

Prom. Nr. 2666

**Über neue Oxydationsreaktionen
an den Ringen B, C und D
des Ergosterins**

Von der
Eidgenössischen Technischen
Hochschule in Zürich

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Technischen Wissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

PETER GEISTLICH

dipl. Ing.-Chem. E. T. H.
von Schlieren (Kt. Zürich)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka
Korreferent: Herr Prof. Dr. O. Jeger

Juris-Verlag Zürich
1957

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka,

bin ich für sein stetes Wohlwollen und die Unterstützung dieser Arbeit zu grossem Dank verpflichtet.

Herrn P.-D. Dr. H. Heusser

möchte ich an dieser Stelle besonders herzlich für seine grosse Hilfsbereitschaft und wertvollen Ratschläge, die er mir immer zuteil werden liess, danken.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

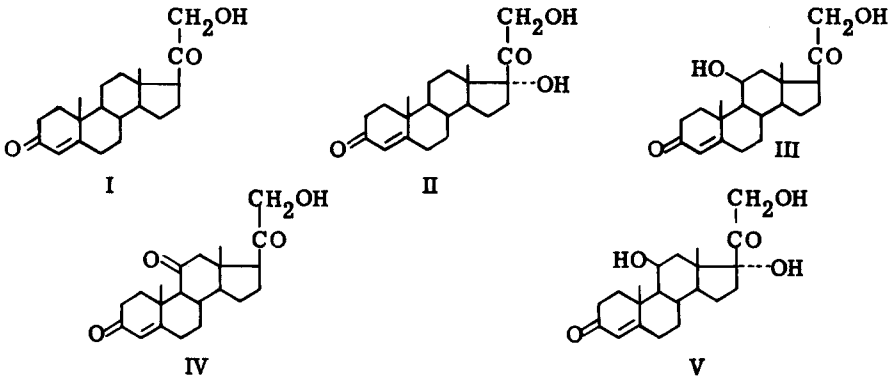
THEORETISCHER TEIL	7
1. Einleitung	7
2. Zur Einführung einer Sauerstofffunktion in Stellung 11 des Steroid-Gerüsts	11
3. Ersetzung der 5,6-Doppelbindung bei Steroiden durch funktionelle Gruppen	13
4. Eigene Arbeiten	20
A. Zur Synthese von C-5,6 und C-5 substituierten $\Delta^{7;9(11)}$ -Steroiden	20
B. Ueber die Dehydrierung von Δ^7 -Steroiden	31
C. Zur Oxydation von Ergosterin mit Kaliumpermanganat	49
EXPERIMENTELLER TEIL	58
ZUSAMMENFASSUNG	70

Leer - Vide - Empty

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

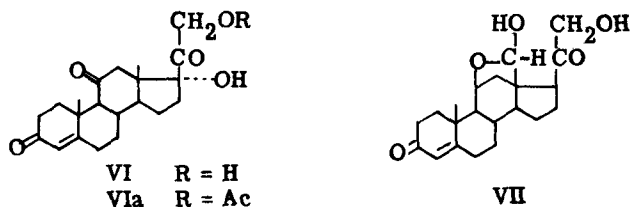
Mit der Entdeckung¹⁾, dass nebennierenlose Hunde durch die Verabreichung von Nebennierenrindenextrakten am Leben erhalten werden können, nahm die systematische chemische Bearbeitung solcher Extrakte ihren Anfang. Mit der Isolierung und Aufklärung der in diesen Extrakten vorhandenen Nebennierenrindenhormonen befassten sich, vor allem während den Jahren 1935-1953, T. Reichstein, E. C. Kendall, O. Wintersteiner und J. J. Pfiffner²⁾. Die zur Gruppe der Steroide gehörenden Verbindungen wurden teilweise eingehend chemisch und pharmakologisch untersucht. Insgesamt wurden bis heute 30 verschiedene Steroide aus der Nebennierenrinde isoliert. Bis auf eine, konnte von sämtlichen Verbindungen die Konstitution aufgeklärt werden; jedoch sind nur 7 Substanzen, das 11-Desoxy-corticosteron (I), das 11-Desoxy-17 α -oxy-corticosteron (II), Corticosteron (III), 11-Dehydro-corticosteron (IV), das 17 α -Oxy-corticosteron (V), das 11-De-



1) J. M. Rogoff & G. N. Stewart, *J. Amer. Med. Assoc.* 92, 1569 (1929);
W. W. Swingle & J. J. Pfiffner, *Science* 71, 321 (1930).

2) T. Reichstein & C. W. Shoppee in R. S. Harris und K. V. Thimann, *Vitamins and Hormones*, Academic Press Inc., New York, Vol. I, 345 (1943).

hydro-17 α -oxy-corticosteron (VI) und das erst kürzlich entdeckte Aldosteron (VII)¹⁾, merklich in der Lage das adrenalettomalisierte Tier am Leben zu erhalten²⁾.

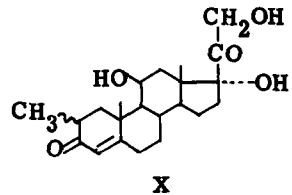
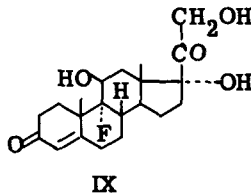
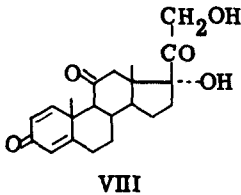


Neben ihrer Fähigkeit, bestimmte Ausfallserscheinungen bei Funktionsstörungen der Nebenniere zu beheben, zeigen diese Substanzen zum Teil eine ausgesprochene antiarthrotische und antiinflammatorische Wirkung.

Im Speziellen beeinflussen die Nebennierenrindenhormone vor allem einerseits den Elektrolyt- und Wasserhaushalt und andererseits den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel³⁾. Mit Ausnahme des in Stellung 11 hydroxylierten Aldosterons (VII), das heute das wirksamste natürliche Hormon zur Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichtes darstellt, zeigen die übrigen Verbindungen ohne Sauerstofffunktion in Stellung 11 und 17, insbesondere das 11-Desoxy-corticosteron (I), starke Wirksamkeit bei der Beeinflussung des Elektrolythaushaltes und eine geringe Wirksamkeit bei der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels. Die Wirkungsintensität ist für die beiden oben erwähnten Richtungen der Cortinwirkung bei den 11-Oxy- und 11-Keto-Verbindungen, wie Cortison (VI) und Hydrocortison (V), gerade umgekehrt⁴⁾. Neben den natürlichen Nebennierenrindenhormonen kennt man heute verschiedene Derivate dieser Verbindungen, die stärkere und zum Teil spe-

- 1) S.A. Simpson, J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J.v. Euw & T. Reichstein, *Experientia* 9, 333 (1953);
S.A. Simpson, J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J.v. Euw, O. Schindler & T. Reichstein, *Experientia* 10, 132 (1954).
- 2) T. Reichstein, *Chimia* 4, 21 (1950).
- 3) E.C. Kendall in R. S. Harris und K.V. Thimann, *Vitamins and Hormones*, Academic Press Inc., New York, Vol. VI, 277 (1948).
- 4) M.L. Pabst, R. Sheppard & M.H. Kuizenga, *Endocrinology* 41, 55 (1947);
L. Soffer, *Practitioner* 169, 217 (1952);
T. Reichstein, *Chimia* 4, 21 (1950);
K. Felix, *Münchener med. Wochensch.* 97, 340 (1955).

zifischere pharmakologische Effekte erzeugen, wie z. B. das Δ^1 -Cortison (Meticorten) (VIII)¹⁾, das 9 α -Fluorhydrocortison (IX)²⁾ oder das neuestens synthetisierte 2 ξ -Methyl-hydrocortison (X) und das entsprechende 9 α -Fluorderivat³⁾. Das 2 ξ -Methyl-9 α -fluorhydrocortison³⁾ ist in Bezug auf die mineralcorticoide Wirksamkeit dreimal so aktiv wie Aldosteron (VII) und ist damit die heute wirksamste Verbindung zur Regulierung des Elektrolytgleichgewichtes überhaupt.



Allen aktiven Verbindungen liegen zwei, die physiologischen Eigenschaften beeinflussenden Zentren im Steroidgerüst zu Grunde, nämlich die α, β -ungesättigte Keto-Gruppierung im Ring A und die Oxyaceton- bzw. die Dioxyaceton-Seitenkette in Stellung 17. Die zusätzliche Einführung einer Sauerstofffunktion in Stellung 11 bringt, wie schon erwähnt, eine wesentliche Veränderung der pharmakologischen Eigenschaften mit sich, die von der therapeutischen Seite her von grösstem Interesse ist. Neben der erfolgreichen Verwendung bei Gleichgewichtsstörungen im Kohlenhydratstoffwechsel haben diese, in Stellung 11 hydroxylierten Verbindungen Eingang in die Therapie des Gelenkrheumatismus gefunden. Die chemischen Arbeiten konzentrierten

1) H. L. Herzog, A. Nobile, S. Tolksdorf, W. Charney, E. B. Hershberg & P. L. Perlman, *Science* 121, 176 (1955);
J. J. Bunim, M. M. Pechet & A. J. Boileau, *J. Amer. med. Ass.* 157, 311 (1955);

H. M. Margolis, J. H. Barr, B. L. Stolzer, C. H. Eisenbeis & E. W. Martz, *J. Amer. med. Ass.* 158, 454 (1955).

2) J. Fried & E. F. Sabo, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 2273 (1953);
J. Fried & E. F. Sabo, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1455 (1954);
vgl. auch R. F. Hirschmann, R. Miller, R. E. Beyler, L. H. Sarett & M. Tishler, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3166 (1955);
J. A. Hogg, F. H. Lincoln, A. H. Nathan, A. R. Hanze, W. P. Schneider, P. F. Beal & J. Korman, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4438 (1955).

3) J. A. Hogg, F. H. Lincoln, R. W. Jackson & W. P. Schneider, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6401 (1955);
Chem. and Eng. News 1955, 5576.

sich deshalb hauptsächlich auf die Synthese von Verbindungen, die alle drei aktiven Gruppierungen aufweisen.

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Nebennierenrindenhormonen für die heute noch im Vordergrund stehenden Partialsynthesen dienen tierische Steroide, wie Desoxycholsäure (XI), Cholsäure, Cholesterin, Gamabufotalin und pflanzliche Sterin-Derivate, wie Hecogenin und Sarmentogenin und Ergosterin (XII). Für die Partialsynthesen werden vornehmlich die häufiger vorkommenden Sterine, wie Ergosterin (XII), Cholesterin sowie Cholsäure und Hecogenin, speziell aber Diosgenin bevorzugt.

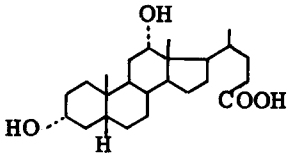
Die bekannten Partialsynthesen von 11-Keto-Steroiden werden meistens mit Verbindungen durchgeführt, die in den Ringen A und B keine Doppelbindungen enthalten. Dies ist ein Nachteil für die Ausbildung der wichtigen α, β -ungesättigten Keto-Gruppierung im Ring A, die mit oder nach der Einführung der Sauerstofffunktion in Stellung 11 vorgenommen werden muss. Die vorliegende Arbeit befasst sich nun mit dem Versuch der Einführung einer Sauerstofffunktion in Stellung 11 an Verbindungen, die die oben erwähnte Doppelbindung im Ring B potentiell vorgebildet enthält.

2. Zur Einführung einer Sauerstofffunktion in die Stellung 11 des Steroid-Gerüsts

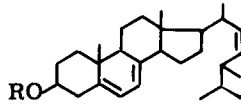
Mit dem Bekanntwerden der Publikation von P. S. Hench und Mitarbeitern¹⁾ im Jahre 1949, dass sich mit Cortison bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus bedeutende Heilerfolge erzielen lassen, nahm das medizinische und chemische Interesse an den Nebennierenrindenhormonen allgemein sprunghaft zu. Cortison wurde bereits 1946 von L. H. Sarett²⁾ aus Desoxycholsäure (XI) erstmals partialsynthetisch hergestellt. In den Jahren 1951-1953 wurden von sechs verschiedenen Arbeitskreisen, M. Tishler³⁾ L. F. Fieser⁴⁾, C. Djerassi⁵⁾, H. Heusser⁶⁾, F. S. Spring⁷⁾ und E. R. H. Jones⁸⁾ Methoden beschrieben, die die Einführung einer Sauerstofffunktion in Stellung 11 zum Ziele haben⁹⁾. Alle Synthesen zeigen in der Wahl der einzelnen Reaktionen gewisse Analogien. So werden häufig Verbindungen, die wie das Ergosterin-D (XIII)¹⁰⁾ ein $\Delta^{7;9(11)}$ -Dien aufweisen, als Zwischenprodukte verwendet. Diese wiederum werden zweckmässig aus 7,8-ungesättigten Steroiden, wie z. B. α -Dihydro-ergosterin (LX), hergestellt.

-
- 1) P. S. Hench, E. C. Kendall, C. H. Slocumb & H. F. Polley, Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic 24, 181 (1949); P. S. Hench, C. H. Slocumb, A. R. Barnes, H. L. Smith, H. F. Polley & E. C. Kendall, Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic 24, 277 (1949).
 - 2) L. H. Sarett, J. Biol. Chemistry 162, 601 (1946).
 - 3) E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chamberda, L. M. Aliminosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 73, 2396 (1951).
 - 4) L. F. Fieser, J. E. Herz & W. Y. Huang, J. Amer. chem. Soc. 73, 2397 (1951).
 - 5) G. Stork, J. Romo, G. Rosenkranz & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 73, 3546 (1951).
 - 6) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951).
 - 7) R. C. Anderson, R. Budziarek, G. T. Newbold, R. Stevenson & F. S. Spring, Chem. and Ind. 1951, 1035.
 - 8) Vgl. Literaturzusammenstellung Seite 20, 2).
 - 9) Uebersichtsreferat: G. Rosenkranz & F. Sondheimer, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe Bd. X, 274 (1953); Vgl. auch C. Djerassi in R. S. Harris, G. F. Marrian und K. V. Thimann, Vitamins and Hormones, Academic Press Inc., New York, Vol. XI, 205 (1953).
 - 10) A. Windaus & E. Auhagen, Liebigs Ann. Chem. 472, 185 (1929); D. H. R. Barton, J. chem. Soc. 1946, 512.

Es war deshalb naheliegend, Ergosterin (XII) als Ausgangsmaterial für die beabsichtigten Versuche zu verwenden, zumal dieses Produkt neben der Doppelbindung in Stellung 7, 8 eine weitere Doppelbindung in 5, 6-Stellung aufweist. Diese Letzte sollte sich leicht durch Einführung funktioneller Gruppen schützen lassen.

