

143. Huang-Minlon: Einige Abbaureaktionen am Ergosterin.

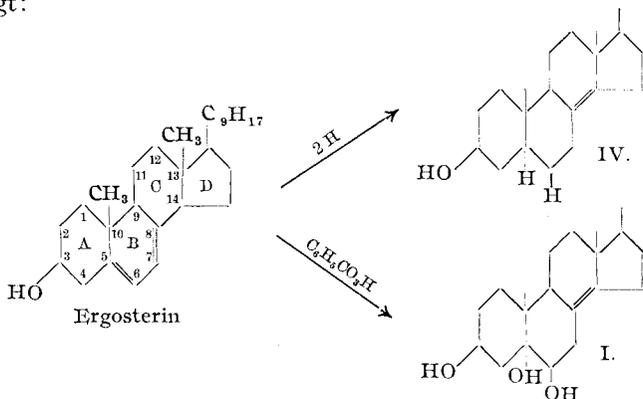
[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]

(Eingegangen am 21. März 1939.)

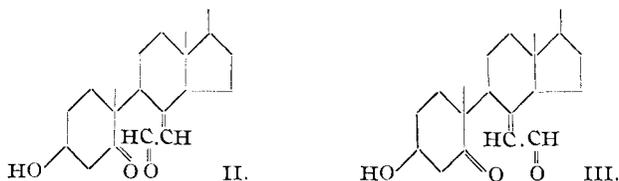
Heilbron, Morrison und Simpson¹⁾ erhielten aus Ergostadienatriol (I), das nach Windaus und Lüttringhaus²⁾ aus Ergosterin dargestellt wurde, durch Glykolspaltung mittels Bleitetraacetats einen Ketoaldehyd (II bzw. III) vom Schmp. 155—156°.

Bei der Wiederholung dieser Reaktion wurde außer dem Heilbronschen Aldehyd (Nadeln vom Schmp. 159—160°) in guter Ausbeute noch eine zweite Verbindung gleicher Zusammensetzung vom Schmp. 163—164° erhalten, die in Äther und Methanol schwerer löslich ist als der Aldehyd der erstgenannten Autoren und sich aus Methanol in dünnen Blättchen ausscheidet. Beide Verbindungen geben miteinander eine Schmelzpunktsdepression, wodurch ihre Verschiedenheit erwiesen ist; sie reduzieren ferner ammoniakalische Silbernitratlösung und besitzen fast gleiche Absorptionsspektren (Abbild.), so daß es sich also bei beiden Produkten um isomere α,β -ungesättigte Aldehyde handelt. Während der Aldehyd von Heilbron leicht ein Monoxim vom Schmp. 195—196° liefert, gibt der isomere Aldehyd unter gleichen Bedingungen kein krystallisierendes Oxim.

Bekanntlich geht das Ergosterin durch Hydrierung der $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung unter Verschiebung der $\Delta^{7,8}$ -Doppelbindung nach 8.14 in α -Dihydroergosterin (IV) über. Man kann annehmen, wie es auch Heilbron und Mitarbeiter tun, daß die Absättigung der $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung des Ergosterins durch zwei Hydroxylgruppen eine analoge Doppelbindungsverschiebung mit sich bringt:

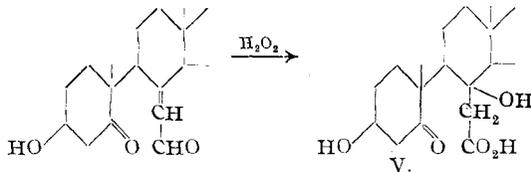


Es ist verständlich, daß das Triol durch Glykolspaltung unter Rückwanderung der Doppelbindung von 8.14 nach 7.8 in 2 *cis-trans*-isomere Aldehyde umgewandelt wird (II und III).

¹⁾ Journ. chem. Soc. London 1933, 305.²⁾ A. 481, 127 [1930].

Jedoch erscheint es auch möglich, daß ein primär entstehender Aldehyd über die Enolform z. Tl. in die stereoisomere Verbindung übergeht.

