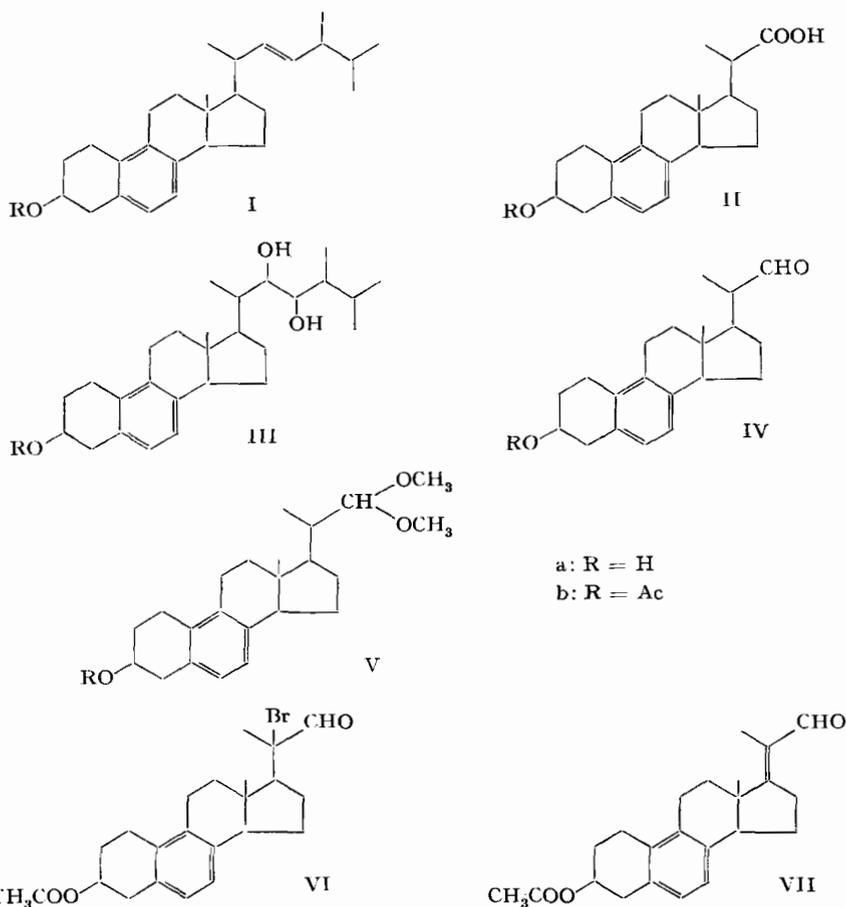


195. Über die Spaltung der Doppelbindung im Neergosterol

von W. E. Bachmann†, M. P. Cava und André S. Dreiding

(9. VII. 59)

Da die Entfernung der Seitenkette in Neergosterol (I) zu potentiell interessanten *ar*,*B*-Steroiden¹⁾ führen könnte, haben wir Versuche in dieser Richtung unternommen. Schon bei der Strukturaufklärung des Neergosterols hat H. H. INHOFFEN²⁾ die Doppelbindung der Seitenkette mit Ozon gespalten und 2,3-Dimethylbutanal vorgefunden. Bei der gleichen Reaktion hat R. P. JACOBSON³⁾ das tetracyclische Spaltstück als 3 β -Acetoxy-*ar*,*B*-bisorcholansäure (IIb) in 9% Ausbeute isoliert.



¹⁾ Wir gebrauchen hier die früher von uns (A. S. D.) vorgeschlagene vereinfachte Benennung der partiell aromatischen Steroide, welche von H. H. INHOFFEN und Mitarbeitern, Chem. Ber. **87**, 1154 (1954), beschrieben worden ist.

²⁾ H. H. INHOFFEN, Liebigs Ann. Chem. **497**, 130 (1932).

Dieselbe Säure wurde von JACOBSON unerwarteterweise auch bei der Perjodsäure-Spaltung des mittels Osmiumtetroxyd hergestellten rohen Glycols IIIb in 55-proz. Ausbeute erhalten. Die Bildung der Säure IIb anstatt des erwarteten Aldehyds IVb wurde einer Oxydation unter der katalytischen Wirkung der kolloidalen Osmiumverbindungen im rohen Glycol zugeschrieben³⁾. Die Säure IIb konnte für den weiteren Abbau der Seitenkette nicht gebraucht werden³⁾.

