

KURT SCHUBERT und KARL-HEINZ BÖHME
Die Maleinsäurehydrazide des Ergosterins, Lumisterins
und Vitamins D₂

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin
(Eingegangen am 2. April 1960)

Die Darstellung von 13 Hydraziden wird beschrieben. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und den eingesetzten Addukten kommt es jeweils bevorzugt zur Bildung von cyclischen oder Dihydraziden.

Die Verknüpfung biologisch wirksamer Prinzipien führte uns zu den noch nicht dargestellten Maleinsäurehydraziden von Sterinen. Bei der Testung zeigten einige Verbindungen cytotatische Effekte.

Zur Hydrazidbildung wurden die von uns näher definierten fünf Addukte des Ergosterins mit Maleinsäureanhydrid (EA I–V; EA = Ergosterin-Addukt) sowie die entsprechenden Addukte des Lumisterins und Vitamins D₂ verwendet. Die Bildung der Addukte EA II III und V ist nicht auf eine übliche Diensynthese, sondern auf eine substituierende Addition zurückzuführen¹⁾.

Die Hydrazidbildung erfolgte sowohl in saurem als auch in basischem Milieu. Bemerkenswerterweise zeigten die einzelnen Addukte hierbei ein unterschiedliches Verhalten. Unter beiden Bedingungen wurden cyclische Hydrazide von EA I, IV und V, dem Lumisterinaddukt sowie dem β -Vitamin D₂-Addukt gebildet. EA II und III hingegen bildeten ein cyclisches Hydrazid nur in saurem Medium, während in basischem Medium Substanzen mit höheren N-Werten erhalten wurden, die Dihydraziden entsprachen. Versuche, vom α -Vitamin D₂-Addukt ein Hydrazid herzustellen, blieben ohne Erfolg.

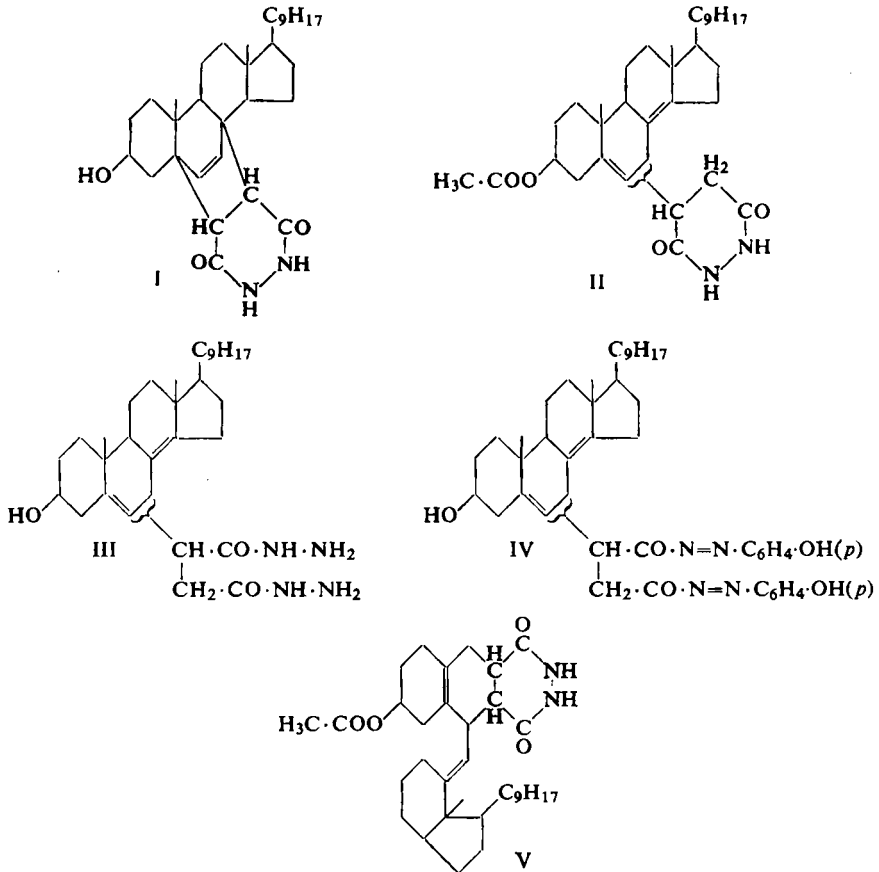
Die Eigenschaften der beiden Hydrazidformen wurden mit dem cyclischen Maleinsäurehydrazid (*N,N'*-Maleinyl-hydrazin) und dem offenen Bernsteinsäure-dihydrazid verglichen. Unsere Dihydrazide sind in Alkohol leichter löslich als die cyclischen Hydrazide. Analoge Löslichkeitsunterschiede in Wasser sind für die Bernsteinsäure- und Maleinsäure-hydrazide bekannt. Auch die Schmelzpunkte sind entsprechend abgestuft und liegen für die cyclischen Hydrazide höher als für die Dihydrazide. Wie zu erwarten, reduzierten die Dihydrazide von EA II und III eine ammoniakalische Silbernitratlösung und reagierten nach BORSCHÉ²⁾ mit 2 Moll. Chinon unter Bildung eines Bis-azophenols (Formel IV).

