

## 14 $\beta$ -Konfigurierte $\Delta^8$ -Ergosten-Derivate

Ernst-Joachim Brunke <sup>\*)</sup>

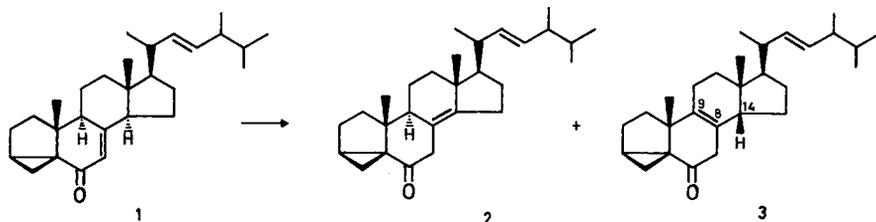
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 20. März 1978

### 14 $\beta$ -Configured $\Delta^8$ -Ergostene Derivatives

The 6-oxo- $\Delta^7$ -steroid **1** undergoes deconjugation by treatment with NaOH (methanol, reflux) to give a mixture of the known  $\Delta^{8(14)}$ -isomer **2** and the new 14 $\beta$ - $\Delta^{8(9)}$ -isomer **3** (4:1); **3** was mainly formed by higher temperature (130°C: 80% **3**). Huang-Minlon reduction of **1** yields the stable 14 $\beta$ - $\Delta^{8(9)}$ -ergostene derivative **5**.

Steroide wie das Ergosterin-Derivat **1** mit einer 6-Oxo- $\Delta^7$ -Partialstruktur, wichtige Vorstufen von Synthesen des Insekten-Hormons Ecdyson <sup>1)</sup>, erfahren bei Einwirkung von Basen oder Säuren Dekonjugation unter Ausbildung der 6-Oxo- $\Delta^{8(14)}$ -Partialstruktur <sup>2-4)</sup>. Die Rückisomerisierung nach  $\Delta^7$  findet stets relativ leicht statt, z. B. bei der schichtchromatographischen Reinigung. Erhalten werden Gemische der C-14-epimeren bzw. – bei Edukten mit nichtsubstituiertem C-5 – Gemische der C-5,C-14-diastereomeren Produkte <sup>2-4)</sup>. In dieser Arbeit wird gezeigt, daß bei der basenkatalysierten Dekonjugation des Ketons **1** außer dem bisher gefundenen  $\Delta^{8(14)}$ -Isomeren **2** <sup>4)</sup> auch das neuartige 14 $\beta$ -konfigurierte  $\Delta^{8(9)}$ -Isomere **3** – bei Temperaturerhöhung sogar als Hauptprodukt – entsteht.



<sup>\*)</sup> Neue Anschrift: Forschungsabteilung der Dragoco GmbH, D-3450 Holzminden.

<sup>1)</sup> E. Lee, Y.-T. Liu, Ph. H. Solomon und K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1634 (1976), und hier zitierte Literatur (Nr. 3–6).

<sup>2)</sup> A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, U. Kerb und R. Wiechert, *Helv. Chim. Acta* **50**, 2387 (1967).

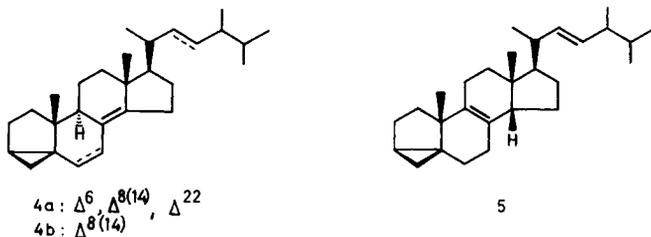
<sup>3)</sup> H. Scherrer, *Helv. Chim. Acta* **52**, 2428 (1969).

<sup>4)</sup> D. H. R. Barton, P. G. Feakins, J. P. Poyser und P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1584.

Das Keton **1** wurde aus Ergosterin durch schonende Solvolyse des Tosylats zum  $3\alpha,5$ -Cyclo- $6\beta$ -carbinol<sup>5)</sup> und Oxidation mit Chrom(VI)-oxid/Pyridin<sup>6)</sup> erhalten. Nach Kristallisation von **1** aus Ether wurde durch Säulenchromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxid das als Nebenprodukt entstandene Trien **4a**<sup>7)</sup> gewonnen und durch selektive Hydrierung in das als Referenzsubstanz benötigte  $\Delta^{8(14)}$ -Olefin **4b**<sup>8)</sup> übergeführt.