Durch eine nochmalige Untersuchung dieser Spaltungsreaktionen ist es uns gelungen, den erwarteten Aldehyd, 3 β -Hydroxy-*ar*,B-bisnorcholanaldehyd (IVa) in Form von Derivaten herzustellen.

Bei der Ozonisierung von Neoergosteryl-acetat (Ib) unter Bedingungen, welche die Zurückgewinnung der Hälfte des Eduktes zuließen, wurden 60% des gespaltenen Materials als Semicarbazon des Aldehyds IVb gefasst. Mit einem Überschuss an Ozon konnte überhaupt kein kristallisiertes Produkt isoliert werden. Es ist möglich, dass das überschüssige Ozon auch mit dem Benzolring reagiert.

Die Osmiumtetroxyd-Perjodat-Methode führte zum gewünschten Ziel. Ein Osmium-freies Präparat des rohen Glycols IIIa konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden, wenn das Osmiat mit Formaldehyd in alkalischer Lösung reduziert wurde. Durch chromatographische Reinigung wurde eine der zwei möglichen stereoisomeren *threo*-Formen des Glycols in kristallinem Zustand gefasst. Die Spaltung des rohen Glycolgemisches mit Perjodsäure in Methanol lieferte in 90-proz. Ausbeute direkt das Dimethylacetal des 3 β -Hydroxy-*ar*,B-bisnorcholanaldehyds (Va). Offenbar wurde der zuerst gebildete Aldehyd IVa unter den angewandten Reaktionsbedingungen durch das Methanol und die vorhandene Säure acetalisiert. Das Acetal Va wurde schon durch milde Hydrolyse in den amorphen Aldehyd IVa überführt, dessen Infrarotspektrum eine beim Acetal nicht vorhandene Carbonylbande bei 5,84 μ aufwies.

Acetylierung des Acetals Va ergab das kristallisierte Acctoxyacetal Vb, welches bei der Behandlung mit Pyridiniumperbromid-hydrobromid in Essigsäure⁴⁾ unter Desacetalisierung 3 β -Acetoxy-20-bromo-*ar*,B-bisnorcholanaldehyd (VI) lieferte. Dieser Bromaldehyd spaltete bei der Behandlung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurer Lösung HBr ab⁵⁾, wobei ein rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon entstand, dem die Struktur eines Derivates des ungesättigten Aldehyds VII zugeschrieben werden kann.

Experimenteller Teil⁶⁾

Neoergosterol und sein Acetat. Neoergosterol, Smp. 150–152°, wurde durch Pyrolyse im Hochvakuum von Bisergostatrienol⁷⁾ in 23-proz. Ausbeute erhalten. Für den Erfolg dieser Pyrolyse war es notwendig, frisch hergestelltes Bisergostatrienol zu gebrauchen, da die Ausbeute und Reinheit des Produktes mit fortschreitendem Alter des Eduktes abnahm. – Neoergosterol wurde durch Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur in das Acetat überführt. Nach Umkristallisation aus Chloroform-Methanol schmolz dieses bei 119–121° (Lit.⁷⁾ 116–117°).

Ozonisierung von Neoergosterylacetal. Ein 3-proz. Ozonstrom wurde 20 Min. durch eine bei 0° gehaltene Lösung von 193 mg Neoergosterylacetal (Ib) in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff geleitet.

³⁾ R. P. JACOBSON, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1789 (1943).

⁴⁾ C. DJERASSI & C. SCHOLZ, J. Amer. chem. Soc. **70**, 417 (1948).

⁵⁾ V. MATTOX & E. C. KENDALL, J. Amer. chem. Soc. **70**, 882 (1948).

⁶⁾ Die Smp. sind unkorrigiert mit Ausnahme derjenigen, die mit korr. bezeichnet sind.

⁷⁾ A. WINDAUS & P. BORGEAUD, Liebigs Ann. Chem. **460**, 235 (1928).

Nach Zugabe von 10 ml Essigsäure und 0,5 g Zinkstaub wurde das Gemisch 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung in üblicher Weise, inklusive NaHCO_3 -Extraktion, ergab eine halbfeste neutrale Masse, aus welcher beim Umkristallisieren aus Methanol 90 mg (47%) Neoergosterylacetat (Ib), Smp. 116–118°, zurückgewonnen wurden. Das in der Mutterlauge enthaltene nicht kristallisierbare Öl wurde mit 150 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 200 mg Natriumacetat in 10 ml Methanol in das Semicarbazon von β -Acetoxy-*ar*,*B*-bisorcholanaldehyd (IVb) überführt. Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol wog es 60 mg (60% Ausbeute, bezogen auf verbrauchtes Edukt) und schmolz bei 205°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_3$ (411) Ber. C 70,0 H 8,09% Gef. C 70,4 H 8,32%

Wenn der Ozonstrom unter den gleichen Bedingungen während 40 Min. durchgeleitet wurde, konnte weder Neoergosterylacetat (Ib) zurückgewonnen noch kristallisiertes Semicarbazon erhalten werden.