Die Sonderstellung von EA II und III hinsichtlich der Neigung zur Bildung von Dihydraziden fügt sich gut in das früher dargelegte Gruppenverhalten und die daraus abgeleiteten Strukturbetrachtungen ein¹⁾. Die normalen Maleinsäureaddukte (EA I und IV) mit festgelegter *cis*-Anordnung der Carboxylgruppen bilden nur ein cyclisches

¹⁾ K. SCHUBERT und K.-H. BÖHME, Chem. Ber. 93, 1878 [1960], vorstehend.

²⁾ W. BORSCHÉ, W. MÜLLER und C. A. BODENSTEIN, Liebigs Ann. Chem. 475, 122 [1929].

Hydrazid (Formel I)³⁾. Im Gegensatz hierzu verfügen die durch substituierende Addition entstandenen Addukte EA II und III über einen freibeweglichen Bernsteinsäurerest und können je nach Reaktionsbedingungen entweder ein cyclisches Hydrazid (Formel II) oder ein Dihydrazid (Formel III) bilden.



Wenn wir das Verhalten von Maleinsäureanhydrid und Bernsteinsäureanhydrid als Modell zum Vergleich heranziehen, so ergibt sich eine gute Übereinstimmung. In basischem Medium liefert Maleinsäureanhydrid ein cyclisches Hydrazid und Bernsteinsäureanhydrid ein Dihydrazid.

Das abweichende Verhalten des in seiner Struktur noch unbekanntes EA V kann vorläufig nicht gedeutet werden.

Das Lumisterinaddukt ist nach unseren Untersuchungen in die Gruppe der normalen Addukte EA I und IV einzuordnen. Wie bei EA I und IV ist auch hier durch

³⁾ Gegen die Formulierung eines *N*-Amino-succinimid-Derivates sprechen zwei Eigenschaften: Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silbernitratlösung wurden nicht reduziert; eine Spaltung konnte weder durch Alkali- noch durch Säure-Behandlung erreicht werden.

die *cis*-Anordnung der Carboxylgruppen die Bildung eines cyclischen Hydrazids unter beiden Bedingungen begünstigt.

Für das cyclische Hydrazid des β -Vitamin D_2 -Addukts (Formel V) ergibt sich auf Grund der von WINDAUS für das Maleinsäureanhydrid-Addukt ermittelten Struktur eine neue Ringkombination⁴⁾.

Herrn Prof. Dr. A. LÜTTRINGHAUS sind wir für die Diskussion der Ergebnisse beider Arbeiten zu besonderem Dank verbunden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Hydrazidbildung der Addukte in Essigsäure

EA I (Acetat; cycl. Hydrazid): 1.5 g *EA I (Acetat; Anhydrid)* wurden in 5 ccm Eisessig warm gelöst und zu einer heißen Lösung von 2 ccm *Hydrazinhydrat* und 5 ccm Eisessig gegeben. Nach 6stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad und Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen, das amorph ausfallende Produkt abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.47 g (95.5% d. Th.). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol wurden 730 mg farblose quadratische Tafeln vom Schmp. 230° (Zers.) erhalten. $[\alpha]_D^{20}$: -14.9° (Chlf., $c = 1.03$). Zur Analyse wurde die Substanz 3 Stdn. bei 40°/0.01 Torr getrocknet.