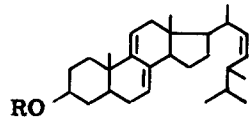


XI



XII R = H

XIIa R = Ac

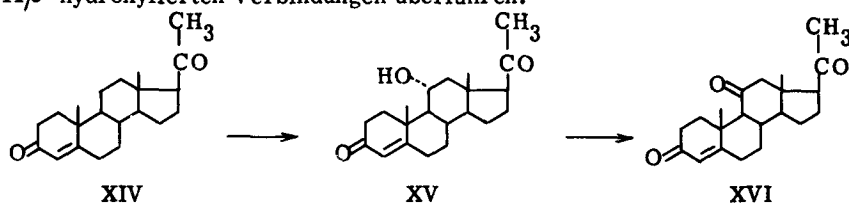


XIII R = H

XIIIa R = Ac

3. Ersetzung der 5,6-Doppelbindung bei Steroiden durch funktionelle Gruppen

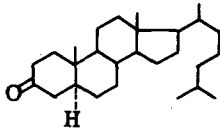
Die Frage der Einführung einer Sauerstofffunktion in die Stellung 11 bei Steroiden, bei gleichzeitiger Beibehaltung einer potentiellen Doppelbindung am Ring A oder B, wurde in neuester Zeit durch mikrobiologisches Verfahren auf dem kürzesten Wege gelöst. Es gelang nämlich D. H. Peterson und Mitarbeitern¹⁾, aus Progesteron (XIV) durch biologische Oxydation mit *Rhizopus nigricans*, in 85 - 95%iger Ausbeute, die biologisch inaktive 11 α -Oxy-Gruppe (vgl. XV) einzuführen. Inzwischen gelang auch mit dem Mikroorganismus *Streptomyces fradiae* die 11 β -Hydroxylierung²⁾. Damit war es erstmals möglich geworden, direkt eine der biologisch aktiven Sauerstofffunktionen bei Steroiden einzuführen. Auch die inaktiven 11 α -Oxy-cortico-Steroide lassen sich auf chemischem Wege leicht in die aktiven 11 β -hydroxylierten Verbindungen überführen.



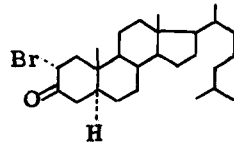
Bei den meisten bis heute bekannten 11-Keto-Partialsynthesen, bei denen $\Delta^{7;9(11)}$ -Diene als Zwischenprodukte verwendet werden, fallen Endprodukte mit vollständig gesättigten Ringen A und B an, was, um zu corticoiden Verbindungen zu gelangen, die Einführung des α, β -ungesättigten Ketons im Ring A notwendig macht. Die Einführung der Δ^4 -3-Keto-Gruppierungen an Verbindungen vom Typus des Cholestanols, bei dem die Ringe A und B trans verknüpft sind, ist schwierig. Nach L. Ruzicka³⁾ können Derivate des

- 1) H. C. Murray & C. H. Peterson, U.S. Patent 2602769, (1952);
D. H. Peterson & H. C. Murray, J. Amer. chem. Soc. 74, 1871 (1952);
D. H. Peterson, H. C. Murray, S. H. Eppstein, L. M. Reineke,
A. Weintraub, P. D. Meister & H. M. Leigh, J. Amer. chem. Soc.
74, 5933 (1952).
- 2) D. R. Colingsworth, M. P. Brunner & W. J. Haines, J. Amer.
chem. Soc. 74, 2381 (1952);
F. R. Hanson, K. M. Mann, E. D. Nielson, H. V. Anderson,
M. P. Brunner, J. N. Karnemaat, D. R. Colingsworth & W.
J. Haines, J. Amer. Soc. 75, 5369 (1953).
- 3) L. Ruzicka, P. A. Plattner & R. Aeschbacher, Helv. 21, 866
(1938); vgl. auch A. Butenandt & A. Wolff, Ber. deutsch. chem.
Ges. 68, 2091 (1935).

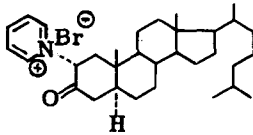
Cholestanols mit Chromsäure zu Cholestanonen (vgl. XVII) oxydiert werden. Solche 3-Ketone lassen sich mit Brom in 2 α -Brom-3-ketone (vgl. XVIII) überführen. Durch Behandeln dieser Bromide mit siedendem Pyridin lassen sie sich einheitlich in Pyridiniumsalze (vgl. XIX) umwandeln. Durch Pyrolyse gehen diese Salze unter Umlagerung in mässiger Ausbeute in Derivate des Δ^4 -3-Keto-cholestens (vgl. XX) über. Diese Methode der Bildung α, β -ungesättigter Ketone im Ring A kann jedoch nicht beliebig auf andere Verbindungen dieser Körperklasse übertragen werden. Bei der Pyrolyse von 2 α -Brom-3,20-diketo-5 α -pregnan wird z.B. in der Hauptreaktion das Δ^1 -3,20-diketo-5 α -pregnen gebildet¹⁾.



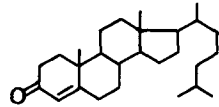
XVII



XVIII



XIX



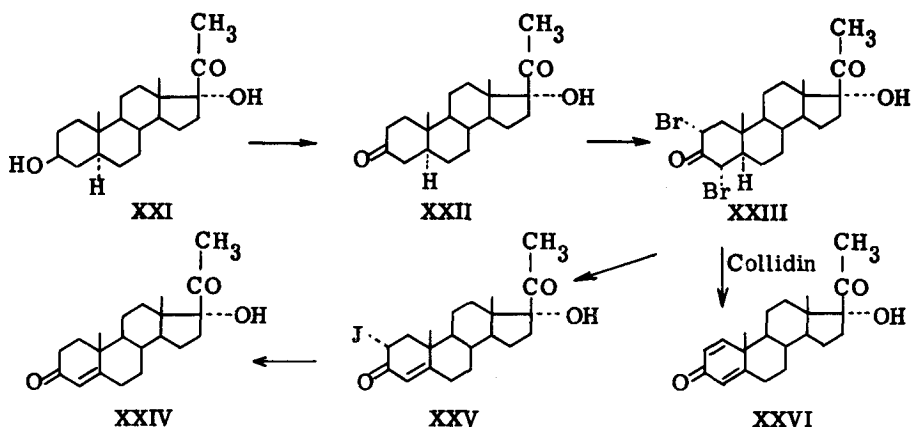
XX

Besser hat sich die von C. Djerassi und Mitarbeitern²⁾ eingeführte Methode bewährt. Z.B. wurde 3 β ,17 α -Dioxy-20-keto-5 α -pregnan (XXI) zum 3-Keto-Derivat XXII oxydiert und dieses durch Bromierung und Umlagerung in die 2,4 α -Dibromid-Verbindung XXIII überführt. Die Behandlung des

1) A. Butenandt, L. Mamoli, H. Dannenberg, L.W. Masch & J. Paland, Ber. deutsch. chem. Ges. 72, 1617 (1939).

2) G. Rosenkranz, St. Kaufmann, J. Pataki & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 72, 1046 (1950); vgl. auch G. Rosenkranz, O. Mancera, J. Gatica & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 72, 4077 (1950).

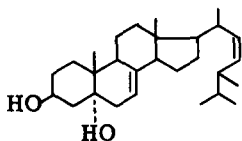
2,4 α -Dibrom-17 α -oxy-20-keto-5 α -pregnans (XXIII) mit Natriumjodid in Aceton liefert unter Bromwasserstoffabspaltung das 2 α -Jod-17 α -oxy-progesteron (XXV). Durch die Elimination des Jods konnte das 17 α -Oxy-progesteron (XXIV) erhalten werden. Etwas später gelang es ebenfalls C. Djerassi¹⁾, mit einer wenig modifizierten Methode das 3 β , 11 α , 17 α -Trioxy-21-acetoxy-20-keto-5 α -pregnan in das 17 α -Oxy-11 α -corticosteron-acetat überzuführen, das leicht zu Cortison-acetat (VIa) oxydiert werden konnte.



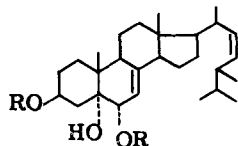
Noch kürzer und in Bezug auf die Ausbeute vorteilhafter ist die Methode der Oxydation nach R. V. Oppenauer²⁾, die von $\Delta^{5,6}$ -3 β -Oxy-Steroiden zu α , β -ungesättigten Ring A Ketonen führt. Dieses Verfahren kann in diesem Falle nicht zur Anwendung kommen, da in den meisten Fällen der Synthese von 11-Keto-Steroiden diese 5,6-Doppelbindung fehlt. Dagegen sind in der Literatur verschiedene Verbindungen beschrieben, welche in den Stellungen 5 oder 6 und 5,6 funktionelle Gruppen tragen, die potentiell einer 5,6-Doppelbindung entsprechen. Durch Umwandlungsreaktionen können solche funktionelle Gruppen direkt in eine Doppelbindung überführt werden.

- 1) J. Romo, G. Rosenkranz, C. Djerassi & F. Sondheimer, J. Amer. chem. Soc. 75, 1277 (1953); vgl. auch G. Rosenkranz, C. Djerassi, R. Yashin & J. Pataki, Nature 168, 28 (1951).
- 2) Literaturzusammenstellung von C. Djerassi, Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, Bd. VI, 207 (1951).

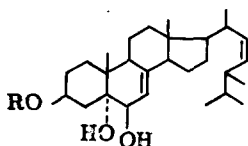
Von den verschiedenen, zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der chemischen Einführung von funktionellen Gruppen an den Stellungen 5 und 6 des Ergosterins (XII) wurden in der vorliegenden Arbeit nur Verbindungen mit Sauerstofffunktionen näher in Betracht gezogen. Gleichzeitig sollte aber nach Möglichkeit die Bedingung erfüllt sein, dass durch die eingeführten funktionellen Gruppen der Abbau der Seitenkette im Ergosterin (XII) nicht beeinträchtigt wird. Die Herstellung von Nebennierenrindenhormonen, wie Cortison (VI) und verwandte Verbindungen, macht neben der Sauerstofffunktion in Stellung 11, dem α , β - ungesättigten Ring A Keton, ebenfalls noch die Einführung der Dioxyaceton-Seitenkette notwendig. Es wurden deshalb Verbindungen vom Typus XXVII¹⁾, XXVIII²⁾, XXIX³⁾ und XXX⁴⁾ in Betracht gezogen.



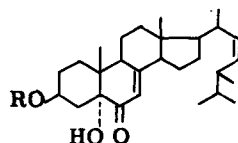
XXVII



XXVIII R = H
XXVIIIa R = Ac



XXIX R = H
XXIXa R = Ac



XXX R = H
XXXa R = Ac

- 1) R.B. Clayton, H.B. Henbest & E.R.H. Jones, *J. chem. Soc.* 1953, 2015.
- 2) A. Windaus & A. Lüttringhaus, *Liebigs Ann. Chem.* 481, 119 (1930); A. Windaus & U. Riemann, *Z. physiol. Chem.* 274, 206 (1942); R. Criegee, B. Marchand & H. Wannowius, *Liebigs Ann. Chem.* 550, 99 (1942).
- 3) G.H. Alt & D.H.R. Barton, *Chem. and Ind.* 1952, 1103; M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L. F. Fieser, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4066 (1953).
- 4) A. Burawoy, *J. chem. Soc.* 1937, 409.

Arbeiten mit dem gleichen Ziel sind im Verlaufe der letzten Jahre von E. R. H. Jones¹⁾, H. H. Inhoffen²⁾ und kürzlich auch von D. H. R. Barton³⁾ publiziert worden. Von Interesse war ausserdem die Ueberführung von Ergosterin (XII) in das $\Delta^{7;22}-5\alpha, 6\alpha$ -Glykol XXVIII¹⁾ und seine stereoisomere Verbindung XXIX. E. R. H. Jones und H. H. Inhoffen verwendeten für ihre Versuche das bereits von A. Windaus bereitete, noch später erwähnte, mit der Verbindung XXVII verwandte $\Delta^{7;9(11);22}-3/3$, 5α -Dioxy-ergostatrien (XXXVI). So haben vor kurzem G. H. Alt und D. H. R. Barton⁴⁾ das Acetat der Verbindung XXIX aus Ergosterin-acetat (XIIa) mit Phthalmonopersäure über das entsprechende Epoxyd hergestellt und gleichzeitig die endgültige Stereochemie der 6-Oxy-Gruppe, im Zusammenhang mit der Aufklärung des Cerevisterols, bestimmt⁵⁾.

Die partielle Oxydation der 6-Oxy-Gruppe in Verbindungen vom Typus XXVIII und XXIX führt zu α, β -ungesättigten Ketonen⁴⁾⁵⁾. Eine solche Verbindung XXXa wurde erstmals von A. Burawoy⁶⁾ beschrieben; sie wurde von ihm durch direkte Oxydation von Ergosterin-acetat (XIIa) mit Chromsäure erhalten. Für die eigenen Untersuchungen wurde diese Verbindung näher ins Auge gefasst, da es bekannt ist, dass sich allgemein α -Oxyketone bei der Wolff-Kishner-Reduktion durch gleichzeitige Elimination der beiden Sauerstofffunktionen in einfach ungesättigte Verbindungen überführen lassen⁷⁾. Kürzlich beschrieben D. H. R. Barton und C. H. Robinson³⁾ den Mechanismus solcher Eliminationen und versuchten mit dem gleichen Vorhaben über das $\Delta^{7;9(11);22}-3/3$, 5α -Dioxy-6-keto-ergostatrien (XXXIX) zu 11-Keto-Verbindungen zu gelangen.

1) Vgl. Literaturzusammenstellung, Seite 20, 2).

2) H. H. Inhoffen & W. Mengel, Ber. deutsch. chem. Ges. 87, 146 (1954).

3) D. H. R. Barton & C. H. Robinson, J. chem. Soc. 1954, 3045.

4) G. H. Alt & D. H. R. Barton, Chem. and Ind. 1952, 1103.

5) Vgl. auch M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W. E. Rosen, E. J. Tarlton & L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).

6) A. Burawoy, J. chem. Soc. 1937, 409.

7) L. Ruzicka & H. F. Meldahl, Helv. 23, 513 (1940);

D. H. R. Barton, N. J. Holness & W. Klyne, J. chem. Soc. 1949, 2456;

D. E. Ames & R. E. Bowman, J. chem. Soc. 1951, 2752;

R. Fischer, G. Lardelli & O. Jeger, Helv. 34, 1577 (1951);

H. Heymann & L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 73, 5252 (1951);

vgl. auch N. J. Leonard & R. C. Sentz, J. Amer. chem. Soc. 74, 1704 (1952).

