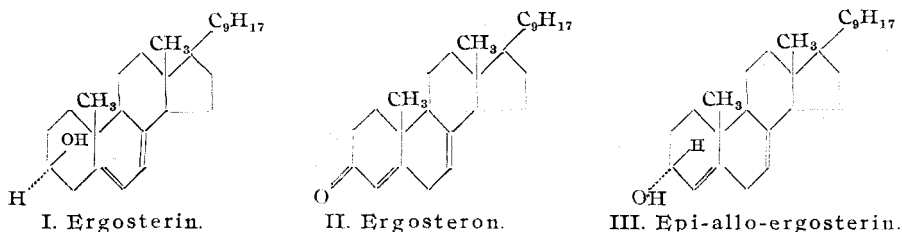


### 103. Adolf Windaus und Karl Buchholz: Über die Hydrierung des Ergosterons.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]  
(Eingegangen am 22. Februar 1939.)

Bei der Dehydrierung des Ergosterins (I) nach dem Verfahren von Dimroth<sup>1)</sup> oder von Oppenauer<sup>2)</sup> erhält man ein Ergosteron, dem wir die Formel II zugeschrieben haben.

Bei der Hydrierung des Ergosterons nach Meerwein-Ponndorf sollen, wie Marker und Mitarbeiter<sup>3)</sup> angeben, Ergosterin und Epi-ergosterin entstehen. Da wir uns für das Epi-ergosterin interessieren, haben wir die Hydrierung des Ergosterons wiederholt<sup>4)</sup>; wir haben aus ganz reinem Ergosteron nur geringe Mengen von Ergosterin erhalten und haben ferner zeigen können, daß die Verbindung, die die amerikanischen Forscher als Epi-ergosterin beschreiben, einen andern Bau besitzen muß, da sie, wie sich aus ihrem Spektrum ergibt, keine konjugierten Doppelbindungen enthalten kann. Wir haben sie Epi-allo-ergosterin genannt und ihr die Formel III zugeschrieben.



Auch Heilbron und seine Mitarbeiter<sup>5)</sup> haben die Hydrierung des Ergosterons untersucht und haben Ergebnisse erhalten, die nicht mit unseren übereinstimmen; sie isolieren aus dem Hydrierungsgemisch eine Additionsverbindung vom Schmp. 196°, die qualitativ und quantitativ dasselbe Spektrum zeigt wie Ergosterin und die zu 50% aus Ergosterin und zu 50% aus Epi-ergosterin bestehen soll. Diese Additionsverbindung soll sehr leicht veränderlich sein und sich in ein Material vom Schmp. 155° umlagern, das 50% Ergosterin und 50% Epi-allo-ergosterin enthält. Heilbron und Mitarbeiter schließen daraus, daß bei der Hydrierung des Ergosterons (II) nach Meerwein-Ponndorf eine leichte und vollständige Wanderung der Doppelbindung C<sub>4-5</sub> nach C<sub>5-6</sub> stattfindet; dabei entstanden Ergosterin und Epi-ergosterin; letzteres sei aber sehr unbeständig und isomerisiere sich schon bei Zimmertemperatur zu unserem Epi-allo-ergosterin (III).

Nach Erscheinen der englischen Arbeit haben wir unsere Versuche wiederholt; es ist uns aber nicht gelungen, die Angaben der englischen Forscher zu bestätigen, ohne daß wir angeben können, wodurch die Verschiedenheit unserer Ergebnisse bedingt ist. Der wesentliche Unterschied ist der folgende: Die Additionsverbindung vom Schmp. 196°, sofort nach der Darstellung untersucht, gibt bei der optischen Messung nur einen halb so großen Extinktionskoeffizienten wie Ergosterin; sie enthält also nicht 100%, sondern nur 50%

<sup>1)</sup> Dissertation. Göttingen 1936.

<sup>2)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas **56**, 137 [1937].

<sup>3)</sup> Marker, Kamm, Laucius u. Oakland, Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 1840 [1937].

<sup>4)</sup> B. **71**, 576 [1938].

<sup>5)</sup> Heilbron, Kennedy, Spring u. Swain, Journ. chem. Soc. London **1938**, 869.

an Stoffen mit dem Ergosterinspektrum. Das Spektrum verändert sich auch nicht, wenn die Verbindung im Vakuum aufgehoben wird.