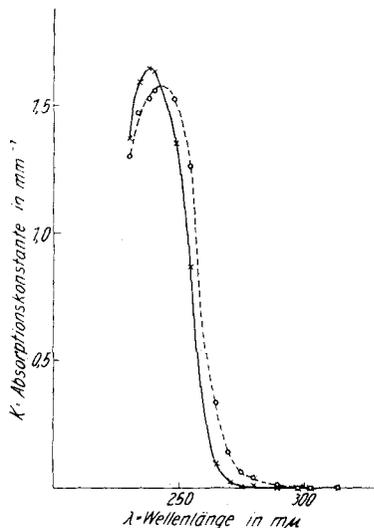
Während Versuche, die beiden Aldehyde über ihre Oxime zu den entsprechenden Säuren zu oxydieren, scheiterten, konnten die Isomeren II und III durch Behandeln mit H_2O_2 und Alkali fast quantitativ in dieselbe Säure (V) vom Schmp. 162—163° übergeführt werden, die jedoch nach den Analysenwerten nicht die entsprechende ungesättigte Säure, sondern eine Säure darstellt, die durch Anlagerung von ein Mol. H_2O an die zur Carboxylgruppe α, β -ständige Doppelbindung entstanden ist (V).



Auch die Analysenzahlen des Methylesters vom Schmp. 165—166° und des Acetat-methylesters vom Schmp. 153—154° sprechen für eine solche Formel. Die Annahme einer *cis-trans*-Isomerie zwischen den Aldehyden II und III wird durch den Übergang in die gleiche Säure V bestätigt. Da von dieser bzw. ihrem Methylester nur ein Monoacetat erhalten werden konnte, wird das Vorliegen einer tertiären Hydroxylgruppe in der Säure angenommen.

Der Aldehyd vom Schmp. 159—160° liefert durch Behandlung mit einem nur geringen Überschuß von H_2O_2 neben V einen Neutralkörper vom Schmp. 188—189°, dessen Analysenwerte keinen Einblick in seine Konstitution geben. Durch weitere Behandlung mit H_2O_2 und Alkali konnte dieses Produkt jedoch auch in die Säure V übergeführt werden, so daß der Neutralkörper als ein Zwischenprodukt aufzufassen ist.

Durch Einwirkung von CH_3OH -KOH ohne Zusatz von H_2O_2 lieferte der Aldehyd vom Schmp. 163—164° eine neutrale Substanz von unscharfem Schmp. (etwa bei 50° sinternd, bei 90—92° aufschäumend). Die Analysenwerte seines Oxims (Schmp. 219—220°) passen auf ein Monoxim eines neuen Isomeren des Aldehyds.



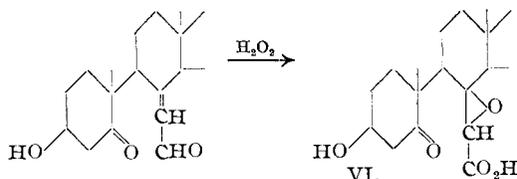
×××× Absorptionsspektrum des Ketoaldehyds aus Ergostadienatriol von Heilbron (Schmp. 159—160°).

○-○-○ Absorptionsspektrum des isomeren Aldehyds aus Ergostadienatriol (Schmp. 163° bis 164°).

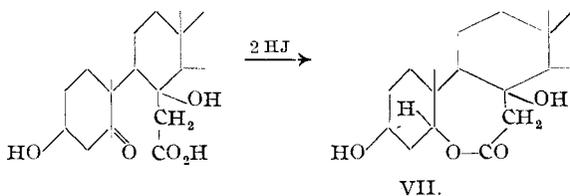
0.02-proz. Lösung in Äther.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß das ungesättigte System $-\text{CH}:\text{CH}:\text{CH}:\text{O}$ durch Einwirkung von alkalischem H_2O_2 in eine Glycidverbindung (VI) übergegangen ist, wie es bei α,β -ungesättigten Ketonen häufig der Fall ist³⁾, obwohl die Analysenwerte der Säure V und ihrer Derivate nicht so gut auf eine solche Formel passen.

