

## CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

87. Jahrg. Nr. 1

S. 1 - 160

**1. Hans Herloff Inhoffen, Klaus Brückner und Rudolf Gründel:  
Studien in der Vitamin D-Reihe: Umlagerung des Vitamins D<sub>2</sub> zu einem  
iso-Tachysterin und Partialsynthese eines iso-Vitamins D<sub>2</sub>\*)**

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]  
(Eingegangen am 16. Oktober 1953)

Vitamin D<sub>2</sub> konnte durch Behandlung mit Bortrifluorid-ätherat unter Verschiebung des gesamten Trien-Systems in ein neues Iso-meres umgelagert werden, das als iso-Tachysterin bezeichnet wird.

Weiterhin konnte ein iso-Vitamin D<sub>2</sub> partialsynthetisch gewonnen werden, wobei der aus Vitamin D<sub>2</sub> durch Abbau erhaltene C<sub>21</sub>-Aldehyd Verwendung fand.

Durch Oxydation von iso-Tachysterin sowie durch Umlagerung und Oxydation von iso-Vitamin D<sub>2</sub> wurden schließlich identische Trien-ketone erhalten. Die Konfiguration der beiden neuen Isomeren wird im Zusammenhang mit den Ultraviolett-Absorptionsspektren diskutiert.

Nachdem A. Windaus seine Untersuchungen über die Bestrahlungsprodukte des Ergosterins, insbesondere über das Vitamin D<sub>2</sub>, im Jahre 1943 abgeschlossen hatte, hat die Chemie vor allem des Vitamins D und des Tachysterins kaum eine Erweiterung mehr erfahren. Da andererseits mit den von Windaus und seiner Schule bisher erzielten Ergebnissen zugleich noch eine große Fülle interessanter und offener Fragen zurückgelassen war, haben wir uns entschlossen, die Göttinger Tradition fortzuführen und geben hiermit unsere ersten Resultate bekannt.

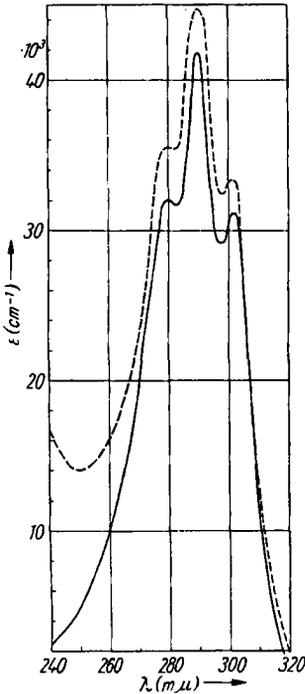
Bezüglich einer Benennung der neu gewonnenen Verbindungen möchten wir uns an folgende Richtlinie halten: Stoffe mit Triensystemen, von denen zwei Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 5.6 und 7.8 liegen, sollen als Isomere des Vitamins D und solche, deren mittlere Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 liegt, als Isomere des Tachysterins bezeichnet werden. Damit werden Vitamin D und Tachysterin, deren Strukturen im wissenschaftlichen Denken einen festen Platz haben, zu eindeutigen Bezugspunkten.

Die Zahl der theoretisch möglichen Isomeren einschließlich der *cis-trans*-Isomeren ist allerdings so groß, daß der Rahmen der als Isomere des Vitamins D und des Tachysterins zu bezeichnenden Stoffe gelegentlich überspannt werden dürfte. Trotzdem möchten wir, nicht zuletzt auch aus historischen Gründen, an dem Vorstehenden festhalten. Zusätzlich kann und soll natürlich die einwandfreie Durchzifferung der Lage der Polyensysteme immer, wo es zweckmäßig erscheint, mit herangezogen werden.

\*) Die werentlichen experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit wurden von dem einen von uns (H. H. I.) im Dezember 1952 im Chemischen Institut der Harvard-Universität, Cambridge, vorgetragen.

### 1. Isomerisierung des Vitamins D<sub>2</sub> zu einem *iso*-Tachysterin (IV)

Im Verlauf unserer Studien haben wir durch Behandlung von Vitamin D<sub>2</sub> (I)<sup>1)</sup> sowohl mit Bortrifluorid-ätherat als auch mit Phosphorsäure ein Produkt

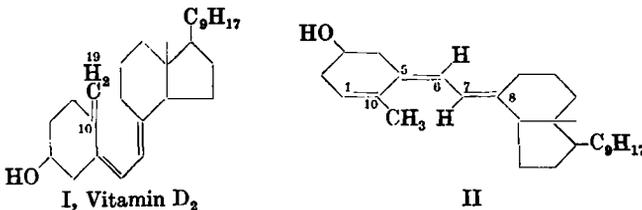


Abbild. 1. Absorptionsspektrum von *iso*-Tachysterin (IV) —, *iso*-Tachysterin-4-methyl-3,5-dinitrobenzoat - - - - ; Lösungsmittel: Äther

erhalten, das sich als einheitliches neues Isomeres erwies und sich durch ein außerordentlich intensives Absorptionsmaximum bei 290 mμ (Nebenmaxima bei 280 und 302 mμ) auszeichnet (Abbild. 1); es ist insbesondere auch nicht identisch mit Tachysterin. Die neue Verbindung ist als *iso*-Tachysterin zu bezeichnen, da sie, wie wir später noch zeigen werden, eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 besitzt.

Nur ein Steroid ist bisher (in unreiner Form) bekannt, das ein ähnliches ringoffenes Triensystem aufweist und in der Lage des Hauptmaximums der UV-Absorption mit dem neu gewonnenen Isomeren nahezu übereinstimmt, nämlich das Pyrotachysterin<sup>2)</sup>. Jedoch ist dort hauptsächlich die Lage der Nebenmaxima eine andere; sie liegen bei 265, 289 und 300 mμ. Außerdem wurde noch beim Erhitzen roher Bestrahlungsprodukte des Ergosterins eine ähnliche Absorption mit starken Maxima bei 290 und 300 mμ beobachtet<sup>3)</sup>, doch konnten hier ebenfalls keine reinen Produkte isoliert werden, und auch in diesem Fall handelt es sich wahrscheinlich um das Pyrotachysterin.

Schon die relativ langwellige Lage des UV-Absorptionsmaximums des neuen *iso*-Tachysterins zeigt, daß es sich dabei um kein ringgeschlossenes Isomeres



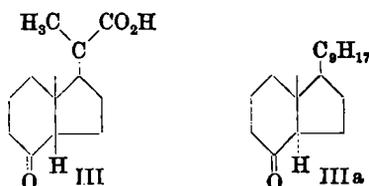
<sup>1)</sup> A. Windaus, O. Linsert, A. Lüttringhaus u. G. Weidlich, Liebigs Ann. Chem. **492**, 226 [1932].