Threo-22,23-Dihydroxy-22,23-dihydro-neoergosterol (IIIa). Eine Lösung von 3 g Neoergosterylacetat (Ib) und 2 g Osmiumtetroxyd in 150 ml trockenem Äther wurde 3 Tage bei 20° stehengelassen. Das beim Abblasen des Äthers zurückgebliebene schwarze Osmiat wurde durch 18stündiges Erhitzen mit 12 ml 37-proz. Formaldehyd, 20 ml 2-n. Natriumhydroxyd und 100 ml Äthanol reduziert. Die Suspension wurde mit Essigsäure neutralisiert, im Vakuum vollkommen eingedampft und der gut pulverisierte Rückstand mit Benzol kontinuierlich extrahiert. Nach dem Abdampfen des Benzols blieb 2,9 g (99%) des rohen Glycolgemisches IIIa als fast farblose glasartige Masse zurück.

250 mg dieses rohen Glycols wurden an 10 g mit Essigester gewaschenem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptfraktion (192 mg) wurde mit Äther-Methanol (9:1) eluiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 60 mg (23%), Smp. 103–105°. Nochmalige Umkristallisation hob den Smp. auf 111–113°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_3$, $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (423) Ber. C 76,5 H 10,1% Gef. C 76,2 H 10,1%

β -Hydroxy-*ar*,*B*-bisorcholanaldehyd-dimethylacetal (Va). Eine Lösung von 2,9 g des rohen Glycols IIIa und 1,7 g Perjodsäure in 50 ml Methanol wurde 12 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Neutralisierung mit 1-n. Natronlauge wurde mit 450 ml Wasser verdünnt und das ausgefällte rohe Hydroxyacetal Va abfiltriert. Ausbeute: 2,26 g (90%), Smp. 140–148°. Der Smp. erreichte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol 178,6–180,9° (korr.). Das IR.-Spektrum in KBr wies keine Absorptionsbande in der Carbonylgegend auf.

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (358) Ber. C 77,2 H 9,50 OCH_3 17,26% Gef. C 76,7 H 9,84 OCH_3 16,16%

β -Hydroxy-*ar*,*B*-bisorcholanaldehyd (IVa). 10 mg Hydroxyacetal Va wurden mit 1 ml Dioxan und 0,5 ml konzentrierter Salzsäure und 0,5 ml Wasser 5 Min. auf 80° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte den Hydroxy-aldehyd IVa als nicht kristallisierende Masse, dessen IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 eine Carbonylbande bei 5,84 μ zeigte.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von IVa: aus Methanol-Essigester gelbe Kristalle. Smp. 230–232° (Zers.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_4$ (492) Ber. C 65,8 H 6,52 N 11,4% Gef. C 65,2 H 6,32 N 11,3%

β -Acetoxy-*ar*,*B*-bisorcholanaldehyd-dimethylacetal (Vb). 1,0 g des Hydroxyacetals Va wurde mit 6 ml Acetanhydrid in 6 ml Pyridin 15 Std. bei 20° behandelt. Das überschüssige Acetanhydrid wurde mit 13 ml Wasser zersetzt und die Lösung mit 10 ml konzentrierter Salzsäure und viel Eiswasser verdünnt. Das so ausgefällte rohe Acetoxyacetal Vb (1,1 g) wurde abfiltriert und aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Smp. 128–130°; Ausbeute 770 mg (69%). Ein analytisches Präparat wurde durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhalten. Smp. 134,1–135,4° (korr.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (400) Ber. C 75,0 H 9,00 OCH_3 15,46% Gef. C 74,8 H 9,05 OCH_3 14,67%

Bei der Behandlung von Vb mit einer sauren methanolischen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde das Acetal gespalten. Es bildete sich das gelbe 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Acetoxyaldehyds IVb in guter Ausbeute. Nach Umkristallisation aus Essigester-Benzol schmolzen die kleinen gelben Nadeln bei 234–235° (Zers.).