Der sterische Verlauf der Reduktion von α -Oxy-ketonen nach Wolff-Kishner wurde kürzlich von R. B. Turner und Mitarbeitern¹⁾ eingehend untersucht. Es zeigte sich dabei, dass die Voraussetzungen zur Elimination beider Sauerstofffunktionen besonders günstig sind, wenn die zum Keton benachbarte Oxy-Gruppe sich in axialer Anordnung befindet. Die von D. H. R. Barton untersuchte Verbindung entspricht dieser stereochemischen Anordnung.

1) R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier & H. Heusser, *Helv.* 38, 411 (1955).

4. Eigene Arbeiten

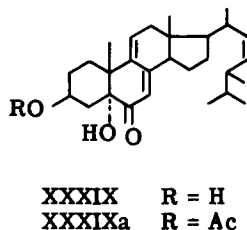
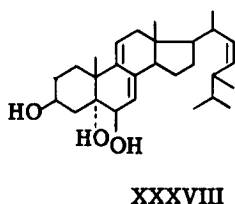
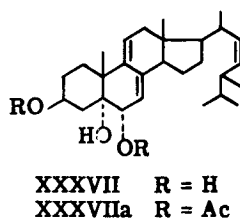
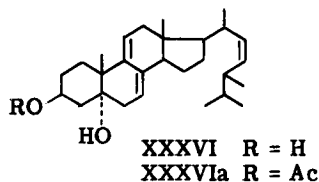
A. Zur Synthese von C-5,6 und C-5 substituierten $\Delta^{7;9(11)}$ -Steroiden

Nach der 11-Keto-Partialsynthese von H. Heusser und Mitarbeitern¹⁾, die das Ergosterin-D-acetat (XIIIa) als Zwischenprodukt verwendeten, ist das Vorhandensein einer 9,11 - Doppelbindung bzw. des $\Delta^{7;9(11)}$ -Dien-Systems eine Voraussetzung.

Da in der Zwischenzeit von E.R.H. Jones und Mitarbeitern²⁾ und H.H. Inhoffen³⁾ Umsetzungen beschrieben wurden, die das $\Delta^{7;9(11);22-3/3}$, 5α -Dioxy-ergostatrien (XXXVI) als Ausgangsmaterial für Derivate mit einer Sauerstofffunktion in Stellung 11 benutzten, wurde von einer weiteren Bearbeitung dieser Verbindungen im Rahmen dieser Arbeit abgesehen. Im Zusammenhang mit der Reduktion von Dehydro-ergosterin-acetat-peroxyd (XLI) gelang es aber A. Zürcher⁴⁾, durch eine modifizierte Reduktion

-
- 1) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H.R. Dällenbach & O. Jeger, *Helv.* 34, 2106 (1951);
H. Heusser, K. Heusler, K. Eichenberger, C.G. Honegger & O. Jeger, *Helv.* 35, 295 (1952);
H. Heusser, R. Anliker, K. Eichenberger & O. Jeger, *Helv.* 35, 936 (1952).
 - 2) P. Bladon, R.B. Clayton, C.W. Greenhalgh, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, B.J. Lovell, G. Silverstone, G.W. Wood & G.F. Woods, *J. chem. Soc.* 1952, 4383;
P. Bladon, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, G.W. Wood & G.F. Woods, *J. chem. Soc.* 1952, 4890;
H.B. Henbest, E.R.H. Jones, G.W. Wood & G.F. Woods, *J. Chem. Soc.* 1952, 4894;
R.B. Clayton, H.B. Henbest & E.R.H. Jones, *J. chem. Soc.* 1953, 2015;
P. Bladon, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, G.W. Wood, D.C. Eaton & A.A. Wagland, *J. chem. Soc.* 1953, 2916;
P. Bladon, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, B.J. Lovell, G.W. Wood, G.F. Woods, J. Elks, R.M. Evans, D.E. Hathway, J. F. Oughton & G.H. Thomas, *J. chem. Soc.* 1953, 3921;
P. Bladon, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, B.J. Lovell & G. F. Woods, *J. chem. Soc.* 1954, 125.
 - 3) H.H. Inhoffen & W. Mengel, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 87, 146 (1954).
 - 4) A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, *Helv.* 37, 1562 (1954).

des Peroxyds (XLI), in guter Ausbeute, zum $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5α , 6β -
 Trioxy-ergostatrien (XXXVIII) zu gelangen.



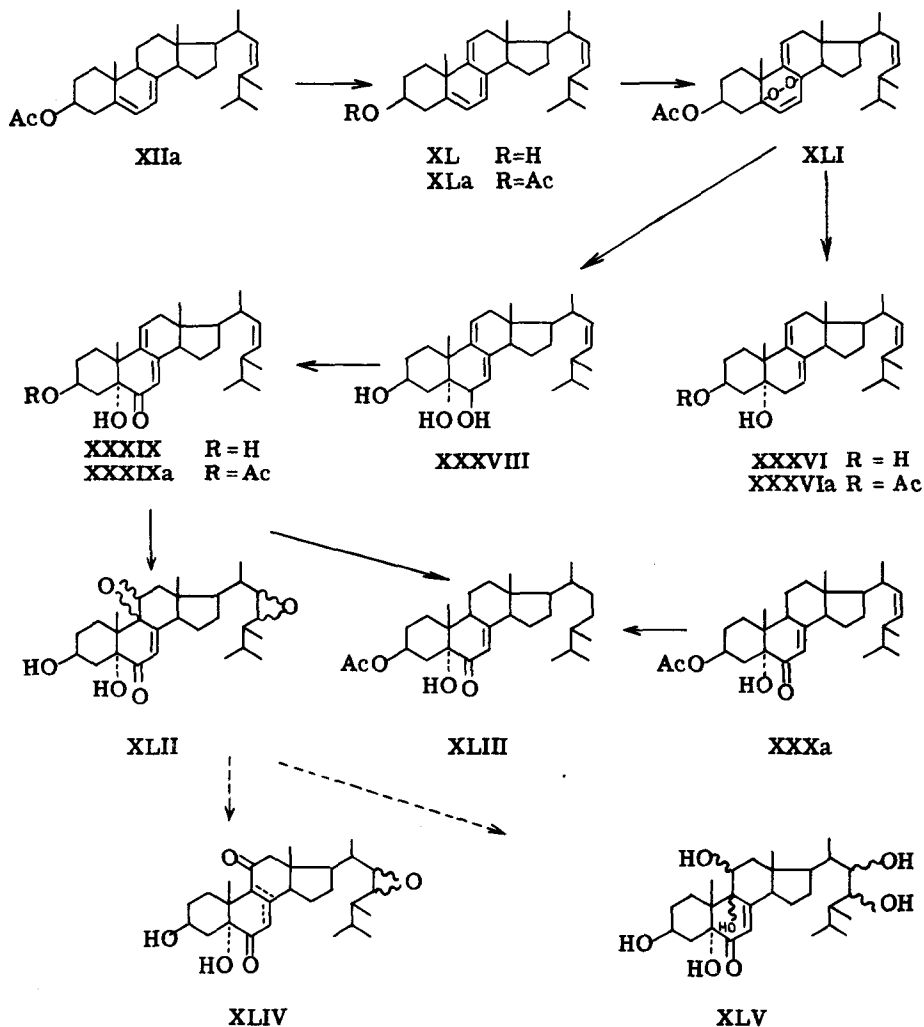
Für die Herstellung einer Verbindung vom Typ des $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5α -Dioxy-6-keto-ergostatriens (XXXIX) stehen somit im Prinzip zwei Möglichkeiten offen. Entweder wird das $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5α , 6β -Trioxy-ergostatrien (XXXVIII) durch eine partielle Oxydation in das Keto-trien XXXIX überführt, oder es wird das 5α -Oxy-6-keto-Derivat XXX zum Keto-trien XXXIX dehydriert.

Wie aus dem Verlaufe der Arbeit hervorgehen wird, steht noch ein weiteres isomeres Trioxy-ergostatrien, das von F. Reindel¹⁾ und L. F. Fieser²⁾ beschriebene Kaliumpermanganat-Oxydationsprodukt von Ergosterin (XII), zur Verfügung. Es handelt sich um das $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5α , 6α -Trioxy-ergostatrien (XXXVII), dem bis anhin irrtümlicherweise eine unrichtige Konstitution zugewiesen worden ist. Wie es sich zeigte, erwies sich zur Herstellung des Keto-triens XXXIX einzig der Weg vom Ergosterin (XII) über das Dehydro-ergosterin (XL) und das $\Delta^{7;9(11)-5\alpha,6\alpha}$ -XXXVII bzw.

1) F. Reindel, Liebigs Ann. Chem. 466, 131 (1928).

2) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).

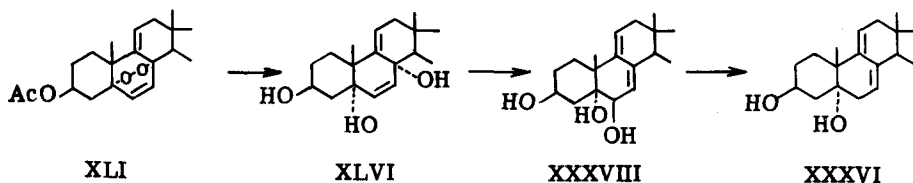
$\Delta^{7;9(11)}$ -5 α , 6 β -Dioxy-dien XXXVIII als erfolgreich. A. Zürcher und Mitarbeiter¹⁾ beschrieben kürzlich die Umsetzungen, die vom Ergosterin-acetat (XIIa) zum $\Delta^{7;9(11);22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (XXXIXa) führen.



1) A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, *Helv.* **37**, 1562 (1954); die Versuche wurden von Herrn Dr. A. Zürcher durchgeführt.

Ergosterin-acetat (XIIa) wurde nach der bekannten Methode von A. Windaus¹⁾ der direkten Dehydrierung mit Quecksilber-II-acetat zum Dehydro-ergosterin-acetat (XLa) unterworfen. Nach einem etwas abgeänderten Verfahren wurde die Reaktion in einem Gemisch von siedendem Dioxan-Eisessig durchgeführt. Die schnell verlaufende, modifizierte Reaktion lieferte ein besonders reines Endprodukt. Glatt verlief auch die photochemische Oxydation von Verbindung XLa zum Dehydro-ergosterin-acetat-peroxyd (XLI) in neutraler Lösung. A. Windaus reduzierte das Peroxyd XLI mit Zink in alkoholischer Kalilauge zum $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5 α -Dioxy-ergostatrien (XXXVI), während sich E. R. H. Jones²⁾ und H. H. Inhoffen³⁾ vor allem der Methode der katalytischen Reduktion bedienten und so zum selben Präparat wie A. Windaus gelangten.

A. Zürcher⁴⁾ erhielt bei der Anwendung einer modifizierten Reduktion mit Zink in alkoholischer Kalilauge in der Hauptreaktion das bisher unbekannte $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5 α , 6 β -Trioxy-ergostatrien (XXXVIII). Im Gegensatz zu A. Windaus wurde die Reaktion unter etwas mildereren Bedingungen durchgeführt. Neben dem Arbeiten in sehr verdünnter Lösung wurde die Reaktionsdauer von 2 Stunden auf 20 Minuten herabgesetzt, dafür aber bei erhöhter Temperatur gearbeitet. Es macht den Anschein, dass das Dehydro-ergosterin-acetat-peroxyd (XLI) bei der Hydrierung mit Zink in alkoholischer Kalilauge primär über das nicht fassbare, aufgesplattene 1,4-Glykol von der Formel XLVI zum $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5 α , 6 β -Trioxy-ergostatrien (XXXVIII) führt. Wie Versuche zeigten, wird bei der Anwendung energischer Reaktionsbedingungen die 6 β -Oxy-Gruppe nachträglich reaktiv entfernt und man erhält so das von A. Windaus isolierte 3β , 5 α -Dioxy-Derivat XXXVI.



- 1) A. Windaus & O. Linsert, Liebigs Ann. Chem. 465, 148 (1928); W. Bergmann & Ph.G. Stevens, J. org. Chemistry 13, 10 (1948).
- 2) P. Bladon, R.B. Clayton, C.W. Greenhalgh, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, B.J. Lovell, G. Silverstone, G.W. Wood & G.F. Woods, J. chem. Soc. 1952, 4883.
- 3) H.H. Inhoffen & W. Mengel, Ber. deutsch. chem. Ges. 87, 146 (1954).
- 4) A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, Helv. 37, 1562 (1954).

In Fortsetzung dieser Versuche führte die selektive Oxydation des Allylkohols XXXVIII mit Braunstein in guter Ausbeute zum $\Delta^{7;9(11);22}$ - $3/\beta$, 5α -Dioxy-6-keto-ergostatrien (XXXIX). Die definitive Konstitutionszuteilung an das Keto-trien XXXIX wurde im Zusammenhang mit dem von A. Burawoy¹⁾ beschriebenen α , β -ungesättigten Keton XXXa vorgenommen. Beide Verbindungen XXXIXa und XXXa führen durch Hydrierung mit einem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in verschiedenen, neutralen Lösungsmitteln zum selben Präparat, dem Δ^7 - $3/\beta$ -Acetoxy- 5α -oxy-6-keto-ergosten (XLIII). Im Ketotrien XXXIXa wird neben der Doppelbindung in der Seitenkette auch die 9,11-Doppelbindung hydriert. Wie aus den physikalischen Eigenschaften des rohen Reaktionsproduktes hervorging, wurde weder die 7,8-Doppelbindung, obwohl in Konjugation, noch die 6-Keto-Gruppe, hydriert.

Weiter wurde in Analogie zur 11-Keto-Partialsynthese von H. Heusser²⁾ versucht, aus dem Keto-trien XXXIX mit Phthalmonopersäure das 9,11 α -Monoepoxyd zu bereiten. Es zeigte sich aber, dass im vorliegenden Falle (vgl. Formel XXXIX) die Reaktionsfähigkeit der Doppelbindungen in den Stellungen 9,11 und 22,23 etwa von der gleichen Grössenordnung ist. Wurde nämlich mehr wie die theoretische Menge Phthalmonopersäure verwendet, trat ein Gemisch an Substanzen auf, das nicht getrennt werden konnte. Nach dessen physikalischen Daten (UV.- und IR.-Absorptionsspektren) durfte aber angenommen werden, dass das gewünschte Oxydationsprodukt zum Teil entstand. Die Verwendung eines 10-fachen Ueberschusses an Persäure führte dagegen zum 9,11 α ; 22,23 ξ -Diepoxyd XLII, das in Bezug auf die Zentren 22 und 23 in zwei epimeren Formen möglich ist. Vom Ergosterin (XII) her ist es ja bekannt, dass in der Seitenkette unter geeigneten Bedingungen beide epimeren Epoxyde entstehen³⁾.

Analog den Versuchen in der Ergosterin-, 5α -Oxy-ergostadien-, Cholesten- und Androstenreihe wurde versucht, das Diepoxyd XLII mit Bortrifluorid zu der entsprechenden 11-Keto-Verbindung XLIV zu isomerisieren. Es wurde jedoch nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

1) A. Burawoy, J. chem. Soc. 1937, 409.

2) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H.R. Dällenbach & O. Jeger, Helv. 34, 2106 (1951).

3) J.J. Cahill, N.E. Wolff & E.S. Wallis, J. org. Chemistry 18, 720 (1953); vgl. auch R. Anliker, Diss. E.T.H. 1953, 15.

Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten sind ausgedehnte Untersuchungen von E. H. R. Jones und Mitarbeitern¹⁾ von besonderem Interesse.

E. H. R. Jones²⁾ untersuchte im Zusammenhang mit der Bildung von 5 α -Oxy-Derivaten des Ergostans (XXXV) eingehend die katalytische Hydrierung des von A. Windaus³⁾ hergestellten Dehydro-ergosterin-acetat-peroxydes (XLI)⁴⁾, das leicht aus Ergosterin (XII) über das Dehydro-ergosterin (XL) zugänglich ist. Dabei wurde bei Verwendung eines Platin-Katalysators in essigsaurer Lösung nach Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff das $\Delta^{9(11)}-3\beta$ -Acetoxy-5, 8 α -peroxido-ergosten (XLVIII) in mässiger Ausbeute erhalten. Wurde jedoch die Hydrierung nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff unterbrochen, so konnte nur ein Gemisch von $\Delta^{9(11);22}-3\beta$ -Acetoxy-5, 8 α -peroxido-ergostadien (XLVII), der Tetrahydroverbindung XLVIII und Ausgangsmaterial isoliert werden. Die Verwendung eines neuen "hydratisierten" Platin-Katalysators von der Formel $\text{PtO}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ führte dagegen in 60%iger Ausbeute zum Dihydro-Derivat XLVII. Die Peroxydbrücke wurde dabei nicht gespalten. Dieses Präparat eignet sich somit für den von E. H. R. Jones⁵⁾ vorgesehenen selektiven, oxydativen Abbau der Seitenkette, da die Doppelbindung in Stellung 9, 11 reaktionsträger ist als diejenige in Stellung 22, 23.

Ebenso wünschbar war es, die Sauerstoffbrücke mit Wasserstoff katalytisch zu öffnen, ohne dass zugleich die Ergosterin-Seitenkette hydriert wurde. Die Reduktion des Dihydro-ergosterin-acetat-peroxydes (XLVII) mit Palladium und Raney-Nickel-Katalysatoren führte in Essigesterlösung in ca. 80%iger Ausbeute zum gewünschten $\Delta^{7;9(11);22}-3\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-ergosten (XXXVIa). Das bei dieser Reaktion entstehende, wahrscheinliche Zwischenprodukt, das $\Delta^{9(11);22}-3\beta$ -Acetoxy-5 α , 8 α -dioxy-ergostadien (IL), kann gefasst werden, wenn die Reaktionsbedingungen dahin abgeändert werden, dass mit vorhydriertem Adams-Katalysator reduziert und ebenfalls in Essigesterlösung gearbeitet wird. Die Wasserabspaltung zur $\Delta^{7;9(11);22}-5\alpha$ -Oxy-Verbindung XXXVIa erfolgt augenblicklich in Gegenwart von Mineral-

1) Vgl. Literaturzusammenstellung auf Seite 20, 2).

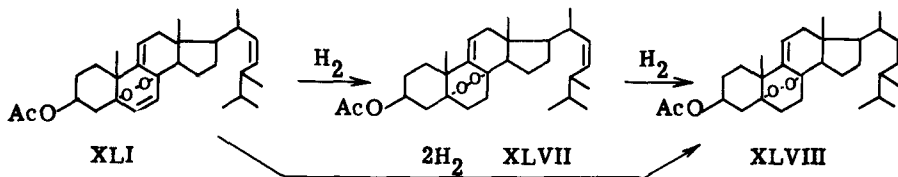
2) P. Bladon, R. B. Clayton, C. W. Greenhalgh, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, B. J. Lovell, G. Silverstone, G. W. Wood & G. F. Woods, J. chem. Soc. 1952, 4883.

3) A. Windaus & O. Linsert, Liebigs Ann. Chem. 465, 148 (1928).

4) L. F. Fieser, Experientia 6, 312 (1950).

5) P. Bladon, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, G. W. Wood & G. F. Woods, J. chem. Soc. 1952, 4890.

säuren. Dieses Trien XXXVIa eignet sich für die Einführung einer Sauerstofffunktion in Stellung 11 besonders gut.



In weitem Versuchen wurden die $\Delta^{7;9(11);22}$ - bzw. $\Delta^{7;9(11)}$ - 3β -Acetoxy- 5α -oxy-Verbindungen mit Phthalmonopersäure und Ameisenpersäure oxydiert. Je nach den angewandten Reaktionsbedingungen konnten verschiedene Oxydationsprodukte isoliert werden. Analog den Versuchen von H. Heusser und Mitarbeitern¹⁾ wurde bei der Behandlung des Diens XXXVIb mit Phthalmonopersäure in ätherischer Lösung das 9,11 α -Monoepoxyd La erhalten. Bessere Ausbeuten an Oxydationsprodukten konnten in der Reihe der in der Seitenkette hydrierten 3β , 5α -Diacetoxy-Derivate erzielt werden. Das Δ^7 - 3β -Acetoxy- 5α -oxy-9,11 α -oxido-ergosten lässt sich durch eine weitere Oxydation mit zwei Mol Persäure in das entsprechende 7,8 α ; 9,11 α -Diepoxyd überführen. Andererseits erhält man bei der weitem Behandlung des Δ^7 - 3β , 5α -Diacetoxy-9,11 α -oxido-ergostens mit Phthalmonopersäure zur Hauptsache nur Ausgangsmaterial. Es scheint, dass die α -ständige 5-Acetoxy-Gruppe die Reaktionsfähigkeit der 7,8-Doppelbindung durch sterische Hinderung so vermindert, dass das Diepoxyd nur unter energischen Bedingungen mit Perameisensäure gebildet werden kann.

Wie bereits beim $\Delta^{9(11);22}$ - 3β -Acetoxy-5,8 α -peroxido-ergostadien (XLVII) war es ebenfalls möglich, am Monoepoxyd La die Doppelbindung in Stellung 22,23 selektiv mit Ozon zu oxydieren und so den Abbau der Seitenkette vorzunehmen.

Die Isomerisierung von Δ^7 -9,11 α -Epoxyden zu Δ^8 -11-Keto-Derivaten wurde erstmals von H. Heusser¹⁾ mit Bortrifluorid, einer Lewis-Säure, vorgenommen. A. Wettstein²⁾, H. Heusser³⁾ und E. R. H. Jones⁴⁾

1) H. Heusser, K. Eichenberger, P. Kurath, H. R. Dällenbach & O. Jeger, *Helv.* 34, 2106 (1951).

2) K. Heusler & A. Wettstein, *Helv.* 36, 398 (1953).

3) K. Heusler, H. Heusser & R. Anliker, *Helv.* 36, 652 (1953).

4) P. Bladon, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, B. J. Lovell, G. W. Wood, G. F. Woods, J. Elks, R. M. Evans, D. E. Hathway, J. F. Oughton & G. H. Thomas, *J. chem. Soc.* 1953, 2921.

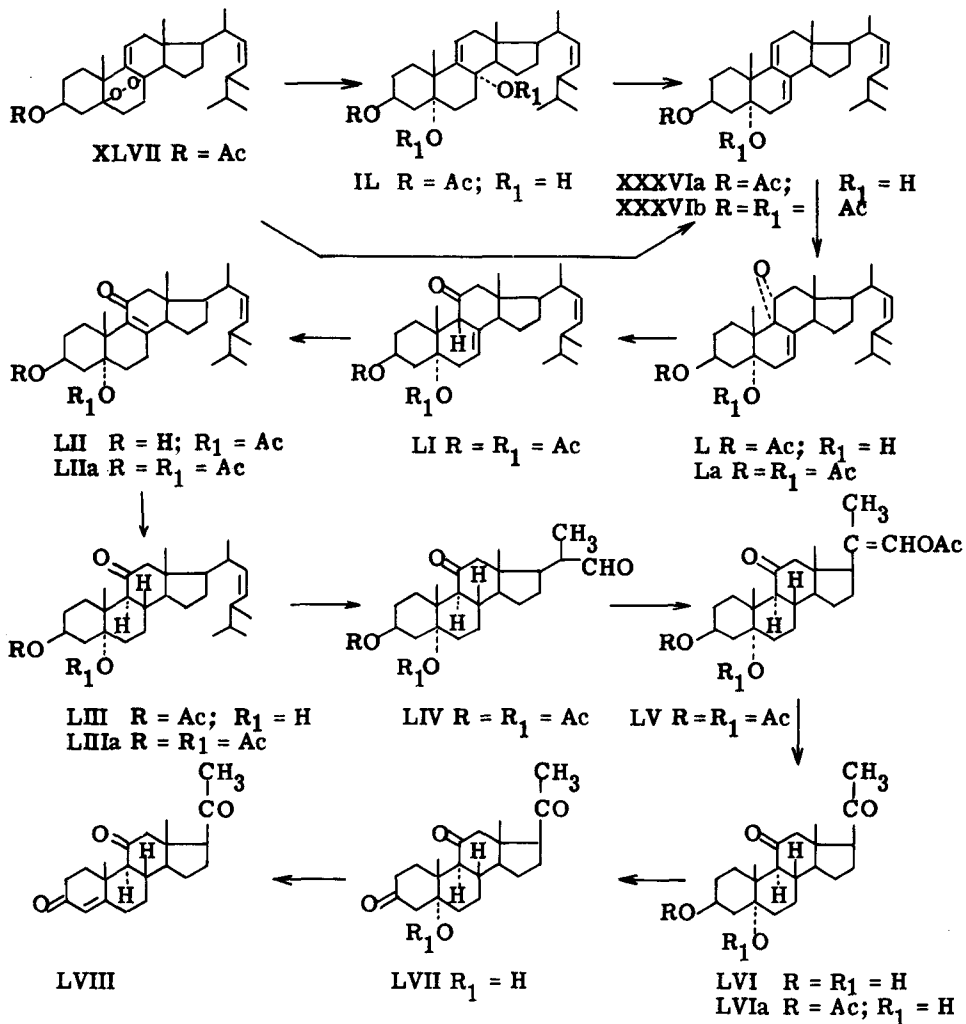
fanden später, dass die Isomerisierung von Δ^7 -9,11 α -Epoxyden über die isolierbaren β , γ -ungesättigten Δ^7 -11-Ketone führt, wenn die Reaktionsbedingungen dementsprechend abgeändert werden. Das H-Atom in 9-Stellung weist bei diesen 7,8-ungesättigten 11-Ketonen die unnatürliche β -Konfiguration auf. In Modellversuchen wurde das Δ^7 ;22-3 β -Acetoxy-9,11 α -oxido-ergostadien durch die Behandlung mit Bortifluorid in benzolischer Lösung und langer Reaktionsdauer ausschliesslich in das Δ^8 ;22-3 β -Acetoxy-11-keto-ergostadien überführt. Wurde dagegen in ätherischer Lösung gearbeitet oder die Reaktion in Benzol nach kurzer Zeit unterbrochen, entstand das Δ^7 ;22-3 β -Acetoxy-11-keto-9 β -ergostadien. So wird auch die Verbindung La in einem Aether-Benzol-Gemisch mit Bortifluorid in das β , γ -ungesättigte Keton LI umgewandelt. Dieses lässt sich wiederum durch direkte Einwirkung von methanolischer Natronlauge zum Δ^8 ;22-3 β -Oxy-5 α -acetoxy-11-keto-ergostadien (LII) isomerisieren.¹⁾

Die von M. Tishler²⁾ und C. Djerassi³⁾ erstmals beschriebene Reduktionsmethode von α , β -ungesättigten 11-Keto-Steroiden mit Lithium in flüssigem Ammoniak lieferte, auf das Keton LIIa übertragen, das Δ^{22} -3 β , 5 α -Diacetoxy-11-keto-ergosten (LIIIa) und das entsprechende 5 α -Oxy-Derivat (LIII) mit der natürlichen trans-Verknüpfung der Ringe B und C.

1) P. Bladon, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, B.J. Lovell, G.W. Wood, G.F. Woods, J. Elks, R.M. Evans, D.E. Hathway, J. F. Oughton & G.H. Thomas, J. chem. Soc. 1953, 2921.

2) E. Schoenewaldt, L. Turnbull, E.M. Chamberlin, D. Reinhold, A.E. Erickson, W.V. Ruyle, J.M. Chemerda & M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 74, 2696 (1952).

3) F. Sondheimer, R. Yashin, G. Rosenkranz & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 74, 2696 (1952);
F. Sondheimer, O. Mancera, G. Rosenkranz & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 75, 1282 (1953).



Die 11-Keto-Verbindung (LIIIa) schien gegeben für den oxydativen Abbau der Ergosterin-Seitenkette. In dieser Verbindung lag ausser der Doppelbindung in Stellung 22, 23 keine weitere Doppelbindung mehr vor, die möglicherweise zu Nebenreaktionen führen könnte. Zudem zeigte es sich, dass der Abbau der Seitenkette beim 11-Keto-Derivat LIIIa erheblich besser verläuft als beim $\Delta^{9(11);22}$ -3 β -Acetoxy-5, 8 α -peroxido-ergostadien (XLVII) und beim $\Delta^{7;22}$ -3 β , 5 α -Diacetoxy - 9, 11 α -oxido-ergostadien (La), die übrigens je zwei Doppelbindungen enthalten. Die Behandlung des Δ^{22} -11-Keto-

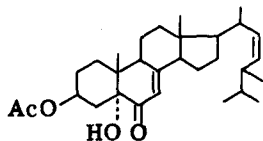
ergostens LIIIa mit Ozon in Essigesterlösung bei minus 70⁰ führte nach der Zersetzung des Ozonides mit Ferrosulfat zum 3/β, 5 α -Diacetoxy-11-ketobisnorcholan-22-al(LIV). Die Herstellung des entsprechenden Enol-acetates LV wurde mit Acetanhydrid-Kaliumacetat bei 125⁰ C erreicht. Unter den oben erwähnten Bedingungen wurde das Enol-acetat LV der Ozonolyse unterworfen. Gleichzeitig verseifte man die beiden Acetoxy-Gruppen an C-3 und C-5 und erhielt so in guter Ausbeute das 3/β, 5 α -Dioxy-11, 20-diketo-5 α -pregnan (LVI). An dieser 11-Keto-Verbindung war es nun leicht möglich, das α, β -ungesättigte Keton im Ring A wieder einzuführen. Durch Chromsäure-Oxydation und nachträglich vorgenommener, alkalisch katalysierter Wasserabspaltung (β -Oxy-Keton) gelangte E. R. H. Jones zum 11-Ketoprogesteron (LVIII), das ein bekanntes Zwischenprodukt in verschiedenen Cortisonsynthesen darstellt.