Zur Prüfung einer solchen Möglichkeit wurde die Säure V mit Kaliumjodid in Eisessig behandelt. Man sollte erwarten können, daß die Säure im Falle des Vorliegens einer Glycidverbindung unter Eliminierung des Oxyd-



Sauerstoffs zu einer α,β -ungesättigten Säure reduziert würde, was bei Glycidverbindungen allgemein als eine glatte Reaktion gilt⁴⁾. Es konnte jedoch keine Säure, sondern nur ein Körper mit Lactoneigenschaften erhalten werden. Die Lactonbildung der Säure und die Analysenwerte führen zu der Annahme, daß die Ketongruppe der Säure V durch die Jodwasserstoffsäure zu einer sekundären Alkoholgruppe reduziert wurde, und daß die letztere mit der Carboxylgruppe ein Lacton gebildet hat (VII). Aus der alkalischen



Lösung von VII wurde durch Ansäuern und Ausäthern eine Verbindung vom Schmp. 227—228° isoliert, die jedoch unlöslich in Sodalösung ist. Die Analysenwerte dieser Verbindung stimmen auf ein Isomeres von VII. Ob das Lacton vom Schmp. 95—98° ein Isomeregemisch darstellt, das durch Lösen in Alkali und Ansäuern unter Re-cyclisierung ein einheitliches Lacton liefert, ist vorläufig noch nicht entschieden.

Beschreibung der Versuche.

Oxydation des Ergostadientriols.

2 g Triol wurden in einer Pulverflasche mit 150 ccm n_{10} -Bleitetraacetat-Lösung übergossen und weiter nach Heilbron und Mitarbb.¹⁾ behandelt. Der Ätherrückstand wurde in 80-proz. Methanol unter Erwärmen gelöst und zur fraktionierten Krystallisation stehen gelassen. Es schieden

³⁾ Weitz u. Schäffer, B. 54, 2327 [1921]; Hückel, Theoret. Grundlagen d. Organ. Chemie 1, 308.

⁴⁾ Darzens, Compt. rend. Acad. Sciences 150, 1242 [1910]; Bodfors, B. 49, 2801 [1916]; Weitz u. Schäffer, B. 54, 2335 [1921].

sich bald glänzende dünne Blättchen aus (etwa 1 g), die nach Umlösen aus Methanol bei 163—164° schmolzen.

3.401 mg Sbst.: 9.725 mg CO₂, 3.130 mg H₂O.

C₂₈H₄₄O₃. Ber. C 78.51, H 10.35. Gef. C 78.00, H 10.30.

$[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ (in Chloroform).

Aus der Mutterlauge schied sich beim Stehenlassen der isomere Aldehyd in Nadeln aus, die nach wiederholtem Umlösen aus 80-proz. Methanol entsprechend der Angabe von Heilbron und Mitarbb. bei 155—156° schmolzen (etwa 0.8 g); nach weiterem Umlösen aus Äther-Petroläther lag der Schmelzpunkt bei 159—160°.

4.989 mg Sbst. (Schmp. 155—156°): 14.260 mg CO₂, 4.580 mg H₂O.

C₂₈H₄₄O₃. Ber. C 78.51, H 10.35. Gef. C 78.00, H 10.23.

4.787 mg Sbst. (Schmp. 159—160°): 13.780 mg CO₂, 4.400 mg H₂O.

C₂₈H₄₄O₃. Ber. C 78.51, H 10.35. Gef. C 78.54, H 10.29.

$[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ (in Chloroform).

Oxim des Aldehyds von Heilbron.

0.2 g Aldehyd (Schmp. 155—156°) wurden in einer konz. methylalkoholischen Lösung (10 ccm) von 0.5 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 0.7 g Kaliumacetat unter Erwärmen gelöst. Nach zweitägigem Stehenlassen schieden sich Nadeln aus, die nach Umlösen aus Methanol bei 195—196° (Zers.) schmolzen.

2.944 mg Sbst.: 0.079 ccm N (19°, 751 mm).

C₂₈H₄₅O₃N. Ber. N 3.16. Gef. N 3.10.

Oxydation der Aldehyde zur Säure V.

0.4 g Aldehyd (Blättchen oder Nadeln) wurden in etwa 30 ccm Methanol gelöst und die Lösung nach Zusatz von 2 ccm 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge mit 2 ccm Perhydrol langsam unter Umschütteln versetzt. Nach zwei- bis dreitägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die alkalische Lösung mit Wasser verdünnt und die fast klare Lösung mit Äther durchgeschüttelt, vom Äther getrennt und nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat eingeeengt. Die Säure schied sich in kurzen, kleinen Nadeln aus, die nach Umlösen aus Aceton-Wasser oder aus Äther-Petroläther bei 162—163° schmolzen (etwa 0.4 g). Die Säure ist schwer löslich in Äther, leicht löslich in Aceton und heißem Methanol. Sie bildet ein schwer lösliches Natriumsalz vom Schmp. 189—190° (Zers.).