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_4$ (534) Ber. C 65,2 H 6,36 N 10,5% Gef. C 65,6 H 6,25 N 10,2%

β -Acetoxy-20-bromo-*ar*,*B*-bisorcholanaldehyd (VI). Pyridin-hydrobromid-perbromid (85 mg) wurde einer warmen (40–50°) Lösung von 100 mg Acetoxyacetal Vb (Smp. 128–130°) in 2,7 ml

Essigsäure zugefügt. Nach einigen Min. war das Perbromid gelöst und hatte unter Entwicklung von HBr reagiert. Sorgfältiges Verdünnen mit Wasser fällte den Bromaldehyd VI aus, welcher sich nach Kratzen als braune Kristallmasse abfiltrieren liess. Diese wurde aus wässrigem Methanol umkristallisiert, wobei 45 mg weisse Nadeln, Smp. 130–132°, und 42 mg eines unreineren Produktes, Smp. 105–115°, ausfielen (Ausbeute 80%). Das analytische Präparat wurde noch aus wässrigem Äthanol umkristallisiert; Smp. 138,4–140°.

$C_{23}H_{29}O_3Br$ (433) Ber. C 63,9 H 6,77 Br 18,5% Gef. C 64,2 H 7,04 Br 18,5%

2,4-Dinitrophenylhydrazon von β -Acetoxy-*ar*,*B*- $\Delta^{17:20}$ -bisorcholenaldehyd (VII). Die Bromierung von 100 mg Acetoxyacetal Vb wurde wie im vorgängig beschriebenen Experiment ausgeführt. Zu der Reaktionslösung wurden direkt 2,5 ml Eisessig, 79 mg Natriumacetat, 54 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 5 ml Chloroform gegeben. Nach vierstündigem Stehen bei Zimmertemperatur unter Stickstoffatmosphäre wurde das Chloroform abgedampft und durch Wasser ersetzt. Das Produkt wurde mit Benzol ausgeschüttelt und in gewöhnlicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt (140 mg) wurde mit 50 ml Tetrachlorkohlenstoff an einer Aluminiumoxydsäule (1 × 14 cm) adsorbiert und mit einem 6:4-Tetrachlorkohlenstoff-Chloroform-Gemisch eluiert. Nach Konzentrieren und Kristallisieren aus Essigester-Methanol erhielt man 100 mg (75%) des 2,4-Dinitrophenylhydrazons von β -Acetoxy-*ar*,*B*- $\Delta^{17:20}$ -bisorcholenaldehyd (VII) als orangefarbene Prismen, Smp. 206–207°.

$C_{26}H_{32}O_6N_4$ (532) Ber. C 65,4 H 6,06 N 10,5% Gef. C 65,0 H 6,34 N 10,4%

SUMMARY

By a careful sidechain cleavage of neoergosteryl acetate, β -hydroxy-*ar*,*B*-bisorcholenaldehyde could be isolated as its crystalline dimethyl acetal (Va). Acetylation and bromination afforded β -acetoxy-20-bromo-*ar*,*B*-bisorcholenaldehyde (VI), which was converted to the 2,4-dinitrophenylhydrazone of β -acetoxy-*ar*,*B*- $\Delta^{17:20}$ -bisorcholenaldehyde (VII).

Ann Arbor, Michigan, Department of Chemistry,
University of Michigan;
Zürich, Chemisches Institut der Universität

196. Zur Spezifität der modifizierten «KELLER-Reaktion»

von H. P. Rieder und M. Böhmer

(9. VII. 59)

Eine Reihe von Entdeckungen der letzten Jahre vor allem auf pharmakopsychologischem Gebiet (halluzinogene Wirkung von Lysergsäureverbindungen, von Psilocybin, Dimethyltryptamin, Diäthyltryptamin, Bufotenin, Adrenochrom bzw. Adrenolutin usw.) haben die Indole zu einer biologisch äusserst interessanten Stoffgruppe werden lassen. Um so mehr sind heute Methoden zu deren quantitativer Erfassung dringend erwünscht. In einer ersten Mitteilung zu diesem Thema¹⁾ haben wir eine Modifikation der bisher als «KELLER-Reaktion»²⁾ bekannten Farbprobe beschrieben, welche als quantitative Indolbestimmung ausgeführt werden kann, und haben darauf hingewiesen, dass der wichtigste Reaktionspartner nicht etwa der Eisessig, sondern die daraus entstandene Glyoxylsäure ist. Im Prinzip handelt es sich also um

¹⁾ H. P. RIEDER & M. BÖHMER, *Experientia* **14**, 463 (1958).

²⁾ A. HOFMANN, *Helv.* **37**, 317 (1954).