$C_{34}H_{50}N_2O_4$ (550.7) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.08 Gef. C 73.45 H 9.25 N 5.41

EA II (Acetat; cycl. Hydrazid): 400 mg *EA II (Acetat; Anhydrid)* wurden, wie bereits beschrieben, mit *Hydrazinhydrat* umgesetzt. Ausb. 386 mg (94.1% d. Th.). Aus Ligroin/Dibutyläther (1:1) und anschließend aus absol. Äthanol 84.6 mg farblose Nadeln vom Zers.-P. 170°. $[\alpha]_D^{20}$: -115.4° (Chlf., $c = 1.07$).

$C_{34}H_{50}N_2O_4$ (550.7) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.08 Gef. C 74.72 H 9.51 N 5.13

EA III (Acetat; cycl. Hydrazid): 200 mg *EA III (Acetat; Anhydrid)* wurden, wie oben angegeben, in das Hydrazid übergeführt. Ausb. 187 mg (91.2% d. Th.). Infolge der leichten Löslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln gelang es nicht, die Substanz kristallin zu erhalten. Zers.-P. 96–101°; $[\alpha]_D^{24}$: -187.4° (Chlf., $c = 1.06$).

$C_{34}H_{50}N_2O_4$ (550.7) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.08 Gef. C 73.95 H 8.95 N 5.53

EA IV (Acetat; cycl. Hydrazid): 100 mg *EA IV (Acetat; Anhydrid)* ergaben 76 mg (73.8% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 90-proz. Methanol wurden 37.2 mg des Hydrazids in Rosetten erhalten. Zers.-P. 165–175°; $[\alpha]_D^{23}$: -30.1° (Chlf., $c = 0.85$).

$C_{34}H_{50}N_2O_4$ (550.7) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.08 Gef. C 74.55 H 9.35 N 4.54

EA V (Acetat; cycl. Hydrazid): 200 mg *EA V (Acetat; Anhydrid)* lieferten 186 mg (90.7% d. Th.). Aus Methanol wurden 122.7 mg Nadeln vom Zers.-P. 194–198° erhalten. $[\alpha]_D^{25}$: -141.6° (Chlf., $c = 1.04$).

$C_{34}H_{50}N_2O_4$ (550.7) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.08 Gef. C 74.27 H 9.22 N 5.39

Lumisterin-Addukt (Acetat; cycl. Hydrazid): Aus 1 g *Lumisterin-acetat-Maleinsäureanhydrid-Addukt* vom Schmp. 175–178° und $[\alpha]_D^{25}$: $+29.3^\circ$ (Chlf., $c = 1.00$) wurden 748 mg (73.3% d. Th.) Hydrazid erhalten, das aus der Reaktionslösung in verfilzten Nadeln kristallisierte. Zers.-P. 230–241°; $[\alpha]_D^{23}$: $+1.4^\circ$ (Chlf., $c = 1.02$).

$C_{34}H_{50}N_2O_4$ (550.7) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.08 Gef. C 74.48 H 9.43 N 5.22

⁴⁾ A. WINDAUS und W. THIELE, Liebigs Ann. Chem. **521**, 160 [1935].

β -Vitamin D₂-Addukt (Acetat; cycl. Hydrazid): 150 mg β -Vitamin D₂-acetat-Maleinsäureanhydrid-Addukt vom Schmp. 110–112° und $[\alpha]_D^{25}$: –94.5° (Chlf., $c = 0.98$) ergaben 132 mg (85.7% d. Th.) Hydrazid. Infolge der leichten Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln gelang es nicht, das amorphe Hydrazid umzukristallisieren. $[\alpha]_D^{25}$: –105.4° (Chlf., $c = 1.06$).