In einer spätern Publikation beschrieb auch E. R. H. Jones¹⁾ noch die Einführung der Dioxyaceton-Seitenkette am Beispiel des 3/β -Acetoxy-5 α -oxy-11, 20 -diketo-5 α -pregnans (LVIa), nach der Methode von L. H. Sarett²⁾.

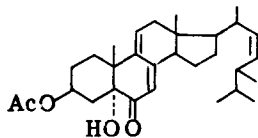
In Anlehnung an frühere Versuche zur direkten Dehydrierung von Δ⁷-einfach ungesättigten Steroiden zu den entsprechenden Δ^{7;9(11)}-Dienen, wurde die Möglichkeit der direkten Ueberführung des Δ^{7;22}-3/β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadiens (XXXa) in das Keto-trien XXXIXa näher untersucht, um so auf einem neuen Wege zu Verbindungen mit einer Sauerstofffunktion in Stellung 11 zu gelangen. Wie aus diesen Untersuchungen hervorgehen wird, konnte mit keiner der angewandten Dehydrierungsmethoden vom α, β -ungesättigten Keton XXXa ausgehend, ein einheitliches, kristallisiertes Δ^{7;9(11);22}-3/β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (XXXIXa) erhalten werden. Ueberraschenderweise führt z. B. die Dehydrierung mit Selendioxyd zum isomeren Δ^{7;14;22}-6-Keto-Derivat LIX, welches in Bezug auf die Lage der Doppelbindungen dem Ergosterin-B₃ (LXI) entspricht.

1) P. Bladon, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, B.J. Lovell & G. F. Woods, J. chem. Soc. 1954, 125.

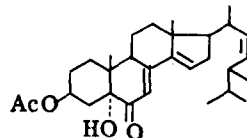
2) L.H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 70, 1454 (1948).



XXXa



XXXIXa



LIX

Das Ausgangsmaterial, das α , β -ungesättigte Keton XXXa, das bereits von A. Burawoy¹⁾, G.H. Alt und D.H.R. Barton²⁾ auf verschiedenen Wegen aus Ergosterin-acetat (XIIa) bereitet wurde (vgl. Seite 17), konnte von L.F. Fieser und Mitarbeitern³⁾ unter Verwendung von Natriumbichromat als Oxydationsmittel in Benzol-Essigsäure in mässiger Ausbeute erhalten werden. Neben dem $\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) wurde noch das entsprechende 5 α -Oxy-6 α -acetoxy-Derivat XXVIIIa isoliert. Dieses entstand wahrscheinlich durch eine säurekatalysierte Aufspaltung der intermediär entstandenen Epoxyd-Verbindung.

Die direkte Oxydation von Ergosterin-acetat (XIIa) nach A. Burawoy¹⁾ wurde in verschiedenen Ansätzen, unter abgeänderten Reaktionsbedingungen, näher untersucht, vor allem im Hinblick auf eine Verbesserung der Ausbeute und der Herstellung von reinerem α , β -ungesättigtem Keton XXXa. Die Reaktion wurde bei verschiedenen Temperaturen im Bereich von 0-80° durchgeführt. Neben Änderungen der Temperaturen wurden jeweils auch die Reaktionszeiten variiert. Um eine feine Suspension von Ergosterin-acetat (XIIa) in Eisessig für die Oxydation zu erhalten, wurde dieses vorerst in Methylenchlorid gelöst und anschliessend mit Eisessig unter Rühren ausgefällt.

Andererseits wurde Ergosterin-acetat (XIIa) aber auch in verschiedenen Ansätzen direkt in Eisessig suspendiert und oxydiert. Wie bei A. Burawoy wurden immer ca. 4 Mol aktiver Sauerstoff in Form von Chromtrioxyd zur Oxydation verwendet. Als günstig erwies sich die Oxydation des suspendierten Ergosterin-acetates (XIIa) in Methylenchlorid-Eisessig und eine Reaktionsdauer von 2 1/2 Stunden. Die höchste, während dem Ablauf der Reaktion gemessene Temperatur betrug 45° C. A. Burawoy führte die Reaktion bei 80° durch;

1) A. Burawoy, J. chem. Soc. 1937, 409.

2) G.H. Alt & D.H.R. Barton, Chem. and Ind. 1952, 1103.

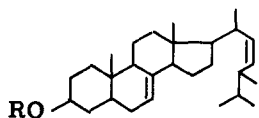
3) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).

unter diesen Bedingungen gelang es nicht, eine annehmbare Ausbeute zu erzielen. Nach der Filtration des rohen Oxydationsproduktes durch Aluminiumoxyd wurde das $\Delta^{7;22-3/\beta}$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) in ca. 22%iger Ausbeute in relativ reiner Form erhalten. Wurde andererseits die Reaktion in Eisessig bei tieferen Temperaturen (0-30°C) und mit längeren Reaktionszeiten durchgeführt, so konnten höhere Ausbeuten erzielt werden. Gleichzeitig wurden aber auch unreinere Produkte erhalten. So konnte in einem Ansatz in Eisessig bei ca. 0°C und 34 Stunden Reaktionsdauer die totale Ausbeute an Rohprodukten auf 33 % erhöht werden. Am zweckmässigsten wird jedoch bei der Oxydation die Reaktionsdauer auf ca. 10 Stunden und die Reaktionswärme auf 20°C bemessen. Die so erhaltenen Oxydationsprodukte sind genügend rein, um für die später beschriebene Oxydation des α, β -ungesättigten Ketons XXXa mit Selendioxyd verwendet zu werden.

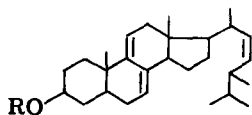
B. Ueber die Dehydrierung von Δ^7 -Steroiden

Die in der Literatur beschriebenen Methoden der Dehydrierung von Δ^7 -ungesättigten Steroiden zu den $\Delta^{7;9(11)}$ -Dienen konzentrierten sich vor allem auf die Ueberführung von Δ^7 -Cholesten und α -Dihydro-ergosterin (LX) zu den entsprechenden $\Delta^{7;9(11)}$ bzw. $\Delta^{7;14}$ -Cholestadien- und Ergostatrien-Verbindungen. Gerade in den letzten Jahren hat die Bearbeitung solcher Dehydrierungsmethoden zur Gewinnung von Ergosterin-D(XIII) im Zusammenhang mit der Herstellung von 11-Keto-Verbindungen¹⁾ und der Gewinnung von Ergosterin-B₃ (LXI) in Verbindung mit der Synthese von 14-Methyl-Steroiden²⁾ eine Belebung erfahren.

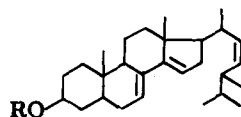
-
- 1) Zusammenfassendes Referat, G. Rosenkranz & F. Sondheimer, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe Bd. X, 274 (1953).
 - 2) D.H.R. Barton, D.A.J. Ives, R.B. Kelly, R.B. Woodward & A.A. Patchett, Chem. and Ind. 1954, 605; R.B. Woodward, A.A. Patchett, D.H.R. Barton, D.A.J. Ives & R.B. Kelly, J. Amer. chem. Soc. 76, 2852 (1954); C.S. Barnes, D.H.R. Barton & G.F. Laws, Chem. and Ind. 1953, 616; D.H.R. Barton & G.F. Laws, J. chem. Soc. 1954, 52.



LX R = H
LXa R = Ac



XIII R = H
XIIIa R = Ac



LXI R = H
LXIa R = Ac

Im Zuge der Konstitutionsaufklärung des Vitamins-D wurde Ergosterin-D (XIII) 1929 von A. Windaus und E. Auhagen¹⁾ durch eine direkte Dehydrierung von α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) mit Quecksilber-II-acetat erhalten.

Ein Jahr später beschrieben A. Windaus und A. Lüttringhaus²⁾ die Oxydation der selben, einfach ungesättigten Verbindung mit Benzoesäure³⁾ und gelangten so ebenfalls zum Ergosterin-D (XIII). R. K. Callow und O. Rosenheim⁴⁾ erwähnten sodann die Einwirkung von Selendioxyd auf α -Dihydro-ergosterin (LX), die unter anderem zur Isolierung von Ergosterin-D (XIII) führte. In jüngerer Zeit verwendete L. F. Fieser⁵⁾ Bromsuccinimid als Reagens, um so über das nicht isolierte 9 α -Brom-Derivat des Δ^7 -Cholestens zum entsprechenden $\Delta^{7;9(11)}$ -Dien zu gelangen. Als letzte Methode sei das von F. S. Spring⁶⁾ erfolgreich übertragene Verfahren der indirekten Dehydrierung einfach ungesättigter Verbindungen mit Brom auf das α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) erwähnt.

Die Herstellung von Ergosterin-D (XIII) mit Quecksilber-II-acetat wurde im Verlaufe der letzten Jahre verschiedentlich erwähnt¹⁾⁷⁾. M. Tishler

1) A. Windaus & E. Auhagen, Liebigs Ann. Chem. 472, 185 (1929); Vgl. I. M. Heilbron, F. Johnstone & F. S. Spring, J. chem. Soc. 1929, 2248.

2) A. Windaus & A. Lüttringhaus, Liebigs Ann. Chem. 481, 119 (1930).

3) G. Saucy, Diss. E. T. H. 1955, 10.

4) R. K. Callow & O. Rosenheim, J. chem. Soc. 1933, 387.

5) L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 73, 5007 (1951).

6) J. C. Eck & E. W. Hollingsworth, J. Amer. chem. Soc. 64, 140 (1942);

R. C. Anderson, R. Stevenson & F. S. Spring, J. chem. Soc. 1952, 2901.

7) D. H. R. Barton, J. chem. Soc. 1946, 512;

W. Bergmann & P. G. Stevens, J. org. Chemistry 13, 10 (1948);

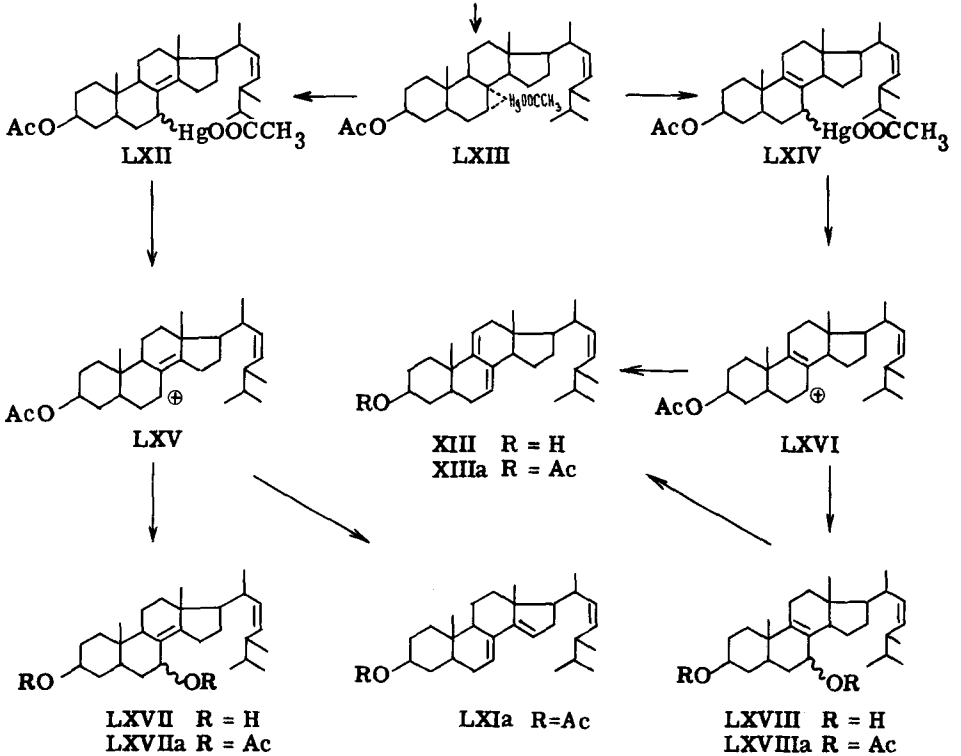
W. Bergmann & J. A. Klacsmann, J. org. Chemistry 13, 21 (1948).

und Mitarbeiter¹⁾ befassten sich vor zwei Jahren eingehend mit dem Mechanismus dieser Reaktion. Nach empirischen Daten war bekannt, dass bei der Dehydrierung von einem Mol α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) zwei Mol Quecksilber-II-acetat verbraucht werden. Auf Grund von analytischen Versuchen, die die Bestimmung von Quecksilber-II-acetat und Quecksilber-I-acetat umfassen und mit Hilfe spektroskopischer Messungen des gebildeten Rohproduktes, konnten Aussagen über den kinetischen Ablauf der Reaktion gemacht werden. Nach M. Tishler ist die langsame, geschwindigkeitsbestimmende Stufe, der über verschiedene Zwischenprodukte führenden Reaktion, die Bildung des Komplexes LXIII aus α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) mit 1 Mol Quecksilber-II-acetat. Analoge Formulierungen für solche intermediäre Quecksilberkomplexe bei Olefinen wurden bereits früher von J. Chatt vorgeschlagen²⁾. Der Quecksilberkomplex LXIII geht unter Ausstossung eines Protons am Kohlenstoffatom 9 rasch in das nicht isolierbare Salz von der Formel LXIV über. Die solvolytische Ablösung des $\ominus\text{HgOOCCH}_3$ -Anions an der Verbindung (LXIV) führt zum Carboniumion LXVI. Aller Wahrscheinlichkeit nach tritt das abgespaltene Quecksilber-acetat-Anion mit der äquivalenten Menge Quecksilber-II-acetat in Reaktion, unter Bildung des unlöslichen Quecksilber-I-acetates und Essigsäure. Damit lässt sich auch der Verbrauch an 2 Mol Quecksilber-II-acetat, während der Dehydrierung von einem Mol α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa), erklären. Das Carboniumion LXVI geht einerseits direkt durch Abspaltung eines Protons in die doppelt ungesättigte Verbindung XIIIa über und andererseits führt die Anlage eines Acetatrestes zum $\Delta^{8;22}$ -3 β , 7 ξ -Diacetoxy-ergostadien (LXVIIIa). Diese Verbindung konnte nicht isoliert werden, hingegen wurde nach Verseifung des Rohproduktes der freie Alkohol LXVIII gewonnen. Die Konstitution dieser 3,7-Dioxy-Verbindung LXVIII liess sich durch die Hydrierung des $\Delta^{8;22}$ -3 β -Acetoxy-7-keto-ergostadien (LXXVIII) mit Lithiumaluminiumhydrid beweisen. Dadurch wurde ein mit dem erwähnten freien Alkohol identisches Präparat erhalten. Der freie Allylalkohol LXVIII lässt sich leicht in essigsaurer Lösung, fast quantitativ, zu Ergosterin-D (XIII) dehydratisieren.