4.110 mg Sbst.: 10.950 mg CO₂, 3.780 mg H₂O.

C₂₈H₄₆O₅. Ber. C 72.73, H 10.03. Gef. C 72.69, H 10.29.

Methylester der Säure V.

0.5 g Säure wurden mittels Diazomethans methyliert. Aus der eingeeengten Ätherlösung schied sich der Ester nach Zusatz von Petroläther und bei weiterem Einengen aus, und schmolz nach dem Umlösen aus verd. Methanol bei 165—166°.

4.453 mg Sbst.: 11.930 mg CO₂, 3.990 mg H₂O. — 3.600 mg Sbst.: 1.860 mg AgJ.

C₂₉H₄₈O₅. Ber. C 73.11, H 10.08, OCH₃ 6.51.

Gef. „ 73.11, „ 10.03, „ 6.17.

Acetat des Methylesters.

0.2 g Methylester wurden in 5 ccm Pyridin gelöst und nach Zusatz von 2 ccm Essigsäure-anhydrid 3 Tage stehen gelassen. Das Acetat wurde mit Wasser gefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umlösen aus Methanol schmolz es bei 153—154°.

5.387 mg Sbst.: 14.135 mg CO₂, 4.610 mg H₂O. — 3.531 mg Sbst.: 1.420 mg AgJ.
 C₃₁H₅₀O₆. Ber. C 71.81, H 9.65, OCH₃ 5.98.
 Gef. „ 71.56, „ 9.57, „ 5.32.

Weitere Oxydationsversuche.

0.4 g Aldehyd (Schmp. 155—156°) wurden in Methanol gelöst und die Lösung mit 2 ccm 20-proz. Kalilauge und 0.4 ccm Perhydrol versetzt. Nach dreitägigem Stehenlassen schied sich ein Neutralkörper in dünnen Blättchen aus, welcher nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol bei 188—189° schmolz und mit den beiden Aldehyden eine Depression gab. Das Produkt lieferte bei weiterer Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxyd die Säure V, wie Schmp. und Mischschmp. zeigten.

Einwirkung von methylalkoholischer Kalilauge auf den Aldehyd vom Schmp. 163—164°.

0.4 g Aldehyd wurden in methylalkoholischer Lösung mit 2 ccm 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge versetzt und stehen gelassen. Durch Verdünnen mit Wasser und Ausäthern wurde ein Neutralkörper erhalten, der trotz mehrmaligen UmlöSENS aus 80-proz. Methanol keinen scharfen Schmelzpunkt zeigte und stets von 50° an sinterte und bei 90—92° schäumte. 0.2 g des obigen Neutralkörpers wurden in einer filtrierten Lösung von 0.5 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 0.7 g Kaliumacetat in 10 ccm Methanol unter Erwärmen gelöst. Nach dreitägigem Stehenlassen schieden sich aus der Lösung durch Anspritzen mit Wasser Nadeln aus, die durch Umlösen aus Methanol-Wasser in 2 Körper getrennt werden konnten. Der zuerst aus der methylalkoholischen Lösung ausgeschiedene Körper schmolz nach wiederholtem Umlösen aus Methanol unscharf bei 194—197° und ist noch nicht weiter untersucht worden. Aus der Mutterlauge schied sich der zweite Körper aus, der nach Umlösen aus Methanol-Wasser bei 219—220° (Zers.) schmolz.

4.864 mg Sbst.: 13.565 mg CO₂, 4.450 mg H₂O. — 3.265 mg Sbst.: 0.090 ccm N (21°, 772 mm).

C₂₈H₄₅O₃N. Ber. C 75.85, H 10.16, N 3.16. Gef. C 76.11, H 10.24, N 3.25.

Einwirkung von Kaliumjodid in Eisessig auf die Säure V.