<sup>2)</sup> A. Windaus, F. v. Werder u. A. Lüttringhaus, Liebigs Ann. Chem. **499**, 189 [1932].

<sup>3)</sup> A. Windaus u. E. Auhagen, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **196**, 108 [1931].

handeln kann. Während der Isomerisierung muß also eine Verlagerung entweder allein der semicyclischen Doppelbindung  $C^{10}C^{19}$  in den Ring A nach  $C^1C^{10}$  zu der bisher unbekanntem  $\Delta^{1,10,5,8,7,8}$ -Trien-Konfiguration II oder eine Verschiebung des gesamten Triensystems stattgefunden haben.

Beim Ozonabbau des Produktes, der unter den von A. Windaus zur Konstitutionsaufklärung des Vitamins  $D_2$ <sup>4)</sup> angewandten Bedingungen durchgeführt wurde, ließ sich weder Formaldehyd noch die Abbauketosäure III nachweisen.



Der damit erbrachte Beweis, daß tatsächlich eine Umlagerung aller drei Doppelbindungen erfolgt sein muß, wurde noch dadurch unterstützt, daß auch bei oxydativer Aufspaltung mit Kaliumpermanganat nicht das  $C_{19}$ -Abbauketon IIIa nachgewiesen werden konnte, das bei derselben Behandlung von Vitamin  $D_2$ <sup>5)</sup> entsteht.

Von allen möglichen Wanderungen des Triensystems erscheinen nach den Erfahrungen bei der Isomerisierung des Ergosterins<sup>6)</sup> nur die als wahrscheinlich, die gemäß der Reihenfolge der C-Atome 5, 6, 7, 8 (9), 14, 15 verlaufen. Unter Einbeziehung der Tatsache, daß Bortrifluorid auch *cis-trans*-Umlagerungen an Doppelbindungen katalysiert<sup>7)</sup>, ergeben sich dabei die Möglichkeiten IV bis XI für die Konstitution des Iso-Tachysterins.

Von diesen scheidet VI und VII aus, weil sie dem Tachy- bzw. Pyrotachysterin (s. S. 5) entsprechen und außerdem eine Wanderung des Triensystems nach dem sek.  $C^9$  weniger wahrscheinlich ist als nach  $C^{14}$ . Da sich bei der Bortrifluoridbehandlung während der Isomerisierung mit großer Wahrscheinlichkeit die energetisch günstigste Konfiguration einstellen wird, d. h. die der geringsten sterischen Hinderung und maximaler coplanarer Ausrichtung des ungesättigten Systems, ist von den beiden übrigen Strukturen, die bei einer einfachen Wanderung des Triensystems zu erwarten wären (IV und V), die „*all-trans*“-Konfiguration in IV zweifellos gegenüber der stärker sterisch gehinderten Form V bevorzugt. Die vier möglichen  $\Delta^{5,8,7,8,14,15}$ -Trien-Strukturen VIII bis XI werden als weniger wahrscheinlich erachtet. Der Grund dafür liegt in der überraschenden Ähnlichkeit des Spektrums von *iso*-Tachysterin mit dem des später beschriebenen und in seiner Konstitution gesicherten

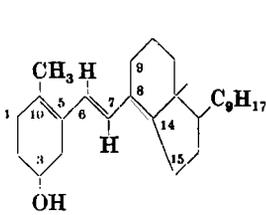
<sup>4)</sup> A. Windaus u. W. Grundmann, Liebigs Ann. Chem. 524, 295 [1936].

<sup>5)</sup> A. Windaus u. W. Grundmann, Liebigs Ann. Chem. 524, 295 [1936]; K. Dimroth u. H. Jonsson, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 520 [1941].

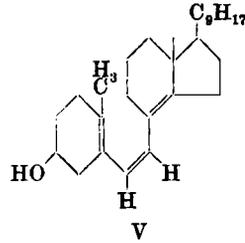
<sup>6)</sup> F. Reindel, E. Walter u. H. Rauch, Liebigs Ann. Chem. 452, 42 [1927]; A. Windaus, K. Dithmar, H. Murke u. F. Suokfüll, Liebigs Ann. Chem. 488, 91 [1931].

<sup>7)</sup> C. C. Price u. M. Meister, J. Amer. chem. Soc. 61, 1595 [1939].

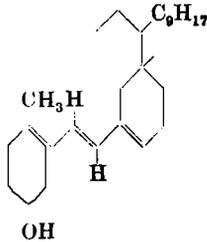
*iso*-Vitamins D<sub>2</sub> (XII), das gleichfalls eine ungestörte „*all*“-*trans*-Verknüpfung der Doppelbindungen besitzt. Jede der Formeln VIII bis XI zeigt jedoch eine Störung der „*all*“-*trans*-Konfiguration infolge Einbaus einer



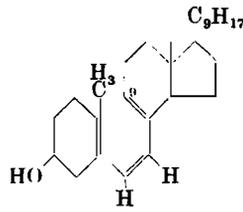
IV, *iso*-Tachysterin ( $\lambda_{\max}$  290 m $\mu$ )



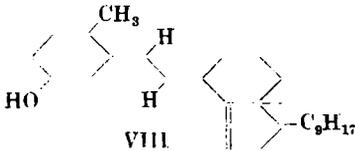
V



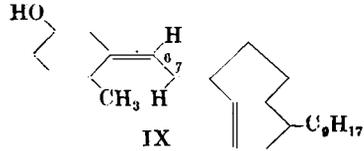
VII, Pyrotachysterin (?)



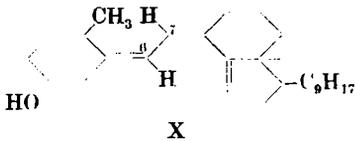
VI, Tachysterin



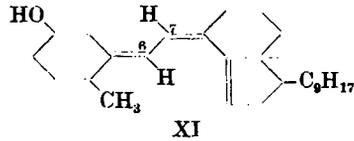
VIII



IX

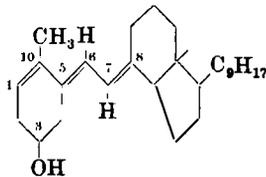


X



XI

Doppelbindung in den Ring D, die sich wahrscheinlich in einer größeren spektralen Verschiedenheit bemerkbar machen müßte. Der chemische Strukturbeweis bereitet größere Schwierigkeiten und muß noch gegeben werden.



XII<sup>8)</sup>, *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> ( $\lambda_{\max}$  288 m $\mu$ )

<sup>8)</sup> Die ausgezogene Bindung der Oxygruppe an C<sup>3</sup> sagt hier nichts über deren sterische Lage aus; es liegt vielmehr ein Isomerengemisch vor.