1) W. V. Ruyle, T. A. Jacob, J. M. Chernerda, E. M. Chamberlin, D. W. Rosenburg, G. E. Sita, R. L. Erickson, L. M. Aliminoso & M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 75, 2604 (1953).

2) J. Chatt, Chem. Revs. 48, 7 (1951).

α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa)



Diese Wasserabspaltung tritt auch schon ein, wenn eine Chloroformlösung von $\Delta^{8;22}$ -3 β , 7 ξ -Dioxy-ergostadien (LXVIII) lediglich erhitzt wird. Um den anfallenden Anteil des Allylalkohols LXVIII möglichst niedrig zu halten, empfiehlt M. Tishler, das Reaktionsprodukt nach der eigentlichen Dehydrierung noch in einer essigsauren Lösung zu erhitzen. Es ist demnach anzunehmen, dass die von H. Heusser und Mitarbeitern¹⁾ beschriebene Modifikation der Dehydrierung von α -Dihydro-ergosterin-acetat

1) G. Saucy, P. Geistlich, R. Helbling & H. Heusser, *Helv.* **37**, 250 (1954).

(LXa), nämlich die Durchführung dieser Reaktion in einem siedenden Eisessig-Dioxan-Gemisch, sehr gute Ausbeuten an Ergosterin-D-acetat (XIIIa) liefert, weil so der zum Teil intermediär entstehende Allylkohol LXVIII sofort dehydratisiert wird. Diese Methode wurde in der Zwischenzeit erfolgreich auf die Dehydrierung von Ergosterin-acetat (XIIa)¹⁾ übertragen. Es ist noch zu erwähnen, dass M. Tishler²⁾ aus den Mutterlaugen des erhaltenen Ergosterin-D-acetates (XIIIa) noch in kleiner Ausbeute Ergosterin-B₃-acetat (LXIa) gewinnen konnte. Das ist verständlich, da die Wasserstoffatome an den C-9 und C-14 konformal, wenn nicht vollständig doch nahezu gleichwertig sind und demnach der Quecksilberkomplex LXIII zum Teil auch das Quecksilbersalz LXII bilden kann. Entsprechend den Zwischenprodukten beim Uebergang zum Ergosterin-D-acetat (XIIIa) führt das isomere Salz LXII zu Ergosterin-B₃-acetat (LXIa). Allerdings war es in diesem Falle nicht möglich, den Allylkohol LXVII zu fassen.

Zur Herstellung des Keto-triens XXXIXa war es auf Grund dieser Versuche naheliegend, das $\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) der Einwirkung von Quecksilber-II-acetat unter ähnlichen Bedingungen zu unterwerfen. Es wurden vergleichende Versuche mit α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) als Modellsubstanz durchgeführt. Dabei hat es sich gezeigt, dass das α , β -ungesättigte Keton XXXa bedeutend reaktionsträger ist als die einfach ungesättigte Modellverbindung LXa. Während einerseits in einem Dioxan-Eisessig-Gemisch bei Siedehitze im Falle des α -Dihydro-ergosterin-acetates (LXa) bereits nach 3 Minuten die Ausscheidung an Mercuracetat beginnt, setzt diese beim α , β -ungesättigten Keton XXXa erst nach 30 Minuten ein. Bei der Verwendung von annähernd derselben Mengen Quecksilber-II-acetat für beide Reaktionen, wurde bei der Umsetzung mit α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) 114 % Quecksilber-I-acetat und bei der Verwendung des α , β -ungesättigten Ketons XXXa dagegen nur 77 % isoliert. Zudem nimmt die Dehydrierung des $\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadiens (XXXa) unter den angeführten Reaktionsbedingungen einen recht

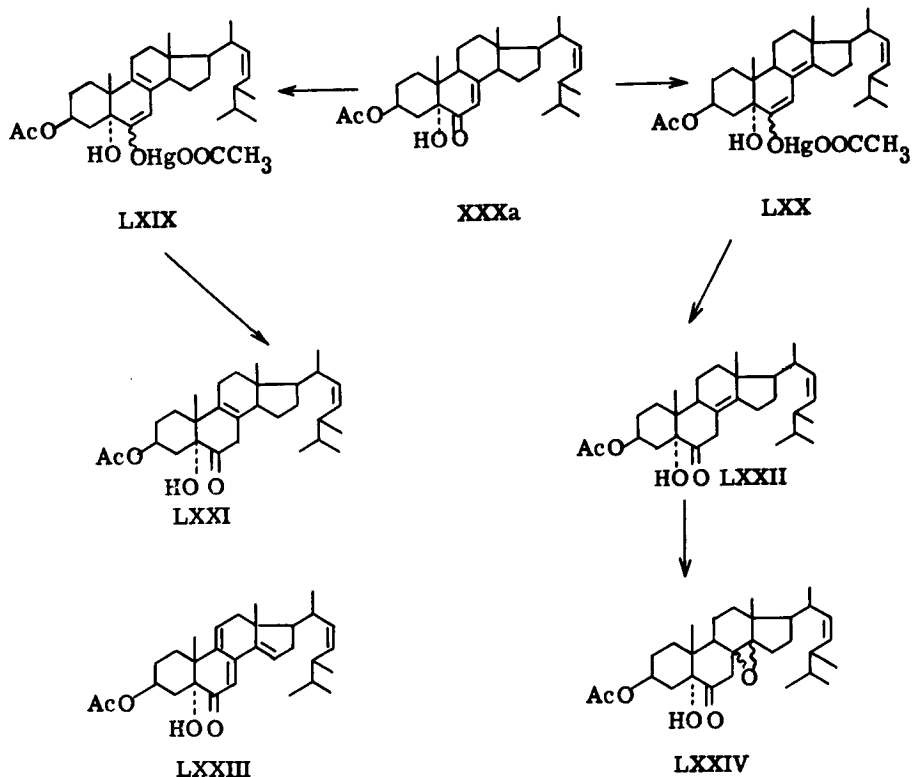
1) A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, *Helv.* **37**, 1562 (1954).

2) W.V. Ruyle, T.A. Jacob, J.M. Chemerda, E.M. Chamberlin, D.W. Rosenberg, G.E. Sita, R.L. Erickson, L.M. Alimnosa & M. Tishler, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2604 (1953).

uneinheitlichen Verlauf. Wird durch Filtration der Reaktionslösung das ausgeschiedene Quecksilber-I-acetat entfernt, so kann durch fraktionierte Kristallisation ein relativ reines Präparat in einer Ausbeute von nur 16 % isoliert werden. Nach den Verbrennungswerten muss es sich um eine zum α, β -ungesättigten Oxy-keton XXXa isomere Verbindung handeln. Im UV.-Absorptionsspektrum weist diese neue Verbindung eine verhältnismässig starke Endabsorption auf. Im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 2, Kurve 3, Seite 47) treten Banden bei 3367 cm^{-1} (5α -Oxy-Gruppe), 1715 cm^{-1} (C-6 Keton), 1736 cm^{-1} , 1272 cm^{-1} , 1258 cm^{-1} (Acetoxy-Gruppe) sowie 985 cm^{-1} (Doppelbindung in der Seitenkette) auf.

Aus den Analysenwerten und dem UV.-Absorptionsspektrum geht hervor, dass bei der vorliegenden Verbindung die Δ^7 -Doppelbindung aus der Konjugation verschoben worden ist. Offenbar wirkt im Falle des α, β -ungesättigten Ketons XXXa Quecksilber-II-acetat nicht als Dehydrierungsreagens, sondern lediglich als milde Lewis-Säure. Die intermediäre Bildung des Enols LXIX bzw. LXX bewirkt die Verschiebung der Doppelbindung nach den beiden möglichen Stellungen 8,9 bzw. 8,14. Trotz einer konformalen Ähnlichkeit der Stellungen 8 und 14 konnte nur eine der beiden möglichen Verbindungen LXXI und LXXII isoliert werden. Auf Grund des UV.-Absorptionsspektrums (vgl. Figur 1, Kurve 1, Seite 38) besteht die grössere Wahrscheinlichkeit, dass die verschobene Doppelbindung in Stellung 8,14 liegt. P. Bladon¹⁾ hat in einer Zusammenstellung die UV.-Absorptionsspektren von verschiedenen, ditertiären, Δ^8 bzw. $\Delta^{8(14)}$ -ungesättigten Steroiden miteinander verglichen. Aus den spektroskopischen Daten der angeführten Verbindungen geht hervor, dass die 8,14-ungesättigten Steroide durchwegs höhere Extinktionen als die 8,9-ungesättigten Isomeren aufweisen. Die gemessenen Maxima liegen im Bereiche von 205-211 m μ . Das neue Isomerisierungsprodukt von XXXa wies bei 220 m μ eine Extinktion von $\log \epsilon = 3.697$ auf. Nach den Untersuchungen von P. Bladon ist daher der 8,14-Lage der Doppelbindung den Vorzug zu geben.

1) P. Bladon, J. M. Fabian, H. B. Henbest, H. P. Koch & G. W. Wood, J. chem. Soc. 1951, 2402;
P. Bladon, H. B. Henbest & G. W. Wood, J. chem. Soc. 1952, 2737.

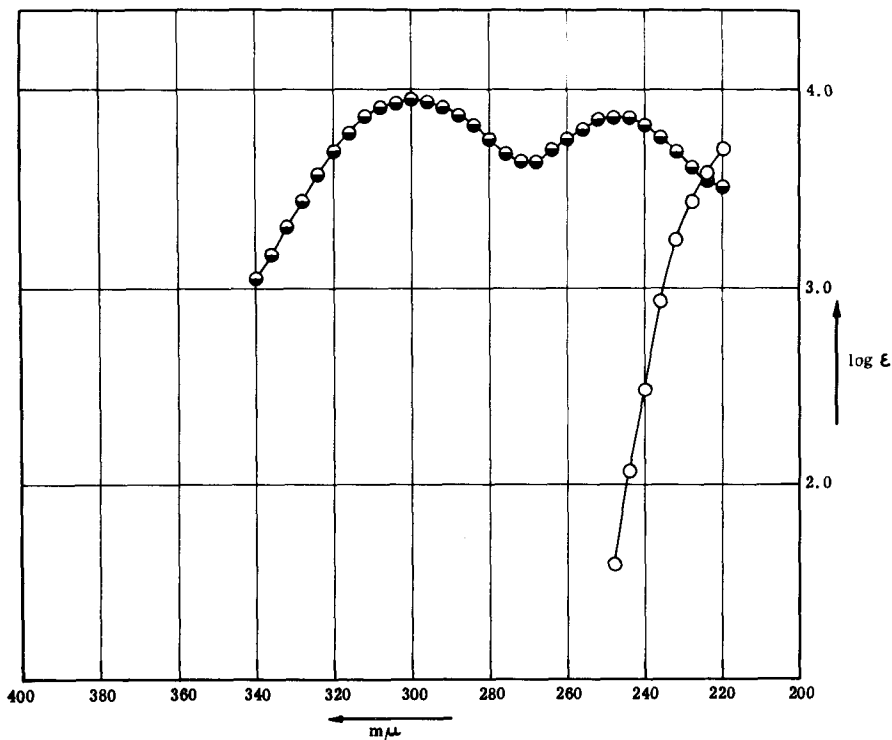


Aus dem Dehydrierungsgemisch wurde durch eine sorgfältige chromatographische Analyse noch eine weitere Substanz gewonnen. Im UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 1, Kurve 2, Seite 38) weist diese zwei Maxima auf, nämlich bei 248 m μ (log ϵ = 3.862) und bei 300 m μ (log ϵ = 3.945). Als Vergleich sind die UV.-spektroskopischen Daten der Verbindungen **XXXa**, **XXXIXa** und **LIX** angeführt.

$\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa)	$\lambda_{\text{max.}} =$
	250 m μ , log ϵ = 4,10
$\Delta^{7;9(11);22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (XXXIXa)	$\lambda_{\text{max.}} =$
	295 m μ , log ϵ = 4,10
$\Delta^{7;14;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (LIX)	$\lambda_{\text{max.}} =$
	298 m μ , log ϵ = 4,16

Aus diesen Daten geht hervor, dass es sich bei dieser Verbindung nicht um ein Produkt handeln kann, das mit Ausgangsmaterial, dem α , β -ungesät-

tigten Keton XXXa, verunreinigt ist. Ein ähnliches, spektroskopisches Verhalten wurde bereits früher bei Verbindungen mit gekreuzten Doppelbindungen beobachtet¹⁾²⁾. Die beiden Maxima könnten in diesem Falle auf das Vorliegen von gekreuzten Doppelbindungen hinweisen, wie sie in der Formel LXXIII angeführt sind.



- : $\Delta^{8(14);22-3\beta}$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (LXXII), Kurve 1.
 ● : $\Delta^{7;9(11);14;22-3\beta}$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatetraen (LXXIII), Kurve 2.

Fig. 1

- 1) G. Saucy, Diss. E.T.H. 1955, 27.
 2) G.D. Laubach, E.C. Schreiber, E.J. Agnello, E.N. Lightfoot & K.J. Brunings, J.Amer.chem.Soc. 75, 1514 (1953).

In Fortsetzung der Versuche wurde das Isomerisierungsprodukt LXXII zur nähern Charakterisierung mit Phthalmonopersäure in Dioxan in das entsprechende, hochschmelzende, sehr stabile Monoepoxyd LXXIV überführt. Im UV.-Absorptionsspektrum weist die Substanz, ebenfalls analog zum Isomerisierungsprodukt LXXII, nur eine Endabsorption bei $220 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.377$) auf. Im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 2, Kurve 4, Seite 47) treten Banden bei 3448 cm^{-1} (5α -Oxy-Gruppe), bei 1739 cm^{-1} (Stufe der Acetatbande), bei 1282 cm^{-1} (Acetoxy-Gruppe), bei 1715 cm^{-1} (Carbonyl-Gruppe an C-6) auf.

Da die Dehydrierung des $\Delta^{7;22}-3\beta$ -Acetoxy- 5α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) zum Keto-trien XXXIXa mit Quecksilber-II-acetat nicht den gewünschten Verlauf nahm und sich auch die Methoden der Dehydrierung mit Brom und Bromsuccinimid als nicht brauchbar erwiesen, gewann die Oxydation mit Selendioxyd als Methode zur Dehydrierung vermehrte Beachtung.

Bei der erstmaligen Verwendung von Selendioxyd als Oxydationsmittel in der Steroid-Reihe durch E. Montignié¹⁾ wurde Ergosterin (XII) und α -Dihydro-ergosterin (LX) verwendet. R. K. Callow & O. Rosenheim²⁾ griffen ein Jahr später die Oxydation von α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) wieder auf und konnten unter anderem die Acetate von Ergosterin-D (XIII) und Ergosterin-B₃ (LXI) gewinnen. Ausserdem wurde noch eine sauerstoffreichere Substanz, die sie als "Oxyd" bezeichneten, isoliert.