Die von uns isolierte Additionsverbindung vom Schmp. 196<sup>o</sup> besteht aus 50% Ergosterin und 50% Epi-allo-ergosterin (nicht Epi-ergosterin); und sie kann auch leicht aus ihren Komponenten synthetisiert werden.

Bei der Untersuchung des rohen Hydrierungsproduktes aus Ergosteron haben wir in mehrmals wiederholten Versuchen die folgenden Ergebnisse erhalten: 10 g rohes Hydrierungsprodukt enthalten nach einer spektralanalytischen Untersuchung 1.8—2 g Ergosterin und Epi-ergosterin. Von den 10 g Hydrierungsprodukt sind 6.4 g mit Digitonin fällbar; in der Fällung finden sich etwa 1.9 g Ergosterin und 4.5 g Allo-ergosterin; nicht fällbar sind 3.60 g; sie enthalten 3.47 g Epi-allo-ergosterin und nur 0.13 g Epi-ergosterin. Die Allo-Derivate überwiegen also von vornherein im Hydrierungsprodukt.

Von diesen 4 Stoffen haben wir in unserer vorigen Notiz<sup>4)</sup> die Isolierung des Ergosterins und des Epi-allo-ergosterins beschrieben. Inzwischen haben wir auch das Allo-ergosterin in reinem Zustande isoliert. Es spaltet leichter Wasser ab als das Ergosterin und geht dabei in einen Kohlenwasserstoff vom Schmp. 86<sup>o</sup> über.

Das Epi-ergosterin haben wir noch nicht vom Epi-allo-ergosterin trennen können; wir haben aber nachgewiesen, daß das epi-ergosterinhaltige Material sein Spektrum beim Aufheben im Vakuum nicht verändert. Das Epi-ergosterin lagert sich also nicht freiwillig in Epi-allo-ergosterin um, wie Heilbron und Mitarbeiter<sup>5)</sup> behaupten.

Interessant ist, daß das epi-ergosterinhaltige Gemisch, das frei von Ergosterin ist, beim Bestrahlen antirachitisch hochwirksam wird. Die Epi-Derivate der Provitamine sind also augenscheinlich aktivierbar. Epi-allo-ergosterin wird dagegen beim Bestrahlen nicht antirachitisch aktiviert.

Schließlich sei noch erwähnt, daß das Epi-allo-ergosterin beim Dehydrieren nach Oppenauer in das Ergosteron zurückverwandelt wird; dies ist eine gute Stütze für die angenommene Formel III.

### Beschreibung der Versuche.

#### Isolierung des Allo-ergosterins.

Die Hydrierung des Ergosterons wird nach den Angaben von Marker u. Mitarbb.<sup>3)</sup> durchgeführt; die Isolierung der Additionsverbindung vom Schmp. 196<sup>o</sup> geschieht nach den Angaben von Heilbron u. Mitarbb.<sup>5)</sup>. Die Mutterlaugen, aus denen die Additionsverbindung auskristallisiert ist, werden in einen mit Digitonin fällbaren und einen unfällbaren Anteil zerlegt. In der Fällung befinden sich die Digitonide des Ergosterins und des Allo-ergosterins, im Filtrat bleiben Epi-allo-ergosterin und die kleine Menge Epi-ergosterin; das Digitonid wird in der üblichen Weise mit Pyridin und Äther zerlegt; das erhaltene Gemisch von Ergosterin und Allo-ergosterin wird in die Dinitrobenzoate verwandelt, und diese werden aus Aceton umkristallisiert; hierbei reichert sich das leichter lösliche Dinitrobenzoat des Allo-ergosterins in den Mutterlaugen an; diese werden nun verseift, die durch Verseifung entstandenen Sterine werden in Benzin-Benzol (1:1) gelöst und an Aluminiumoxyd adsorbiert. Beim Eluieren mit Benzin-Benzol (ohne Zusatz von Methylalkohol) wird das Allo-ergosterin allmählich aus der Säule herausgewaschen, während das Ergosterin unter diesen Bedingungen sehr

fest haftet. Beim Eindampfen der Eluate erhält man einen Rückstand, der nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol schöne Nadeln vom Schmp. 129—130° liefert; diese enthalten, wie die spektroskopische Untersuchung ergibt, kein Ergosterin mehr.