Beim Kochen in 5proz. methanolischem NaOH wurde aus **1** nach 10 min ein Substanzgemisch gewonnen, das neben ca. 60% des bekannten Ketons **2**<sup>9)</sup> zu ca. 30% das neuartige  $14\beta$ -konfigurierte  $\Delta^{8(9)}$ -Isomere **3** enthielt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (90 MHz) des Gemisches beweist das Fehlen des olefinischen Protonensignals für das 7-H (in **1**) die vollständige Dekonjugation. Die neben den Methylresonanzen der C-17-Seitenkette auftretenden Signale für anguläre Methylgruppen stimmen mit den für **2** bzw. **3** nach Zürcher<sup>9)</sup> berechneten Werten überein (Tab. 1). Das Vorliegen des  $\Delta^{8(9)}$ -Isomeren mit  $14\alpha$ -Konfiguration kann ausgeschlossen werden, da kein Signal bei  $\delta = 0.59$  auftritt (Berechnung Tab. 1).

Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte die Bildung von **3** soweit begünstigt werden, daß es nach 10 min Rühren bei 130°C in Diethylenglycol (5% Natriumhydroxid) zu ca. 80% entstand. Bei längerer Verweilzeit oder höherer Reaktionstemperatur trat Zersetzung ein. Die Dekonjugation verläuft offenbar unter kinetischer Lenkung zu dem  $\Delta^{8(14)}$ -Steroid-6-keton **2**, das bei Temperaturerhöhung in das thermodynamisch stabilere  $\Delta^{8(9)}$ -Produkt **3** mit *cis*-Verknüpfung der Ringe C und D übergeht. Die Ketone **2** und **3** ließen sich nicht trennen.



Zum Konstitutionsbeweis wurde über **3** das stabile Olefin **5** dargestellt. Unter den Bedingungen der Huang-Minlon-Reduktion erfolgte an **1** offenbar zunächst bevorzugt Dekonjugation zu **3**, aus dem durch Reduktion der 6-Oxo-Gruppe das Olefin **5** resultierte und durch Schichtchromatographie ( $\text{SiO}_2, \text{AgNO}_3$ ) in Ausbeuten von 60% isoliert wurde. Die für **5** angegebene Konstitution ergibt sich aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Tab. 1), dessen Meßwerte wiederum mit den berechneten Werten weitgehend übereinstimmen, sich jedoch signifikant von denen einer  $\Delta^{8(14)}$ -Partialstruktur unterscheiden, wie sie in der Referenzsubstanz **4b** vorliegt.

Ein weiteres Kriterium für die Ring-B/C-Partialstruktur von **5** und **4b** ergeben die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren, die sich vor allem im olefinischen Bereich unterscheiden. Während bei **4b** die Signale für quartäre C-Atome bei  $\delta = 127.2$  und  $142.6$  eine  $8(14)$ -Doppelbindung charakterisieren ( $3\beta$ -

<sup>5)</sup> W. R. Nes und J. A. Steele, J. Org. Chem. **22**, 1457 (1957).

<sup>6)</sup> G. H. R. Summers, J. Chem. Soc. **1958**, 4489.

<sup>7)</sup> M. Fieser, W. E. Rosen und L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5397 (1952).

<sup>8)</sup> J. J. Cahill, N. E. Wolff und E. S. Wallis, J. Org. Chem. **18**, 720 (1953).

<sup>9)</sup> R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta **46**, 2054 (1963).