C₃₄H₅₀N₂O₄ (550.7) Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.08 Gef. C 73.85 H 8.56 N 5.29

2. Hydrazidbildung der Addukte in Äthanol (basische Bedingung)

EA I (cycl. Hydrazid): In 2 ccm Hydrazinhydrat und 10 ccm absol. Äthanol wurden in der Wärme 2 g EA I (Acetat; Anhydrid) gelöst und 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen des Ansatzes und Abkühlen auf ca. –20° wurde das auskristallisierte Rohhydrazid abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.72 g (91% d. Th.). Aus Methanol wurden 1.52 g farblose quadratische Tafeln vom Zers.-P. 270° und $[\alpha]_D^{25}$: –21.4° (Chlf., $c = 1.06$) erhalten.

C₃₂H₄₈N₂O₃ (508.7) Ber. C 75.54 H 9.51 N 5.51 Gef. C 75.48 H 9.39 N 5.54

EA IV (cycl. Hydrazid): 100 mg EA IV (Acetat; Anhydrid) ergaben 79 mg (83% d. Th.). Aus Methanol wurden 67.1 mg in Form quadratischer Tafeln erhalten. Zers.-P. >270°; $[\alpha]_D^{25}$: –17.4° (Chlf., $c = 1.08$).

C₃₂H₄₈N₂O₃ (508.7) Ber. C 75.54 H 9.51 N 5.51 Gef. C 76.21 H 9.31 N 5.45

EA V (cycl. Hydrazid): 200 mg EA V (Acetat; Anhydrid) ergaben 153 mg (80.9% d. Th.). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methanol wurden 117 mg in Rosetten erhalten. Zers.-P. 255°; $[\alpha]_D^{25}$: –138.0° (Chlf., $c = 0.84$).

C₃₂H₄₈N₂O₃ (508.7) Ber. C 75.54 H 9.51 N 5.51 Gef. C 75.25 H 9.45 N 5.22

Lumisterin-Addukt (cycl. Hydrazid): 1 g Lumisterin-acetat-Maleinsäureanhydrid-Addukt ergab 850 mg (89.5% d. Th.). Aus Methanol kristallisierten 680 mg lange, verfilzte Nadeln. Zers.-P. >230°; $[\alpha]_D^{25}$: +2.6° (Chlf., $c = 1.00$).

C₃₂H₄₈N₂O₃ (508.7) Ber. C 75.54 H 9.51 N 5.51 Gef. C 75.01 H 9.26 N 5.55

EA II (Dihydrazid): 400 mg EA II (Acetat; Anhydrid) ergaben 378 mg (99.7% d. Th.). Das Hydrazid ist leicht löslich in Methanol, Äthanol und Chloroform; schwer löslich in Benzol, Äther, Petroläther und Essigester. Kristallisationsversuche, auch mit Gemischen der genannten Lösungsmittel, verliefen ergebnislos. Zur weiteren Reinigung erwies sich als bestgeeignet 90-proz. Methanol, doch konnte die Substanz nur in amorpher Form erhalten werden. Zers.-P. 135–141°; $[\alpha]_D^{25}$: –149.2° (Chlf., $c = 1.09$).

C₃₂H₅₂N₄O₃ (540.7) Ber. C 71.07 H 9.69 N 10.39

C₃₂H₅₂N₄O₃ · 1 H₂O (558.8) Ber. C 68.77 H 9.74 N 10.03

Gef. C 68.93 H 9.45 N 10.06

Auch nach 4-tägigem Trocknen bei 40°/0.01 Torr änderte sich der C, H-Wert nicht.

EA III (Dihydrazid): 200 mg EA III (Acetat; Anhydrid) ergaben 170 mg (89.9% d. Th.). Es zeigten sich die gleichen Löslichkeitseigenschaften wie bei EA II (Dihydrazid). Aus 90-proz. Methanol wurden 314 mg amorph vom Zers.-P. 235–241° erhalten. $[\alpha]_D^{25}$: –125.0° (Äthanol, $c = 1.00$).