29.5 mg Sbst., 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = -0.53^\circ$ .

$[\alpha]_D^{20} = -35.96^\circ$ .

4.915 mg Sbst.: 15.280 mg CO<sub>2</sub>, 4.960 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O. Ber. C 84.74, H 11.20. Gef. C 84.79, H 11.29.

Das mittels Pyridin-Essigsäureanhydrid dargestellte Acetylderivat krystallisiert aus Äther-Methanol in langen Nadeln vom Schmp. 137°.

53.0 mg Sbst., 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = 2.055^\circ$ .

$[\alpha]_D^{16} = -77.5^\circ$ .

5.390 mg Sbst.: 16.210 mg CO<sub>2</sub>, 5.080 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 82.12, H 10.56. Gef. C 82.02, H 10.55.

Das *m*-Dinitro-benzoat, in der üblichen Weise bereitet, bildet lange, fast weiße Nadeln vom Schmp. 165°.

25.7 mg Sbst., 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = -1.25^\circ$ .

$[\alpha]_D^{18} = -97.3^\circ$ .

4.733 mg Sbst.: 12.380 mg CO<sub>2</sub>, 3.400 mg H<sub>2</sub>O. — 4.016 mg Sbst.: 0.169 ccm N<sub>2</sub> (764 mm, 25°).

C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 71.14, H 7.85, N 4.74. Gef. C 71.34, H 8.03, N 4.85.

Kohlenwasserstoff C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>: Eine Lösung von 300 mg Allo-ergosterin in 30 ccm Methanol wird nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt; nach dem Erkalten scheiden sich Blättchen ab, die bei 86.5° schmelzen.

21.0 mg Sbst., 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +3.00^\circ$ .

$[\alpha]_D^{19} = +285.7^\circ$ .

5.073 mg Sbst.: 16.505 mg CO<sub>2</sub>, 5.100 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>. Ber. C 88.80, H 11.20. Gef. C 88.73, H 11.25.

Epi-allo-ergosterin gibt bei derselben Behandlung denselben Kohlenwasserstoff vom Schmp. 86.5°. Auch beim Erwärmen des Epi-allo-ergosterins mit Natriumäthylat auf 180° wird dasselbe Ergo-tetraen gebildet.

26.1 mg Sbst., 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha_D = +3.71^\circ$ .

$[\alpha]_D^{20} = +284.2^\circ$ .

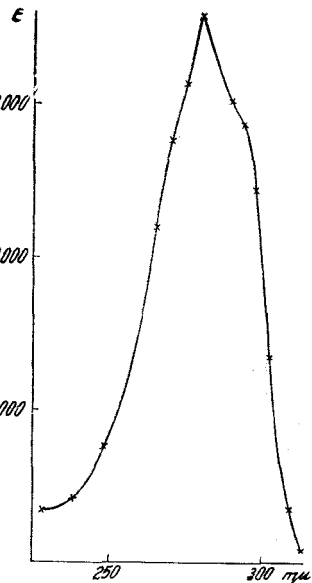
4.955 mg Sbst.: 16.135 mg CO<sub>2</sub>, 4.920 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>. Ber. C 88.80, H 11.20. Gef. C 88.81, H 11.11.

Das Spektrum befindet sich auf der Abbild. 1.

Der Chem. Fabrik E. Merck und der I.-G. Farbenindustrie A.-G. danken wir vielmals für das uns zur Verfügung gestellte Ergosterin.

Zusatz bei der Korrektur: Hr. Prof. Heilbron, London, hat mich freundlicherweise darauf aufmerksam gemacht, daß sich in der Arbeit von F. Wetter u. K. Dimroth (B. 70, 1669 [1937]) bei der Angabe der optischen Drehung des Ergosterons ein Rechenfehler findet. Statt der dort angegebenen Drehwerte  $[\alpha]_D = -0.52^\circ$  und  $-0.84^\circ$  muß es richtig heißen  $[\alpha]_D = -5.2^\circ$  und  $-8.4^\circ$ . Ich danke Hrn. Prof. Heilbron für den Hinweis auf dieses Versehen.



Abbild. 1.  
Kohlenwasserstoff C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>:  
0.005-proz. ätherische Lösung.

Windaus.