Tab. 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Inkrementberechnungen<sup>9)</sup> und -Meßwerte ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) der angulären Methylgruppen von **2**, **3** und **4b**, **5** sowie Berechnung der 14 $\alpha$ -Epimeren

	$\text{CH}_3$ -18	$\text{CH}_3$ -19
5 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -Androstan	0.692	0.792
5 $\alpha$ ,14 $\beta$ -Androstan	0.992	0.767
17 $\beta$ - $\text{C}_9\text{H}_{17}$	-0.008	-0.033
17 $\beta$ - $\text{C}_6\text{H}_{19}$	-0.017	-0.033
$\Delta^{8(14)}$	+0.175	-0.117
$\Delta^{8(9)}$	-0.083	+0.125
3 $\alpha$ ,5-Cyclo-6-oxo-System <sup>10)</sup>	+0.08	+0.25
3 $\alpha$ ,5-Cyclo-System <sup>10)</sup>	+0.02	+0.11
9 $\alpha$ -konfig. $\Delta^{8(14)}$ -Steroid-6-keton <b>2</b>	Ber. 0.94 Gef. 0.94 (Lit. <sup>4)</sup> 0.90	0.89 0.90 1.00
14 $\beta$ -konfig. $\Delta^{8(9)}$ -Steroid-6-keton <b>3</b>	Ber. 0.98 Gef. 0.96	1.11 1.09
14 $\alpha$ -konfig. $\Delta^{8(9)}$ -Steroid-6-keton	Ber. 0.59	1.13
3 $\alpha$ ,5-Cyclo- $\Delta^{8(14)}$ -Steroid <b>4b</b>	Ber. 0.87 Gef. 0.86	0.75 0.69
3 $\alpha$ ,5-Cyclo- $\Delta^{8(9)}$ -14 $\beta$ -Steroid <b>5</b>	Ber. 0.92 Gef. 0.91	0.97 1.04
3 $\alpha$ ,5-Cyclo- $\Delta^{8(9)}$ -14 $\alpha$ -Steroid	Ber. 0.61	0.99

Acetoxy- $\Delta^{8(14)}$ -ergosten:  $\delta = 126.6$  und  $143.3$ ), müssen die für **5** festgestellten Werte quartärer C-Atome ( $\delta = 132.8$  und  $133.7$ ) einer 8(9)-Doppelbindung zugeordnet werden<sup>11)</sup>.

Das 3 $\alpha$ ,5-Cyclo-System von **5** bietet die Möglichkeit zur Einführung funktioneller Gruppen in den Ring A (Beispiele in Lit.<sup>4)</sup>) und ermöglicht somit den Zugang zu weiteren 14 $\beta$ -konfigurierten  $\Delta^8$ -Ergosten-Derivaten.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. H. Inhoffen danke ich für Förderung und Herrn Prof. Dr. H. Wolf für wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit. – Herrn Dr. R. Kutschan danke ich für NMR-Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Heizblock-Mikroskop. – NMR-Spektren: Bruker HX-90 (90 MHz). – Massenspektren (MS): Atlas CH-4 (Direkteinlaß). – Optische Rotationsdispersions-Spektren (ORD) und spezif. Drehwerte ( $[\alpha]$ ): Cary-Recording Spectropolarimeter 60 (Applied Physics, Monrovia, USA).

3 $\alpha$ ,5-Cyclo-ergosta-7,22-dien-6-on (**1**): Darstellung nach Nes und Steele<sup>5)</sup> bzw. Summers<sup>6)</sup>. – Schmp. 167–169°C, glänzende Blättchen (Lit.<sup>6)</sup> 168–169°C).

3 $\alpha$ ,5-Cyclo-ergosta-8(14),22-dien-6-on (**2**) und 3 $\alpha$ ,5-Cyclo-ergosta-8,22-dien-6-on (**3**)

Versuch A: Eine Lösung von 0.1 g **1** in 10 ml 5proz. methanol. NaOH wurde unter Stickstoff 5 min zum Sieden erhitzt und nach Abkühlung mit 150 ml Wasser versetzt. Extraktion mit Ether,

<sup>10)</sup> E.-J. Brunke (Publikation in Vorbereitung).

<sup>11)</sup> R. Kutschan, Institut für Organische Chemie der Techn. Univ. Braunschweig (Privatmittel).

Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. ergaben 0.1 g **2** + **3** (2:1, NMR-Analyse) als hellgelbes Öl.

*Versuch B:* 0.1 g **1** in 10 ml 5proz. methanol. NaOH wurden unter Stickstoff 2 h bei Siedetemp. gerührt. Aufarbeitung wie bei Versuch A ergab 0.1 g **2** + **3** (ca. 2:1, NMR-Analyse) als gelbes Öl.