Dem *iso*-Tachysterin dürfen wir also mit großer Wahrscheinlichkeit die Konstitution IV zuerkennen, bei der die drei Doppelbindungen in linearer Verknüpfung entsprechend einer „*all*“-*trans*-Konfiguration bei langkettigen Polyenen zwischen den Kohlenstoffatomen 10.5–6.7–8.14 liegen.

Mit dieser Konfiguration steht vor allem die außerordentlich starke Rotverschiebung des Absorptionsmaximums um 25 m $\mu$  während der Isomerisierung in Einklang. Diese ließe sich nicht allein durch den Substituentenzuwachs am chromophoren System von 4 auf 6 erklären, wohl aber dann, wenn man eine Aufhebung der starken sterischen Hinderung einbezieht. Diese tritt ein bei dem Übergang der für Vitamin D<sub>2</sub> auf Grund seines chemischen Verhaltens, seiner relativ kurzwelligen UV-Absorption schwacher Intensität und seiner Röntgenstruktur-Analyse<sup>9, 9a)</sup> bewiesenen stark sterisch gehinderten Struktur I in die völlig freie Form IV bzw. XII. Es ist bekannt, daß in den Fällen, wo sterische Hinderung das chromophore System aus seiner ebenen Lage herauszwingt und die freie Drehbarkeit innerhalb desselben verhindert, die Absorption ins Kurzwellige verschoben wird und die Intensität sinkt. Wahrscheinlich läßt sich im Hinblick darauf die Umwandlung von Tachysterin in Pyrotachysterin auch als *cis-trans*-Umlagerung deuten, gemäß einem Übergang in Struktur VII. Die Stabilisierung der an sich sterisch gehinderten und somit energetisch benachteiligten Struktur I des Vitamins D<sub>2</sub> und IV des Tachysterins läßt sich damit deuten, daß die 6  $\pi$ -Elektronen Stabilisierungskomplexe bilden, wie man sie z. B. heute auch als Zwischenstufen im Verlauf von Diensynthesen annimmt<sup>10)</sup>. Modellbetrachtungen zeigen, daß dies aber nur bei Struktur I und VI möglich ist.

*iso*-Tachysterin läßt sich aus den Rohprodukten der mit Bortrifluorid katalysierten Umlagerung leicht durch Hochvakuumdestillation abtrennen und reinigen. Bei Verwendung von Phosphorsäure gelingt dies trotz besserer Rohausbeute jedoch nicht, da die auftretenden Nebenprodukte nicht polymerisiert sind. Die reine Substanz stellt ein schwach gelblich gefärbtes Glas dar, das bisher ebensowenig wie Tachysterin kristallin erhalten werden konnte. Der 4-Methyl-3.5-dinitro-benzoessäureester des *iso*-Tachysterins (Abbild. 1) kristallisiert jedoch prächtig, liefert aber nach der Verseifung – gleichfalls analog dem Tachysterinester – den Alkohol in ölicher Form zurück. Auch beim Acetat und Phenylurethan scheiterten die Versuche zur Kristallisation.

Es schien uns nun ferner von Interesse zu erfahren, ob *iso*-Tachysterin in Vitamin D<sub>2</sub> rückverwandelt werden könne oder ob ein thermischer oder sonstiger Ringschluß möglich sei. Die Versuche haben ergeben, daß die Verbindung thermisch sehr stabil ist, denn selbst nach 8stdg. Erhitzen im Hoch-Vak. auf 230° wurde noch keinerlei Veränderung festgestellt.

Bestrahlung mit dem sehr intensiven kontinuierlichen UV-Licht einer Xenon-Hochdrucklampe bis hinab zu 220 m $\mu$  führte innerhalb kurzer Zeit (für 1 g Substanz 15 Min.)

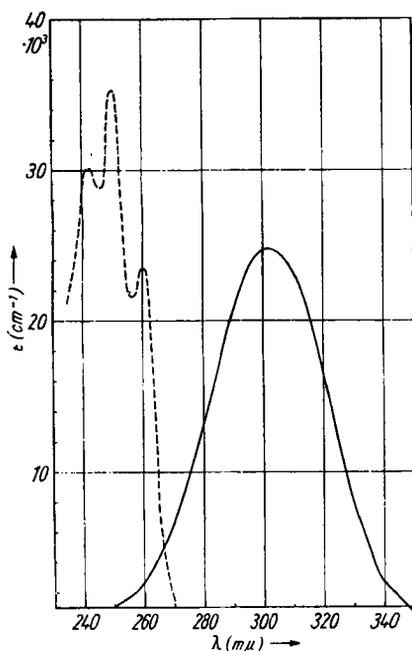
<sup>9)</sup> D. Crowfoot u. J. D. Dunitz, Nature [London] 162, 608 [1948].

<sup>9a)</sup> Diese Untersuchung wurde am kristallinen Vitamin D<sub>2</sub>-4-jod-5-nitro-benzoat durchgeführt und zeigte, daß hier das Molekül um die Achse C<sup>6</sup>–C<sup>7</sup> gedreht ist und in einer atropisomeren gestreckten „*trans*“-Form vorliegt.

<sup>10)</sup> H. Henecka, Z. Naturforsch. 4b, 15 [1949].

zu völligem Abbau des charakteristischen Spektrums, jedoch ließ sich im Bestrahlungsprodukt kein Vitamin D<sub>2</sub> nachweisen. Die genauere Erforschung des Charakters der bei der Bestrahlung erhaltenen Produkte bedarf noch eingehender Untersuchungen\*).

Eine Weiterbehandlung des *iso*-Tachysterins mit Bortrifluorid-äther führte zur Polymerisation. Bei nochmaliger Einwirkung von Phosphorsäure dagegen ließ sich keine Veränderung feststellen.

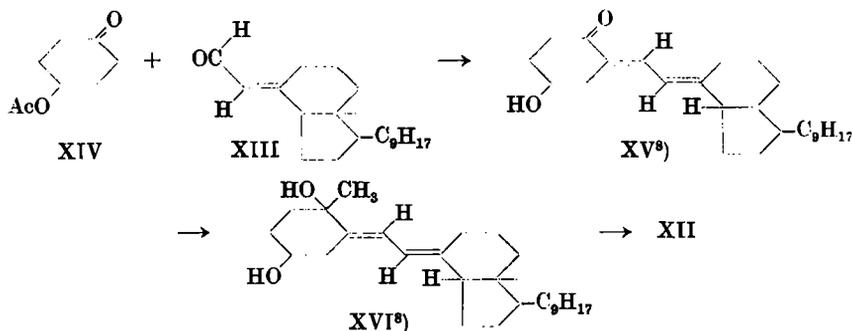


Abbild. 2. Absorptionsspektrum des Kondensationsproduktes XV —, des Diols XVI -----; Lösungsmittel: Äther