L. F. Fieser und G. Ourisson³⁾ befassten sich in jüngerer Zeit aufs neue mit der Selendioxyd-Oxydation von $\Delta^7-3\beta$ -Acetoxy-cholesten und dem $\Delta^{7;22}-3\beta$ -Oxy-ergostadien (LX). Im Zusammenhang mit den Versuchen von E. F. Schoenewaldt⁴⁾ in der Ergosterinreihe bewiesen sie die Konstitution des von R. K. Callow²⁾ beschriebenen "Oxyds". Bei der Oxydation von α -Dihydro-ergosterin (LX) in demselben Lösungsmittel (Benzol-Aethylalkohol-Gemisch) konnte dieses als "Oxyd" bezeichnete nachacetylierte Reaktionsprodukt als das $\Delta^{8(14);22}-3\beta$ -Acetoxy- 7α -aethoxy-ergostadien (LXXVIIa) charakterisiert werden. R. K. Callow und O. Rosenheim²⁾

1) E. Montignié, Bull. Soc. chim. France 51, 144 (1932).

2) R. K. Callow & O. Rosenheim, J. chem. Soc. 1933, 387.

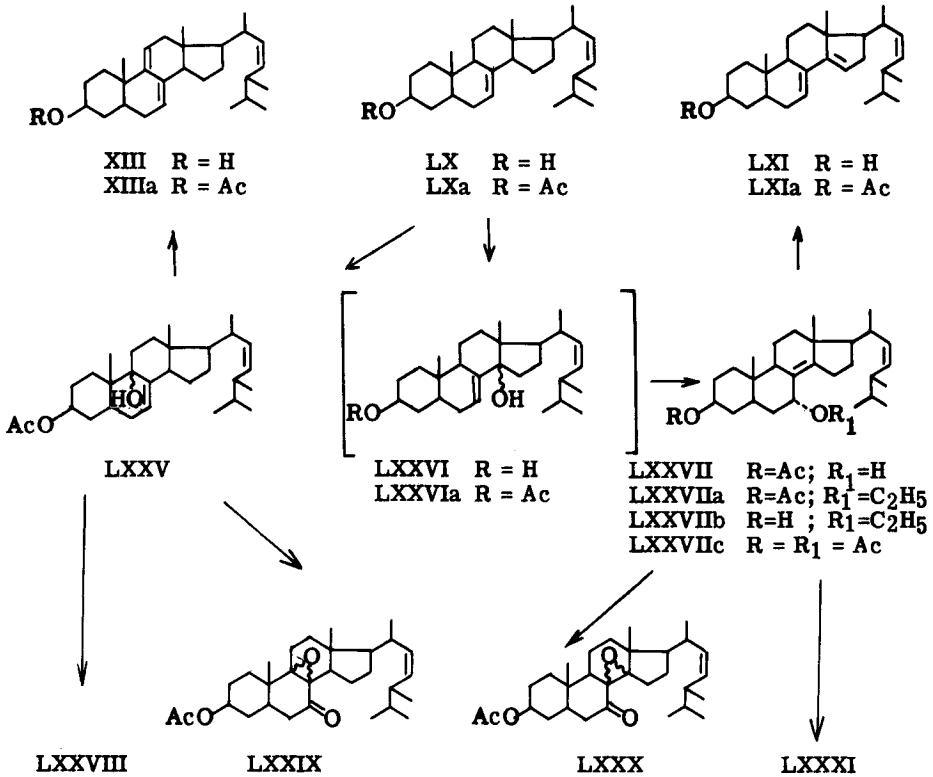
3) L. F. Fieser & G. Ourisson, J. Amer. chem. Soc. 75, 4404 (1953).

4) Vgl. Anmerkung in der Arbeit von L. F. Fieser & G. Ourisson, J. Amer. chem. Soc. 75, 4404 (1953).

erhielten durch die Behandlung der Aethoxy-Verbindung LXXVIIa mit Essigsäure Ergosterin- B_3 -acetat (LXIa). L. F. Fieser¹⁾ verwendete neben Eisessig auch Phosphoroxchlorid-Pyridin für die Abspaltung von Aethanol an LXXVIIa und vermied bei der Aufarbeitung die Verwendung von Mineralsäuren. Er gelangte so ebenfalls zum Ergosterin- B_3 -acetat (LXIa) und schliesst daraus, dass die neu eingeführte Sauerstofffunktion (-OH bzw. $-OC_2H_5$) an C-7 und nicht an C-14 sitzt. Die Selendioxyd-Oxydation führt somit intermediär über das $\Delta^{7;22-3/\beta}, 14\xi$ -Dioxy-Derivat LXXVI, welches unter Allylumlagerung in die isomere $\Delta^{8(14);22-3/\beta}$ -Oxy-7 α -aethoxy-Verbindung LXXVIIb übergeht. Mit grösster Wahrscheinlichkeit besitzt die Verbindung LXXVI an C-14 die α -Konfiguration, wie aus dem Mechanismus der Umlagerung zu LXXVIIb geschlossen werden kann. Eine Voraussetzung für diese Ableitung ist die Annahme einer gekoppelten Reaktion.

Die Oxy-Gruppe in Stellung 7 muss, wie aus den molekularen Drehungsverschiebungen abgeleitet werden kann, α -ständig angeordnet sein. Wurde jedoch die Oxydation von α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) in einem Benzol-Eisessig-Gemisch durchgeführt, so konnten in mässiger Ausbeute das $\Delta^{8(14);22-3/\beta}, 7\alpha$ -Diacetoxy-ergostadien (LXXVIIc) und Ergosterin-D-acetat (XIIIa) isoliert werden. Aus diesen Versuchen kann geschlossen werden, dass Selendioxyd bei Δ^7 -Stenolen je nach den angewandten Reaktionsbedingungen an den Zentren C-9 oder C-14 angreift.

1) L. F. Fieser & G. Ourisson, J. Amer. chem. Soc. 75, 4404 (1953).



Im Zuge der endgültigen Konstitutionszuteilung an die 7 α -Oxy-Derivate LXXVII und LXXVIIc wurde das $\Delta^{8(14);22-3/3}$ -Acetoxy-7 α -aethoxy-ergostadien (LXXVIIa) einer Chromtrioxyd-Oxydation unterworfen. Dabei liess sich das 7-Keto-8,14 α -epoxyd LXXX isolieren, das bereits von H. E. Stavelly und G. N. Bollenback¹⁾ bei der Behandlung von α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa) mit Chromtrioxyd erhalten worden ist.

Aus dem Erfahrungsmaterial über Selenodioxyd-Oxydationen ist bekannt, dass der Verlauf und die Ausbeute dieser Reaktionen ganz besonders von der Wahl des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur abhängig ist. Gleichzeitig mit L. F. Fieser²⁾ untersuchten G. Saucy und Mitarbeiter³⁾ die Einwirkung von Selenodioxyd auf α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa).

1) H. E. Stavelly & G. N. Bollenback, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1285, 1290 (1943).

2) L. F. Fieser & G. Ourisson, J. Amer. Soc. **75**, 4404 (1953).

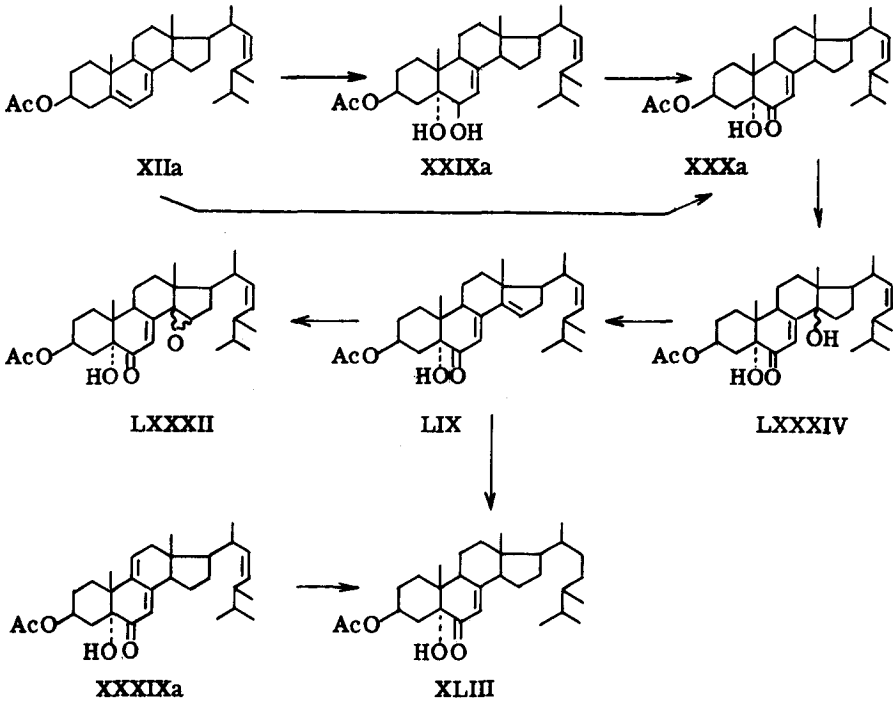
3) G. Saucy, P. Geistlich, R. Helbling & H. Heusser, Helv. **37**, 250 (1954); vgl. auch G. Saucy, Diss. E. T. H. **1955**, 16.

Nach verschiedenen, unter abgeänderten Reaktionsbedingungen durchgeführten Versuchen gelang es, in siedendem Aether, unter Zusatz von wenig Eisessig, zwei Reaktionsprodukte zu isolieren. Bei dem einen, nachacetylierten Oxydationsprodukt handelte es sich um das bereits von L. F. Fieser¹⁾ beschriebene $\Delta^{8(14);22-3/\beta}$, 7 α -Diacetoxy-ergostadien (LXXVIIc). Der freie Allylkohol LXXVII konnte durch die Oxydation mit Chromtrioxyd einerseits in das 7-Keto-8,14 α -epoxyd LXXX²⁾ und andererseits mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex³⁾ in das bekannte $\Delta^{8(14);22-3/\beta}$ -Acetoxy-7-keto-ergostadien (LXXXI)⁴⁾ überführt werden. Die zweite Verbindung liess sich auch unter Anwendung energischer Bedingungen nicht acetylieren. Dagegen lieferte dieses Präparat (LXXV) bei der Einwirkung von Phosphoroxchlorid-Pyridin Ergosterin-D-acetat (XIIIa). Die Chromtrioxyd-Oxydation in Eisessig führte zum isomeren 7-Keto-8,9 α -epoxyd LXXIX²⁾. Dagegen lieferte die Oxydation mit Chromtrioxyd-Pyridin-Komplex³⁾ das zur Verbindung LXXXI isomere $\Delta^{8;22}$ -ungesättigte 7-Keton LXXVIII⁴⁾. Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse und der spektroskopischen Befunde wurde der neuen Verbindung die Konstitutionsformel eines $\Delta^{7;22-9\xi}$ -Oxy-ergostadien-Derivates von der Formel LXXV zugesprochen.

Auf Grund dieser Modellversuche und der Ergebnisse von R. K. Callow und O. Rosenheim konnte angenommen werden, dass die Möglichkeit besteht, vom α, β -ungesättigten Keton XXXa ausgehend, direkt oder indirekt über die entsprechenden Zwischenprodukte zu Verbindungen zu gelangen, die das gleiche Dien-System aufweisen wie Ergosterin-D (XIII) oder Ergosterin-B₃ (LXI). Diese Oxydationsversuche wurden in der Folge unter Anwendung verschiedener Reaktionsbedingungen durchgeführt. Wurde in Dioxan und bei 80° während einer Dauer von drei Stunden gearbeitet, konnte ein schwer lösliches Oxydationsprodukt in 51 % Ausbeute isoliert werden. Bei dieser neuen Verbindung handelt es sich um das $\Delta^{7;22-3/\beta}$ -Acetoxy-5 α , 14 ξ -dioxy-6-keto-ergostadien (LXXXIV), dessen Konstitution aus den weiteren Umsetzungen und den physikalischen Daten dieser Verbindung hervorgeht. Wie schon erwähnt, entsteht im Falle des α -Dihydro-ergosterin-

-
- 1) L. F. Fieser & G. Ourisson, J. Amer. chem. Soc. 75, 4404 (1953).
 - 2) H. E. Stavely & G. N. Bollenback, J. Amer. chem. Soc. 65, 1285, 1290 (1943).
 - 3) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler & L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 (1953).
 - 4) H. Heusser, G. Saucy, R. Anliker & O. Jeger, Helv. 35, 2090 (1952).

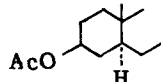
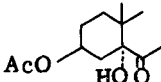
acetates (LXa) das Diacetoxy-Derivat LXXVIIc, ein Umlagerungsprodukt der intermediär gebildeten 14 ξ -Oxy-Verbindung LXXVIA. Diese sonst spontan ablaufende Allylumlagerung tritt im Falle des $\Delta^{7;22}$ -ungesättigten 6-Ketons XXXa nicht ein, da die Δ^7 -Doppelbindung durch Konjugation zum C-6 Keton stabilisiert ist. Im UV.-Absorptionsspektrum weist das neue 14 ξ -Oxy-Steroid LXXXIV ein Maximum bei 246 m μ (log ϵ = 4,06) auf. Im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 3, Kurve 7, Seite 48) findet man bei 3378 cm⁻¹ eine intensive Hydroxylbande (Oxy-Gruppen an C-5 und C-14), bei 1733 cm⁻¹, 1287 cm⁻¹ und bei 1255 cm⁻¹ die Banden der Acetoxy-Gruppe, bei 1701 cm⁻¹ und 1683 cm⁻¹ das Doublett der aufgespaltenen Carbonylbande (Keton an C-6) und bei 1631 cm⁻¹ die Bande der dem α,β -ungesättigten Keton angehörenden Doppelbindung.