*Versuch C:* Eine Lösung von 0.5 g **1** und 0.5 g NaOH in 10 ml Diethylenglycol wurde unter Stickstoff 10 min bei 130°C gerührt. Aufarbeitung (analog Versuch A) lieferte 0.48 g gelbes Öl, das nach NMR-Spektrum ca. 80% **3** enthielt.

*3 $\alpha$ ,5-Cyclo-ergosta-6,8(14),22-trien (4a):* Aus 6.0 g der eingeengten Mutterlauge, die bei der Darstellung<sup>5,6</sup> von **1** (ausgehend von 15 g Ergosterin) nach Kristallisation von **1** aus Ether anfiel, wurden durch Säulenchromatographie (Säulen-Ø 3 cm) an 200 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III), Elution mit 0.51 Petrolether, 1.6 g **4a** gewonnen; Schmp. 97–99°C, Nadeln aus Aceton/Ether 10:1 (Lit.<sup>7</sup>) 98.8–100°C).

*3 $\alpha$ ,5-Cyclo-8(14)-ergosten (4b):* 1.0 g **4a** wurden in 30 ml absol. Ethylacetat mit 0.2 g  $\text{PtO}_2$  2 h unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufarbeitung verblieben 1.0 g **4b** als farbloses, erstarrendes Öl, aus Aceton Schmp. 82–84°C (Lit.<sup>9</sup>) 84.5–85.5°C).

*3 $\alpha$ ,5-Cyclo-14 $\beta$ -ergosta-8,22-dien (5):* Zu einer Lösung von 5 g NaOH in 100 ml Diethylenglycol wurden 5.0 g (12.7 mmol) **1** und 20 ml Hydrazinhydrat (85%) gegeben. Unter Rühren wurde 1 h zum Sieden erhitzt und anschließend abdestilliert, bis das Reaktionsgut 210°C erreicht hatte. Man beließ 3 h bei dieser Temp. und vermischte nach Abkühlung mit 0.6 l Wasser. Extraktion mit Petrolether, Filtrieren der vereinigten organischen Phasen über 150 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Akt. III) und Abdestillieren des Lösungsmittels ergaben 3.8 g hellgelbes Öl. Durch präp. Chromatographie an silbernitrat-imprägniertem Kieselgel (Bdgn.<sup>12</sup>) mit Cyclohexan/Benzol (2:1) wurden aus 1.0 g Rohprodukt 0.8 g **5** (d. h. 60% Ausb.) als farbloses Öl gewonnen. – NMR (Tab. 1). – MS: *m/e* (%) = 380 (100,  $\text{M}^+$ ), 365 (23), 339 (22), 326 (4), 310 (1), 295 (3), 279 (3), 255 (40), 239 (5), 229 (7), 213 (11). –  $[\alpha]_D^{20} = +108^\circ$ ,  $c = 1.1$  in  $\text{CHCl}_3$ . – ORD,  $\lambda([\Phi])$ : 600 (+382), 500 (+563), 450 (+723), 400 (+990), 350 (+1425), 300 (+2320), 250 (+4700), 225 (+7100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}$  (370.7) Ber. C 88.35 H 11.65 Gef. C 88.43 H 11.59

<sup>12</sup>) E.-J. Brunke und H. Wolf, *Tetrahedron* **34**, 707 (1978).

[119/78]

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1978 – Printed in West Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Hans Musso, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Anzeigenleitung: H. Both, verantwortlich für den Anzeigenteil: R. J. Roth, Weinheim. Verlag Chemie, GmbH (Geschäftsführer Jürgen Kreuzhage und Hans Schermer), Pappelallee 3, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim – Telefon (06201) 14031, Telex 465516 vchwh d. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind. – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. §54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG Wissenschaft GmbH, Großer Hirschgraben 17/21, D-6000 Frankfurt/Main 1, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Preis jährlich DM 590. – zuzügl. Versandgebühren: Einzelheft DM 68. – (In diesen Preisen sind 6% Mehrwertsteuer enthalten). Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 900440, D-6000 Frankfurt 90, mitgeteilt. – Abbestellungen nur bis spätestens 2 Monate vor Ablauf des Kalenderjahres, Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. – Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Erscheint monatlich. – Druck: Werk- und Feindruckerei Dr. Alexander Krebs, Hemsbach/Bergstr.

In der Zeitschrift werden keine Rezensionen veröffentlicht; zur Besprechung eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.