## 2. Partialsynthese eines *iso*-Vitamins D<sub>2</sub> (XII)

Als Ausgangsprodukte dienten der von A. Windaus dargestellte C<sub>21</sub>-Abbaualdehyd des Vitamins D<sub>2</sub><sup>11)</sup> (XIII) sowie *p*-Acetoxycyclohexanon<sup>12)</sup> (XIV), die unter der katalytischen Wirkung von Natriumäthylat in das Kondensationsprodukt XV (Abbild. 2) übergeführt wurden; *tert.* Aluminiumbutylat hatte sich als wesentlich schlechter geeignet erwiesen. Die Dikondensation, die bei molarem Verhältnis der Reaktionspartner ausschließlich auftrat, ließ sich mit zunehmendem Überschuß des Ketons XIV bis auf ein ganz geringes Ausmaß

zurückdrängen. Infolge der stark alkalischen Reaktion muß hier mit einer Umlagerung des C,D-Hydrindan-Systems von *trans* in *cis* (über eine



\*) Herrn Prof. Dr. Krautz, Institut für Technische Physik, möchte ich für die zur Verfügung gestellte Xenon-Hochdrucklampe und die Quarzapparatur sowie für vielfachen Rat danken. H. H. I.

<sup>11)</sup> A. Windaus u. U. Riemann, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 206 [1942].

<sup>12)</sup> J. B. Aldersley, G. N. Burkhardt, A. E. Gillam u. N. C. Hindley, J. chem. Soc. [London] 1940, 10.

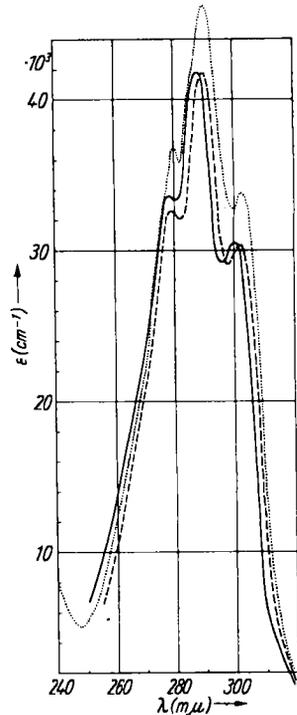
Enolform) gerechnet werden, wie sie für das Abbauketon des Vitamins D<sub>2</sub> schon beschrieben wurde<sup>13</sup>). Außerdem liegt ohne Zweifel das Gemisch der beiden an C<sup>3</sup> epimeren Alkohole vor.

Für die Einführung der Methylgruppe erwies sich die Umsetzung mit Lithiummethyl geeigneter als die mit Methylmagnesiumjodid, da vermutlich im letzteren Fall z.Tl. 1,4-Addition eintrat. Das so erhaltene Diol XVI kristallisierte trotz der Möglichkeit des Vorliegens von 4 Isomeren gegen die Erwartung gut. Es zeichnet sich durch sein außergewöhnliches UV-Absorptionsspektrum aus (Abbild. 2), das 3 Maxima außerordentlich starker Intensität besitzt, analog dem strukturell gleichgebauten Dihydro-tachysterin<sup>14</sup>).

Die Wasserabspaltung aus dem Diol XVI erfolgte durch Hochvakuumdestillation und ergab ein isomeres Vitamin D<sub>2</sub> (XII), das im Charakter des UV-Spektrums bis auf eine Verschiebung aller Maxima um 2 m $\mu$  in das Kurzwellige völlig dem des *iso*-Tachysterins gleicht (s. Abbild. 3). Der neue Stoff stellt ein farbloses, analysenreines Glas dar, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Entsprechend wie bei dem durch Umlagerung gewonnenen *iso*-Tachysterin wurde nun auch hier versucht, einen kristallinen 4-Methyl-3,5-dinitro-benzoesäureester zu erhalten. Jedoch scheiterten diese Versuche, und es blieben trotz großer Reinheit nur Öle zurück. Dieses Verhalten läßt sich dadurch erklären, daß in bezug auf die Stellung der Hydroxylgruppe an C<sup>3</sup> zwei epimere Stoffe nebeneinander vorliegen, durch deren Anwesenheit das an sich schon schwache Kristallisationsvermögen noch weiter herabgesetzt wird.

Die für das *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> aufgestellte Formel XII konnte schon auf Grund des eindeutigen Syntheseweges als gesichert angesehen werden, ließ sich aber noch zusätzlich durch Ozonabbau bestätigen. Hierbei wurde die Abbauketo-säure III nachgewiesen und nach J. M. Heilbron als Semicarbazon charakterisiert<sup>15</sup>). Ferner zeigte die Abwesenheit von Formaldehyd, daß die Wasserabspaltung wie zu erwarten nach C<sup>1</sup> und nicht nach C<sup>10</sup> erfolgt war. Was die Feinstruktur des neuen Isomeren anbetrifft, so sind für das vorliegende Trien-



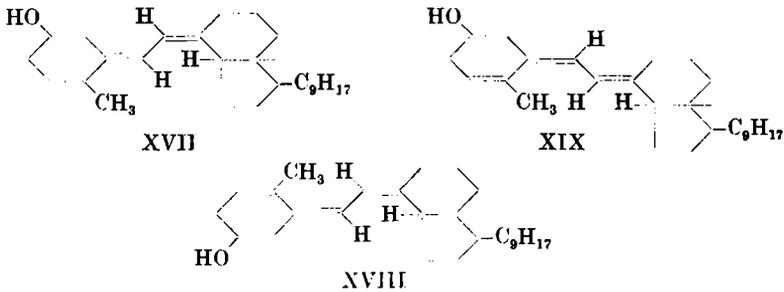
Abbild. 3. Absorptionsspektrum von *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (XII) ———, des Umlagerungsproduktes IV<sup>a</sup>) - - - - -, des Semicarbazons von *iso*-Tachysterinketon (XX) ······; Lösungsmittel: Äther

<sup>13</sup>) K. Dimroth u. H. Jonsson, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 520 [1941].

<sup>14</sup>) F. v. Werder, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 260, 119 [1939].

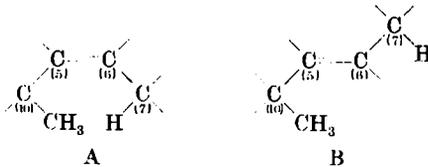
<sup>15</sup>) J. M. Heilbron, R. N. Jones, K. M. Samant u. F. S. Spring, J. chem. Soc. [London] 1936, 905.

system an den beiden semicyclischen Doppelbindungen vier stereoisomere Formen XII und XVII–XIX möglich.