C₃₂H₅₂N₄O₃ (540.7) Ber. C 71.07 H 9.69 N 10.39

C₃₂H₅₂N₄O₃ · 1 H₂O (558.8) Ber. C 68.77 H 9.74 N 10.03

Gef. C 69.20 H 9.17 N 10.01

Auch hier blieb der C, H-Wert nach intensiver Trocknung der Substanz unverändert.

EA II (Bis-azophenol): 108 mg *EA II (Dihydrasid)* wurden in 1 ccm 80-proz. Methanol unter Zusatz von 0.1 ccm 36-proz. Salzsäure gelöst und unter Kühlen zu einer Lösung von 43 mg *p-Benzochinon* in 1 ccm 80-proz. Methanol gegeben. Es wurde ein gelbbraunes Produkt erhalten. Ausb. 96 mg (66.6% d. Th.). Schmp. 154–156°.

$C_{44}H_{56}N_4O_5$ (720.9) Ber. C 73.30 H 7.83 N 7.77 Gef. C 72.24 H 8.06 N 6.29

EA III (Bis-azophenol): 108 mg *EA III (Dihydrasid)* wurden, wie eben angegeben, mit *p-Benzochinon* umgesetzt. Ausb. 102 mg (70.8% d. Th.). Schmp. 134–140°.

$C_{44}H_{56}N_4O_5$ (720.9) Ber. C 73.30 H 7.83 N 7.77 Gef. C 73.85 H 8.59 N 6.80

KURT ALDER†, HANS-JOACHIM ACHE und FRANZ HEINZ FLOCK

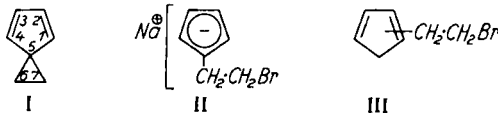
Über einige Versuche mit Spiro-[2.4]-heptadien-(1.3)

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rh.

(Eingegangen am 8. April 1960)

Die Synthese des Spiro-[2.4]-heptadiens-(1.3) (I) aus Cyclopentadien-natrium und Äthylenbromid nach R. JA. LEWINA wird wesentlich verbessert und auf Alkylcyclopentadiene übertragen. Die Spaltung des dreigliedrigen Ringes im Spiro-Dien I mit Natrium führt zum 1- und 2-Äthyl-cyclopentadien. Die Dien-Synthese von I mit Maleinsäureanhydrid nimmt sterisch den normalen Verlauf und führt zum *endo*-konfigurierten Addukt. — Die einfachsten Vertreter des 7.7-Dimethylen-bicyclo-[1.2.2]-heptan-Systems, die strukturell dem Apocampher nahestehen, sind über die Addukte von I an Vinylacetat und Dibromäthylen zugänglich.

Vor einiger Zeit fanden R. JA. LEWINA, N. N. MESENZOWA und O. W. LEBEDEV¹⁾, daß bei der Einwirkung von einem Mol. Äthylenbromid auf das Umsetzungsprodukt von zwei Atomen Natrium und einem Mol. Cyclopentadien in flüssigem Ammoniak das Spiro-Dien I in einer Ausbeute von etwa 25% erhalten wird. Als Zwischenprodukt nehmen sie ein [β -Brom-äthyl]-cyclopentadienyl-natrium (II) an, das durch intramolekulare Abspaltung von Natriumbromid den dreigliedrigen Ring ausbildet.



Wir beobachteten, daß sich die Ausbeute an Kohlenwasserstoff I auf etwa das Dreifache steigern läßt, wenn man 1 Mol. Äthylenbromid mit einem Mol. Cyclopentadien-natrium^{2,3)} in flüssigem Ammoniak umsetzt. Offenbar beruht die zweite

1) J. allg. Chem. (russ.) **25**, 1097 [1955]; C. **1956**, 7215.

2) W. HÜCKEL und G. SCHWEN, Chem. Ber. **89**, 150 [1956].

3) K. ZIEGLER, Chem. Ber. **89**, 434 [1956].