0.1 g V wurde mit überschüssigem Kaliumjodid in Eisessig auf dem Wasserbade 30—40 Min. erwärmt. Die rote Lösung wurde nach Zusatz von Wasser mit Thiosulfat entfärbt und dann ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde zunächst mit Wasser, dann mit Sodalösung gewaschen. Aus der soda-alkalischen Lösung konnte kein saures Produkt isoliert werden. Die Ätherlösung wurde nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen eingedampft. Der ölige Rückstand wurde durch Reiben mit Aceton fest; nach wiederholtem Umlösen aus Aceton schmolz das Produkt bei 95—98° unter

Sintern. Es war halogenfrei (Beilstein), löslich in Alkali unter Erwärmen, schwer löslich in Aceton und leicht löslich in Methanol.

5.442 mg Sbst.: 14.935 mg CO₂, 4.840 mg H₂O.
C₂₈H₄₆O₄. Ber. 75.34, H 10.31. Gef. C 74.86, H 9.95.

0.2 g des obigen Körpers wurden in einigen ccm 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge unter Erwärmen gelöst und die Lösung mit Wasser verdünnt. Die klare Lösung wurde nach dem Ansäuern ausgeäthert. Aus der eingeeengten Ätherlösung schieden sich Nadeln aus, die nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 227—228° schmolzen. Die Substanz ist unlöslich in Sodalösung, schwer löslich in Äther und Petroläther, leicht löslich in heißem Methanol.

5.008 mg Sbst.: 13.715 mg CO₂, 4.370 mg H₂O.
C₂₈H₄₆O₄. Ber. C 75.34, H 10.31. Gef. C 74.91, H 9.79.

144. Paul Baumgarten: Über die direkte Synthese von 3.5-Dijod-pyridin.

[Aus d. Chem. Institut der Universität Berlin.]
(Eingegangen am 30. März 1939.)

Im letzten Heft dieser Berichte¹⁾ ist eine Synthese von 3.5-Dijod-pyridin beschrieben worden. Diese besteht in der Umsetzung von Jod mit dem Dinatriumsalz der ϵ -Oxy- α -imino- β , δ -pentadien-*N*-sulfonsäure, NaO.CH:CH.CH:CH.CH:N.SO₃Na, wobei Substitution an beiden C-C-Doppelbindungen und anschließend unter Abspaltung von Schwefelsäure Ringschluß zum Dijod-pyridin erfolgt. Die Reaktion verläuft aber nur teilweise (zu 20%) im gewünschten Sinne. Offenbar veranlaßt die freigesetzte Mineralsäure weitere Nebenreaktionen; denn, wie in vorliegender Arbeit festgestellt werden konnte, läßt sich allein durch die Anwesenheit eines säurebindenden Mittels während der Umsetzung die Ausbeute an 3.5-Dijod-pyridin fast verdreifachen. Als säurebindende Stoffe kommen nur solche in Frage, die nicht selbst mit Jod reagieren, und in Methanol, in dem die Umsetzung vorgenommen wird, löslich sind. Als besonders brauchbar hat sich Kaliumacetat erwiesen.

Die verbesserte Synthese von 3.5-Dijod-pyridin wurde in folgender Weise durchgeführt: 2.2 g Dinatriumsalz der ϵ -Oxy- α -imino- β , δ -pentadien-*N*-sulfonsäure werden in einer Lösung von 2.2 g Kaliumacetat in 20 ccm Methanol suspendiert und mit 3.9 g Jod unter Schütteln umgesetzt. In kurzer Zeit gehen Jod und Dinatriumsalz unter Erwärmen in Lösung, während sich 3.5-Dijod-pyridin abscheidet. Nach etwa 12-stdg. Stehenlassen wird es abgesaugt, zuerst mit Methanol, dann mit Wasser nachgewaschen. Ausb. 1.85 g. Aus dem Filtrat fallen beim Versetzen mit genügend Wasser bräunliche Krystalle aus, die nach Waschen mit Thiosulfat-Lösung und Umlösen aus Alkohol weiteres Dijod-pyridin (0.05 g) liefern. Das wäßrig-alkoholische Filtrat gibt nach Eindampfen mit Salzsäure, Behandeln des Rückstandes mit Thiosulfat und Natronlauge und Ausziehen mit Äther noch 0.25 g 3-Jod-pyridin. — Gesamtausbeute an 3.5-Dijod-pyridin 1.9 g, d. s. 57.4% d. Th., bezogen auf das angewandte Dinatriumsalz, oder rund 75% d. Th., bezogen auf das angewandte Jod.

¹⁾ P. Baumgarten, B. **72**, 567 [1939].