Von diesen vier Möglichkeiten dürfte sich im Verlauf der Synthese zweifellos wieder die energetisch begünstigte Form einstellen, zumal die Bedingungen der Kondensation dies von vornherein sehr wahrscheinlich machen. Dies gilt sowohl für die Doppelbindung 5.6 im Verlauf der Aldolkondensation als auch für die Doppelbindung 7.8, wenn man intermediär die Enolform des Abbaualdehyds XIII oder des Kondensationsketons XV in Betracht zieht. Auch bei der thermisch verlaufenden Wasserabspaltung dürfte – wie bei der Isomerisierung von Tachy- zu Pyrotachysterin – eine *cis-trans*-Umlagerung möglich sein.

Von den vier möglichen Formen scheidet XVIII und XIX aus, da für sie die von Zechmeister und Pauling für Carotinoide aufgestellte Regel zutrifft<sup>16)</sup>, nach der das System A gegenüber B weniger stabil ist, weil sich CH<sub>3</sub> und H gegenseitig sterisch behindern.



Zwischen den Strukturen XII und XVII läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, da beide eine „*all-trans*“-Verknüpfung mit gestreckter und coplanarer Lage des konjugierten Systems besitzen. Trotzdem bevorzugen wir Struktur XII, da sie im Gegensatz zur anderen in Bezug auf die Drehbarkeit um die Bindung C<sup>6</sup>–C<sup>7</sup> völlig frei ist. Dem gewonnenen *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> wird somit Konfiguration XII zugeschrieben, die wie *iso*-Tachysterin (IV) eine „*all-trans*“-Verknüpfung des konjugierten Systems besitzt.

### 3. Isomerisierung des $\Delta^{1,10,5,6,7,8}$ -Trien-Systems (*iso*-Vitamin D<sub>2</sub>) (XII) zum $\Delta^{10,5,6,7,8,14}$ -Trien (*iso*-Tachysterin) (IV)

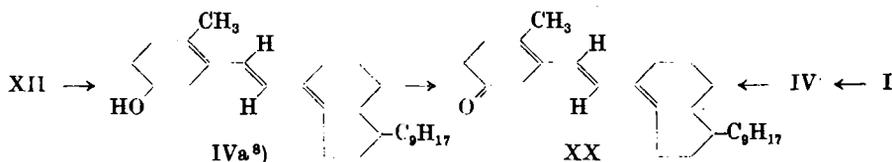
Die glatte Isomerisierung von Vitamin D<sub>2</sub> zum *iso*-Tachysterin (IV) legte den Gedanken nahe, daß wir in letzterem einen Endzustand dieser chemischen

<sup>16)</sup> L. Zechmeister, Chem. Rev. 34, 274 [1944]; L. Pauling, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe 3, 203 [1939].

Umlagerung vor uns haben und daß sich folglich auch im *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (XII) durch eine gleichartige Behandlung die Doppelbindungen im gleichen Sinne verschieben lassen würden. In der Tat zeigte das *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> nach der Behandlung mit Bortrifluorid-ätherat ein Spektrum, das mit dem des *iso*-Tachysterins völlig übereinstimmte.

Die Kristallisation des zugehörigen 4-Methyl-3.5-dinitro-benzoessäureesters schreitet jedoch wesentlich langsamer voran, da im Gegensatz zum *iso*-Tachysterin (IV) die beiden an C<sup>9</sup> epimeren Formen vorliegen<sup>8)</sup>.

Es mußte daher unser letztes Ziel sein, dieses Asymmetriezentrum zu beseitigen, was durch eine Alkoholat-Oxydation erreicht wurde. Die beiden so erhaltenen Ketone XX lieferten nun Semicarbazone, die in beiden Fällen ausgezeichnet kristallisierten. Der Vergleich der aus den beiden Alkoholen IV und XII schließlich erhaltenen Keton-Derivate zeigte, daß sie in Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, Drehung und UV-Absorptionsspektrum (Abbild. 3) völlig gleiche Eigenschaften aufwiesen, so daß an der Identität der beiden Stoffe nicht gezweifelt werden kann. Mit diesem Ergebnis sind die beiden neuen Vertreter der Vitamin D-Reihe, das *iso*-Tachysterin und das *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> in durchsichtiger Weise miteinander verknüpft worden, wobei zugleich weitere Einblicke in die bisher wenig untersuchten sterischen Verhältnisse dieser Verbindungsklasse gewonnen werden konnten.



#### 4. UV-Spektren

Besonderes Interesse bieten die beiden neuen Isomeren des Vitamins D<sub>2</sub> bzw. des Tachysterins (IV u. XII) beim Vergleich ihrer UV-Absorption. Beide Produkte zeigen bis auf eine Verschiebung aller Maxima um 2 m $\mu$  in ihrem Charakter und ihrer Intensität nahezu identische Spektren (Abbild. 3). Wenn man bedenkt, daß bei der Isomerisation des *iso*-Vitamins D<sub>2</sub> zum *iso*-Tachysterin das chromophore System einen Substituentenzuwachs von 5 auf 6 erfährt, wäre eigentlich eine Rotverschiebung von mindestens 5 m $\mu$  zu erwarten. Daß sie im Gegensatz dazu nur 2 m $\mu$  beträgt, ließe sich durch die verschiedene Lage der einzelnen Substituenten erklären, deren Einflüsse offensichtlich gegeneinander wirken.

Im Hinblick auf das in seiner Konfiguration noch nicht geklärte Pyrotachysterin scheinen die vorstehend beschriebenen Ergebnisse auf Grund der ähnlichen UV-Absorption hoher Intensität ein Beweis dafür zu sein, daß auch hier das ungestörte „*all-trans*“-System vorliegt, entsprechend der bereits diskutierten Struktur VII.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemie möchte ich für die vielfältige Förderung danken. — Ferner danke ich Herrn Fabrikant K. Abildgaard, Chemische Fabrik Leo Kopenhagen, für die Unterstützung dieser Arbeit, insbes. für die Zurverfügungstellung großer Mengen Vitamin D<sub>2</sub>.

## Beschreibung der Versuche

Alle Versuche wurden unter strengstem Ausschluß des Luftsauerstoffs unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

*iso*-Tachysterin (IV): 5 g Vitamin D<sub>2</sub> wurden in 250 ccm absol. Benzol gelöst und nach Zugabe von 0.5 ccm Bortrifluorid-ätherat 23 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch zuerst mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt, zum Schluß i. V. Das so erhaltene Rohprodukt, ein schwach gelbes Glas, zeigte eine neue charakteristische UV-Absorption bei 280, 290 und 302 m $\mu$ . Die Extinktion des Hauptmaximums (290 m $\mu$ ) lag bei diesem Versuch bei 31400 cm<sup>-1</sup>, entspr. einer Rohausbeute von 75%; sie wechselte in anderen Ansätzen zwischen 70 und 80%. Das so erhaltene Rohmaterial wurde i. Hochvak. bei 0.001 Torr zwischen 190 und 205° destilliert. Das übergelassene Produkt änderte seine Daten und Eigenschaften auch bei erneuter Destillation nicht und stellte das neue Isomere des Tachysterins dar. Es ließ sich bisher nicht kristallin erhalten. Ausb. 3.45 g (69% d.Th.) (in anderen Ansätzen 66 bis 73%).

$\lambda_{\max}$  280 m $\mu$ ,  $\epsilon = 31300$ ; 290 m $\mu$ ,  $\epsilon = 40800$ ; 302 m $\mu$ ,  $\epsilon = 30650$

C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O (396.6) Ber. C 84.79 H 11.18 Gef. C 84.41 H 10.88

Umlagerung von Vitamin D<sub>2</sub> mittels Phosphorsäure: 1 g Vitamin D<sub>2</sub> wurde in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 5 ccm 80-proz. Phosphorsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei grün, und nach einiger Zeit schied sich Öl ab. Nach 6 Stdn. wurde in üblicher Art und Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt zeigte im UV-Spektrum alle drei Maxima mit den Extinktionen:

$\lambda_{\max}$  280 m $\mu$ ,  $\epsilon = 30700$ ; 290 m $\mu$ ,  $\epsilon = 39000$ ; 302 m $\mu$ ,  $\epsilon = 28400$ .

Nach einer Hochvakuumdestillation erwies sich das Spektrum als nahezu unverändert.

*iso*-Tachysterin-4-methyl-3.5-dinitro-benzoat: 2.9 g des einmal destillierten *iso*-Tachysterins (IV) wurden in 29 ccm Pyridin aufgenommen und mit 2.9 g 4-Methyl-3.5-dinitro-benzoylchlorid <sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingetragen und mit peroxydfreiem Äther ausgezogen, der Auszug dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt, zum Schluß i. V. Zur Entfernung von Säureanhydrid und anderen Verunreinigungen wurde das Rohprodukt in Benzol-Lösung über etwas Aluminiumoxyd filtriert. Nach erneutem Einengen kristallisierte das Produkt aus Aceton/Methanol in sehr feinen Nadeln vom Schnmp. 121–125°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolz der reine Ester bei 126–127.5°;  $[\alpha]_D^{20} = +55.6^\circ$ .

C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub> (604.8) Ber. C 71.49 H 8.00 N 4.63 Gef. C 71.58 H 8.07 N 4.56

Verseifung des Esters: 2.7 g *iso*-Tachysterin-4-methyl-3.5-dinitro-benzoat wurden mit 210 ccm 3-proz. methylalkohol. Kalilauge <sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stde. unter Rückfluß gekocht, die Lösung anschließend am absteigenden Kühler bis ungefähr auf die Hälfte abdestilliert und abkühlen gelassen. Danach wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert, der Auszug mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt, zum Schluß i. V. sorgfältig entgast. Das nunmehr reine *iso*-Tachysterin hinterließ als ein fast farbloses Glas. Auch hier versagten bisher alle Versuche zur Kristallisation. Ausb. nahezu quantitativ;  $[\alpha]_D^{20} = -71^\circ$ .

280 m $\mu$ ;  $\epsilon = 31950$ ; 290 m $\mu$ ,  $\epsilon = 41800$ ; 302 m $\mu$ ,  $\epsilon = 31200$ .

Eigenschaften des *iso*-Tachysterins. 1. Verhalten beim Erhitzen: *iso*-Tachysterin ließ sich 8 Stdn. auf 220° erhitzen, ohne daß sich eine Veränderung zeigte. Erst bei 8stdg. Erhitzen auf 240° zeigte sich ein Absinken der Extinktion des Hauptmaximums der Absorption auf  $\epsilon = 28750$  cm<sup>-1</sup>, jedoch ist dieser geringe Abbau wahrscheinlich mehr einer allgemeinen Zersetzung zuzuschreiben als einer geregelten Umlagerung im Molekül.

2. Verhalten beim Belichten: *iso*-Tachysterin erlitt bei Bestrahlung mit dem kontinuierlichen Spektrum einer Xenon-Hochdrucklampe bis abwärts zu 220 m $\mu$  inner-

halb von 15 Min. einen völligen Abbau seiner charakteristischen Absorptionsbanden bei 290  $\mu$ . Das Bestrahlungsprodukt zeigt eine neue Adsorption bei 255  $\mu$  ( $\epsilon = 11000$ ). Wie sich aus seinem Verhalten bei Destillation und Chromatographie ergibt, handelt es sich dabei um ein Gemisch verschiedener, wahrscheinlich zweier Stoffe. Es läßt sich dabei eine Trennung zwischen Fraktionen mit  $\lambda_{\max}$  bei 250  $\mu$  und solchen bei  $\sim 270$   $\mu$  erzielen. Über die Art der photochemischen Umwandlung lassen sich nur Vermutungen anstellen; es gelang bisher nicht, eines der Reaktionsprodukte zu isolieren.

Ozonisation von *iso*-Tachysterin (IV): Als Modellversuch wurde zunächst Vitamin D<sub>2</sub> in der von A. Windaus vorgeschriebenen Weise ozonisiert und dabei sowohl das Formaldehyd-dimedon als auch die Abbauketosäure III isoliert. Daneben entstand zusätzlich noch die bisher nicht beschriebene Dimedonverbindung des durch Abbau der Seitenkette gebildeten Methyl-isopropyl-acetaldehyds, die beim Umkristallisieren in den Mutterlauge des Dimedon-Rohproduktes ausfiel, sich aber nicht völlig vom Formaldehyd-dimedon trennen ließ.

Für die Ozonisierung von *iso*-Tachysterin wurde je 1 g Substanz in 40 ccm Eisessig mit 5-proz. Überschuß an Ozon behandelt und danach das Reaktionsgemisch mit Wasserdampf destilliert. In einer eisgekühlten Vorlage wurden etwa 700 ccm Destillat gesammelt, diese zuerst mit Natronlauge, dann mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit 30 ccm einer 5-proz. Lösung von Dimedon in Äthanol versetzt. Über Nacht schieden sich 260 mg einer flockigen weißen Fällung ab, die sich beim Umkristallisieren als einheitlich und als Dimedon des Methyl-isopropyl-acetaldehyds erwiesen. Es kristallisiert aus Äthanol in derben Quadern vom Schmp. 156°.

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> (362.5) Ber. C 72.89 H 9.45 Gef. C 73.09 H 9.43

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde wie beim Modellversuch am Vitamin D<sub>2</sub> aufgearbeitet, jedoch konnte weder die Ketosäure direkt noch deren Semicarbazon nachgewiesen werden.

Oxydation des *iso*-Tachysterins (IV) zum Keton XX: 2 g *iso*-Tachysterin wurden in 25 ccm Cyclohexanon und 145 ccm Toluol gelöst und zur Trocknung davon 45 ccm abdestilliert. Danach wurden 1.3 g Aluminiumisopropylat zugesetzt und das Reaktionsgemisch  $\frac{3}{4}$  Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde es wie üblich mit Wasserdampf destilliert, der Destillationsrückstand unter peinlicher Vermeidung jeder Spur Säure ausgeäthert, der Ätherauszug neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Letzte Reste von Kondensationsprodukten des Cyclohexanons ließen sich durch längeres Erwärmen des Rückstandes i. Hochvak. bei 0.001 Torr auf 100° entfernen. Es verblieben danach 2.08 g eines braunen Öles ( $\lambda_{\max}$  290  $\mu$ ,  $\epsilon = 31700$  cm<sup>-1</sup>), das zur weiteren Reinigung in Benzol über Aluminiumoxyd filtriert wurde. Das Eluat enthielt 1.46 g (73% d. Th.) des nahezu reinen Ketons als gelbes, zähflüssiges Öl (XX).

$\lambda_{\max}$  280  $\mu$ ,  $\epsilon = 30300$ ; 290  $\mu$ ,  $\epsilon = 38100$ ; 302  $\mu$ ,  $\epsilon = 27800$

Semicarbazon: 1.46 g gereinigtes Keton wurden mit 15 ccm einer 10-proz. methanol. Semicarbazidacetat-Lösung versetzt und 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Semicarbazon fiel bereits nach kurzem Erhitzen aus; nach dem Erkalten wurden 1.5 g Rohprodukt vom Zersp. 170–172° erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester oder Chloroform/Methanol lag der Zersp. des nunmehr reinen, farblosen Produktes bei 183–184°. Die Verbindung ist sehr luft- und lichtempfindlich, erkenntlich an der schnell erfolgenden Gelbfärbung.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-17.3^\circ \pm 0.5^\circ$ .

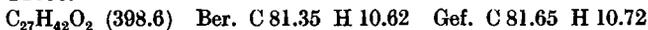
$\lambda_{\max}$  280  $\mu$ ,  $\epsilon = 36800$ ; 290  $\mu$ ,  $\epsilon = 46200$ ; 302  $\mu$ ,  $\epsilon = 33800$

C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>ON<sub>3</sub> (451.7) Ber. C 77.11 H 10.04 N 9.30 Gef. C 77.12 H 10.02 N 9.14

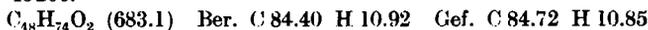
#### Partial-Synthese eines *iso*-Vitamins D<sub>2</sub> (XII)

Kondensation von *p*-Acetoxy-cyclohexanon mit dem Abbaualdehyd vom Vitamin D<sub>2</sub> (XIII): 500 mg Aldehyd XIII und 3.87 g Keton XIV wurden in 10 ccm absol. Alkohol gelöst, dann mit 10 ccm einer 2-proz. Natriumäthylat-Lösung versetzt und 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. unter Stickstoff bei  $-20^\circ$  stengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit verd. Salzsäure neutralisiert, in Wasser eingetragen, mit Äther ausgeschüttelt, der Auszug mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und

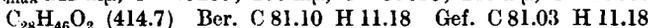
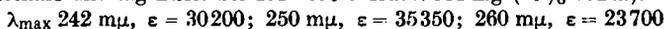
eingedampft, zum Schluß i.V. Die Reinigung des Rohproduktes, eines gelb-braunen Öles, erfolgte durch Chromatographie. Dabei wurde zunächst mit Benzol wenig Öl eluiert, dann mit Methylenchlorid geringe Mengen Dikondensationsprodukt und anschließend das erwünschte Kondensationsprodukt, das schließlich mit Äther vollständig gewonnen werden konnte. Der Verlauf der Trennung ließ sich durch Aufnahme der charakteristischen Spektren leicht verfolgen. Die krist. Fraktionen des erwünschten Kondensationsproduktes wurden aus Methanol/Wasser mehrfach umkristallisiert. — Ausb. 255 mg Rohprodukt (39.6% d.Th.); 200 mg Reinprodukt (30% d.Th.); Schmp. 139.5–140.5°;  $\lambda_{\max}$  302  $\mu$ ,  $\epsilon = 24750$ .



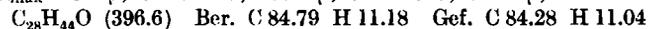
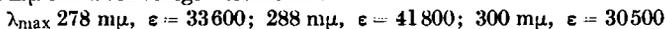
Das als Nebenprodukt erhaltene Dikondensationsprodukt kristallisiert aus Methylenchlorid/Methanol in hellgelben Nadeln. Schmp. 206–207°;  $\lambda_{\max}$  240  $\mu$ ;  $\epsilon = 19500$ ; 348  $\mu$ ,  $\epsilon = 45200$ .



Umsetzung des Kondensationsproduktes mit Lithiummethyl zum Diol XVI: Aus 1.15 g Lithium in 200 ccm Äther und 12.5 g Methyljodid in 50 ccm absol. Äther wurde zunächst eine Lithiummethyl-Lösung hergestellt. Nach Absetzen derselben wurden davon 50 ccm zu 430 mg Kondensationsprodukt in 10 ccm Äther hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde es in Wasser eingetragen, ausgeäthert, der Ätherauszug mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterließ ein Öl, das schnell kristallisierte ( $\lambda_{\max}$  242  $\mu$ ,  $\epsilon = 25750$ ; 250  $\mu$ ,  $\epsilon = 29750$ ; 260  $\mu$ ,  $\epsilon = 19920$ ). Das Rohprodukt ließ sich aus Methanol umkristallisieren. Der Schmp. blieb, wahrscheinlich infolge der auftretenden Isomeren, unscharf und lag meist bei 132–140°. Ausb. 351 mg (78% d.Th.).



Wasserabspaltung aus dem Diol XVI zum *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (XII): 810 mg umkristallisiertes Diol XVI wurden in ein Kugelrohr übergeführt und bei 0.001 Torr bis 220° destilliert. Das völlig farblose Glas wurde dann bei einer erneuten Destillation bis 180° von einem ganz geringen Vorlauf befreit und schließlich noch zweimal überdestilliert. Das gewonnene Produkt (660 mg; 85.5% d.Th.) war analysenrein und änderte seine Daten und Eigenschaften nicht mehr. Es besaß ein UV-Spektrum von völlig gleichem Typus wie das durch Umlagerung entstandene *iso*-Tachysterin, nur lagen die Maxima um 2  $\mu$  ins Kurzwellige verschoben.



Ozonisation des *iso*-Vitamins D<sub>2</sub> (XII): Nach der von A. Windaus für die Ozonisation des Vitamins D<sub>2</sub> angegebenen Methode wurden 2 g *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> in 80 ccm Eisessig bei Zimmertemp. ozonisiert, das erhaltene Ozonid anschließend durch Wasserdampfdestillation gespalten und das Destillat in der bei der Ozonisation des *iso*-Tachysterins (IV) beschriebenen Weise aufgearbeitet. Nach eintägigem Stehenlassen schieden sich 569.2 mg eines schaumigen Niederschlags ab, die sich beim fraktionierten Kristallisieren als einheitliches Dimedon des Methyl-isopropyl-acetaldehyds vom Schmp. 156° erwiesen. Formaldehyd-dimedon konnte nicht nachgewiesen werden. Der Destillationsrückstand wurde in einen neutralen und einen sauren Anteil aufgetrennt. Der saure Anteil ließ sich bei 0.001 Torr und 140–160° destillieren. Das Destillat von 260 mg zeigte kristalline Ansätze und stellte die Abbau-Ketosäure III dar.

Semicarbazon der Abbau-Ketosäure: 260 mg destillierte Abbauketosäure wurden in 0.5 ccm Methanol gelöst, mit 4 ccm einer alkohol. 10-proz. Semicarbazidacetatlösung versetzt und 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen schied sich das Semicarbazon in Rosetten von Nadeln ab. Die Fällung ließ sich durch Wasserzusatz vervollständigen (142 mg). Nach mehrmaligem Umkristallisieren besaß das Produkt einen Zersp. von 218–219° und zeigte im Gemisch mit dem aus Vitamin D<sub>2</sub> erhaltenen Semicarbazon der Abbauketosäure keine Schmp.-Erniedrigung.

Umlagerung des *iso*-Vitamins D<sub>2</sub> (XII): 1 g *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> wurde unter völlig gleichen Bedingungen, wie sie bei der Umlagerung des Vitamins D<sub>2</sub> vorlagen, mit Bor-trifluorid-ätherat behandelt. Im Verlaufe der Destillation des Rohproduktes bei 0.001 Torr wurde zunächst bis 180° ein geringer Vorlauf abgetrennt, dann bis 210° überdestilliert. Das dabei erhaltene Produkt IVa stellt wiederum ein fast farbloses Glas dar. Ausb. 764 mg (76% d.Th.). (In anderen Ansätzen 70–80%.)

C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O (396.6) Ber. C 84.79 H 11.18 Gef. C 84.54 H 11.03  
 $\lambda_{\max}$  280 m $\mu$ ;  $\epsilon = 32500$ ; 290 m $\mu$ ,  $\epsilon = 41900$ ; 302 m $\mu$ ,  $\epsilon = 30850$

Oxydation des Umlagerungsproduktes IVa zum *iso*-Tachysterin-ke-ton (XX): 764 mg IVa wurden in 60 ccm Toluol und 9.6 ccm Cyclohexanon gelöst, davon zur Trocknung 20 ccm abdestilliert, nach Erkalten 640 mg Aluminiumisopropylat hinzugefügt und das Reaktionsgemisch  $\frac{3}{4}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Oxydation des *iso*-Tachysterins (IV). Das Rohketon zeigte bei  $\lambda_{\max}$  290 m $\mu$  eine Extinktion von 28600 cm<sup>-1</sup>, nach der Filtration über Aluminiumoxyd waren die Daten des UV-Spektrums:  $\lambda_{\max}$  280 m $\mu$ ,  $\epsilon = 31700$ ; 290 m $\mu$ ,  $\epsilon = 39700$ ; 302 m $\mu$ ,  $\epsilon = 28800$ . Ausb. 448 mg (59% d.Th.).

Semicarbazon: Unter ebenfalls denselben Bedingungen wie beim *iso*-Tachysterin-ke-ton wurde das Semicarbazon gefällt. Zu seiner völligen Reinigung war hier jedoch eine zweimalige Behandlung mit Aktivkohle und anschließende Filtration durch eine geringe Schicht Aluminiumoxyd bei gleichzeitigen Wechsel des Lösungsmittels zwischen Essigester bzw. Essigester/Alkohol einerseits und Chloroform/Methanol andererseits notwendig. Der Zersp. des nunmehr farblosen Semicarbazons lag dann bei 183–184°; der Mischschmp. mit dem Semicarbazon des *iso*-Tachysterin-ke-ton (XX) zeigte keine Erniedrigung.  $[\alpha]_D^{20} = -17.3 \pm 0.5^\circ$ .

$\lambda_{\max}$  280 m $\mu$ ,  $\epsilon = 35700$ ; 390 m $\mu$ ,  $\epsilon = 46200$ ; 302 m $\mu$ ,  $\epsilon = 34000$

## 2. Kurt Heyns und Gerhard Vogelsang: Über $\gamma$ -Pyrone und $\gamma$ -Pyridone, I. Mittel.: Zur Konstitution der Oxy- $\gamma$ -pyrone und Oxy- $\gamma$ -pyridone

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 16. Oktober 1953)

Kojisäure-monomethyläther läßt sich durch Oxydation mit Salpetersäure oder Luftsauerstoff i. Ggw. eines Platin-Katalysators in Komensäure-methyläther überführen. Auf einem neuen Wege wird die 5-Stellung der Oxy-Gruppe in den aus Mekonsäure und Kojisäure erhaltenen Pyron- und Pyridonderivaten bestätigt und damit eine neuerdings vertretene abweichende Auffassung widerlegt.

Verschiedene als Naturprodukte aufgefundene Derivate des  $\gamma$ -Pyrone enthalten eine am Ring gebundene Oxygruppe. Auf Grund ihres phenolischen Charakters sowie nach den bei Abbaureaktionen erhältlichen Spaltprodukten war für diese Oxygruppen die 3- oder die 5-Stellung in Betracht zu ziehen. Der Mekonsäure wurde von A. Peratoner und Mitarbb.<sup>1)</sup> die Konstitution einer 3-Oxy-chelidonsäure (3-Oxy-pyron-(4)-dicarbonsäure-(2.6)) zugesprochen. In ihrem Decarboxylierungsprodukt, der Komensäure (II), wurde durch Vergleich der Dissoziationskonstanten sowie auf Grund von Kupplungs- und anderen Reaktionen auf eine zur Carboxylgruppe *p*-ständige Oxygruppe geschlossen (5-Oxy-pyron-(4)-carbonsäure-(2)), wobei die Abspaltung der 6ständigen Carboxylgruppe angenommen wurde.

<sup>1)</sup> A. Peratoner u. G. Leonardi, *Gazz. chim. ital.* **30** I, 539, 565 [1900]; A. Peratoner u. F. C. Palazzo, *Gazz. chim. ital.* **86** I, 7 [1905].