An der 14 ξ -Oxy-Verbindung LXXXIV konnte durch kurzes Erhitzen in Eisessig-p-Toluolsulfosäure Wasser abgespalten werden, wobei das zur Verbindung XXXIXa isomere Keto-trien LIX entstand. Andere Wasserabspaltungsmethoden, wie z. B. die Behandlung des 14 ξ -Oxy-Derivates LXXXIV mit siedendem Acetanhydrid, mit Eisessig und Jod oder mit Phosphoroxchlorid in

Pyridin, ergaben, nach UV.-spektroskopischen Daten, nur geringe Ausbeuten an $\Delta^{7;14;22}$ -3/β-Acetoxy-5α-oxy-6-keto-ergostatrien (LIX). Dieses neue Keto-trien LIX weist im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 298 mμ (log ε = 4.16) auf und im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 3, Kurve 8, Seite 48) sind Banden bei 3436 cm⁻¹ (Hydroxyl-Gruppe an C-5), bei 1745 cm⁻¹, 1271 cm⁻¹, 1256 cm⁻¹ (Acetoxy-Gruppe), bei 1718 cm⁻¹, 1681 cm⁻¹ das Doublett der aufgespaltenen Carbonylbande (Keton an C-6) und bei 1634 cm⁻¹, 1613 cm⁻¹ (Banden für die beiden Doppelbindungen des doppelt ungesättigten Ketons) zu finden. Die beiden isomeren Keto-triene XXXIXa und LIX weisen wenig unterschiedliche Schmelzpunkte und sehr ähnliche UV.- und IR.-spektroskopische Eigenschaften auf. Hingegen unterscheiden sie sich in Bezug auf ihr Drehungsvermögen ganz erheblich.

Tabelle 1

Konstitution der Ringe A und B	1	2	3	ΔM_D 1-2	ΔM_D 1-3
	-84° 1)	+132° 2)	-969° 3)	-216°	+885°
	+14° 4)5)	+295° 6)4)	-1547° 4)	-281°	+1561°

1) D.H.R. Barton & J.D. Cox, J. chem. Soc. 1948, 1354.

2) R.C. Anderson, R. Stevenson & F.S. Spring, J. chem. Soc. 1952, 2901.

3) D.H.R. Barton & C.J.W. Brooks, J. chem. Soc. 1951, 257.

4) Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.

5) Für diese Verbindung fanden A. Burawoy (J. chem. Soc. 1937, 409) ein M_D von -22°, G.H. Alt & D.H.R. Barton (Chem. and Ind. 1952, 1103) von -19° und M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser (J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953)) von ± 0°.

6) A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, Helv. 37, 1562 (1954).

Wie aus dem Vergleich der in der Tabelle I angeführten molekularen Drehungsdifferenzen zwischen den Δ^7 -ungesättigten Verbindungen und den entsprechenden konjugierten $\Delta^{7;9(11)}$ bzw. $\Delta^{7;14}$ -Dienen hervorgeht, stimmen die gefundenen Werte in der Reihe der $3/\beta$ -Acetoxy-ergosten-Derivate und den entsprechenden an C-5 und C-6 oxydierten Verbindungen recht gut überein.

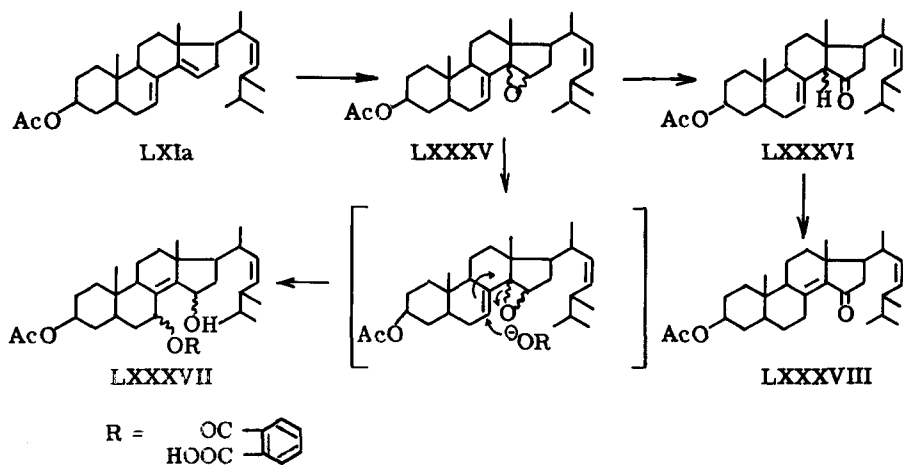
Die selektive Hydrierung des Keto-triens LIX in Benzol mit einem Palladium-Calciumkarbonat-Katalysator führt, unter Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff, zum bereits bekannten, in der Seitenkette gesättigten α , β -ungesättigten Keton XLIII. Diese Verbindung erwies sich mit dem aus dem isomeren Keto-trien XXXIXa und dem Δ^7 -ungesättigten 6-Keton XXXa durch Hydrierung bereiteten Präparat XLIII in Bezug auf Schmelzpunkt, Mischprobe, UV.- und IR.-Absorptionsspektren und Drehungsvermögen als identisch. Im UV.-Absorptionsspektrum weist die Verbindung XLIII ein Maximum bei $250 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.13$) auf. Im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 2, Kurve 6, Seite 47) sind bei 3448 cm^{-1} (5α -Oxy-Gruppe), bei 1733 cm^{-1} , 1285 cm^{-1} , 1255 cm^{-1} (Acetoxy-Gruppe), bei 1701 cm^{-1} , 1683 cm^{-1} (doppelte Carbonylbande; C-6 Keton) und bei 1634 cm^{-1} (Bande der Δ^7 -Doppelbindung) Banden zu beobachten. Damit dürfte die endgültige Konstitutionszuteilung an das $\Delta^{7;14;22}$ - $3/\beta$ -Acetoxy- 5α -oxy-6-keto-ergostatrien (LIX) gesichert sein.

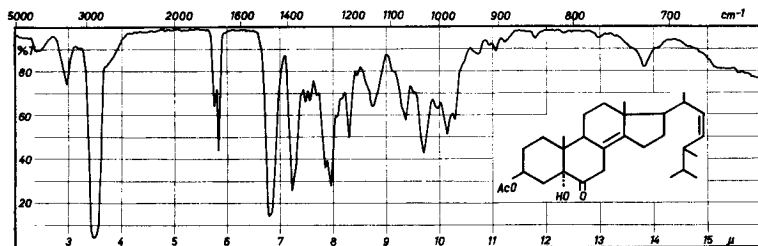
Die Behandlung des Keto-triens LIX in ätherischer Lösung mit Phthalmonopersäure führt in einheitlicher Reaktion zum entsprechenden 14, 15 ξ -Epoxyd LXXXII. Die Verbindung zeigt ein UV.-Absorptionsmaximum bei $242 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.05$) und im IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 3, Kurve 10, Seite 48) findet man Banden bei 3460 cm^{-1} (5α -Oxy-Gruppe), bei 1742 cm^{-1} , 1256 cm^{-1} , 1241 cm^{-1} (Acetoxy-Gruppe) und bei 1724 cm^{-1} , 1689 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} (Bande des α , β -ungesättigten Ketons mit der Doppelabsorption des C-6 Ketons). Bei 804 cm^{-1} tritt eine Bande auf, die der Epoxyd-Gruppe zugeschrieben werden könnte.

Die Oxydation mit Phthalmonopersäure des Ergosterin- B_3 -acetates (LXIa), das in Bezug auf das Dien-System analog dem Keto-trien LIX gebaut ist, wurde von D. H. R. Barton und Mitarbeitern¹⁾ eingehend untersucht. Bei dieser Reaktion konnte nur wenig einer 14, 15 ξ -Oxido-Verbindung von

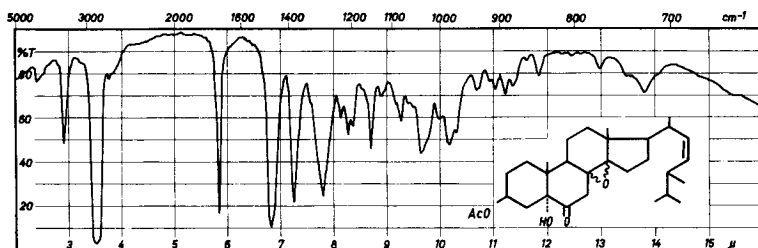
1) C. S. Barnes, D. H. R. Barton & G. F. Laws, Chem. and Ind. 1953, 616;
D. H. R. Barton & G. F. Laws, J. chem. Soc. 1954, 52.

der Formel LXXXV erhalten werden. Zudem war es nur möglich, die betreffende Substanz in Form der isomeren Bortrifluorid-Umlagerungsprodukte, des $\Delta^{7;22}$ - 3β -Acetoxy-15-keto-ergostadiens (LXXXVI) und des $\Delta^{8(14)}$ - 3β -Acetoxy-15-keto-ergostadiens (LXXXVIII) zu charakterisieren. In der Hauptreaktion wurde jedoch der 7-Phthalsäure-Halbestere des $\Delta^{8(14);22}$ - 3β -Acetoxy-7,15- ξ -dioxy-ergostadiens (LXXXVII) erhalten (vgl. folgendes Reaktionsschema). Im Falle des neuen Keto-triens LIX ist die Bildung einer analog gebauten Verbindung nicht möglich, da die Δ^7 -Doppelbindung innerhalb des α, β -ungesättigten 6-Keton-Systems stabilisiert ist und das Zentrum C-7 keine Tendenz zur Anlagerung eines Anions aufweist.

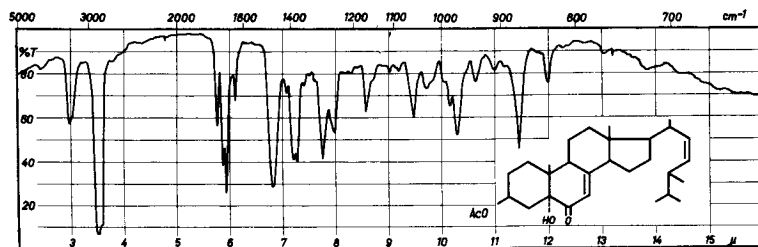




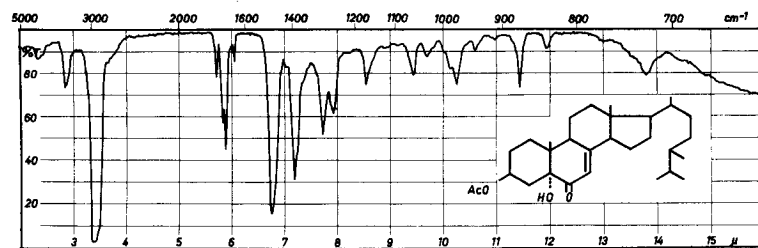
Kurve 3



Kurve 4

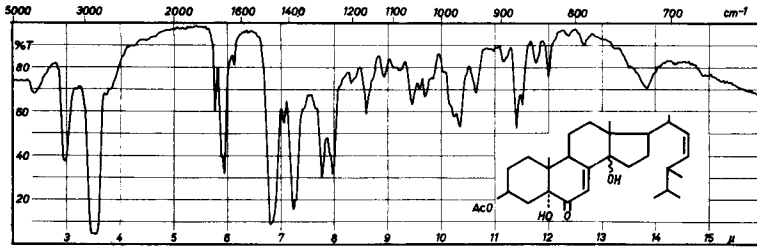


Kurve 5

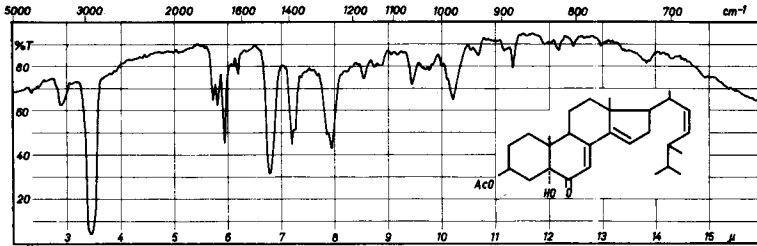


Kurve 6

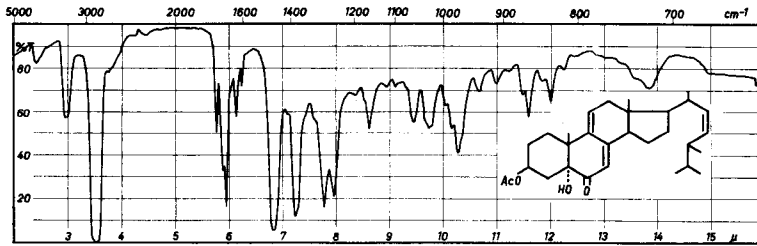
Fig. 2



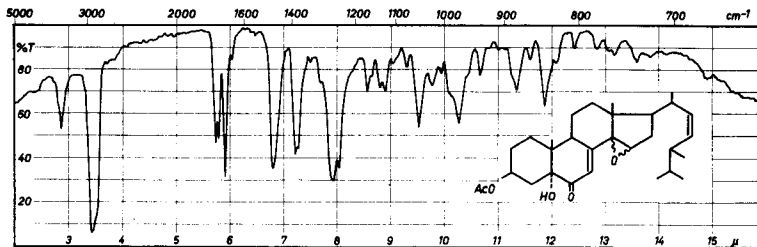
Kurve 7



Kurve 8



Kurve 9



Kurve 10

Fig. 3

C. Zur Oxydation von Ergosterin mit Kaliumpermanganat

Im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung des Ergosterins (XII) durch A. Windaus und Mitarbeiter¹⁾ versuchten F. Reindel²⁾ und A. Fröhlich³⁾ im Jahre 1928, durch oxydativen Abbau mit Kaliumpermanganat dieses Pilzsterin zu charakterisieren. Wie es sich aber zeigen sollte, dauerte es 25 Jahre, bis diese Arbeit wieder aufgegriffen wurde und eine Interpretation fand. F. Reindel²⁾ und A. Fröhlich³⁾ konnten bei der in einem Dreiphasensystem durchgeführten Reaktion neben kleineren Mengen einer niederen Fettsäure, die durch die oxydative Abspaltung der Seitenkette gebildet wurde, ein neutrales, kristallisiertes Oxydationsprodukt, in guter Ausbeute, isolieren. Für diese Verbindung schlugen sie die Bruttoformel $C_{26}H_{40-42}O_4$ vor. Weitere Hinweise, in Bezug auf die mögliche Struktur dieser Substanz, sind in der Arbeit keine enthalten.

In jüngerer Zeit griffen L. F. Fieser und Mitarbeiter⁴⁾ die Methode der Oxydation von Ergosterin (XII) mit Kaliumpermanganat wieder auf, da nach F. Reindel relativ gute Ausbeuten der erwähnten, neutralen Verbindung erhalten werden können. Die amerikanischen Autoren arbeiteten eine reproduzierbare Methode, in Anlehnung an das Verfahren von F. Reindel²⁾, aus. Sie führten die Reaktion in Methylcyclohexan durch; dagegen verwendeten sie an Stelle von 6 nur 3 Mol aktiven Sauerstoff. Mit einer Wasserdampfdestillation entfernten sie das Methylcyclohexan mit den flüchtigen Anteilen aus der abgebauten Seitenkette des Ergosterins (XII). Das in ca. 80%iger Ausbeute erhaltene Rohprodukt liess sich durch fraktionierte Kristallisation in zwei verschiedene Produkte auftrennen. Nach den Verbrennungswerten enthielt das Hauptprodukt 3 Sauerstoffatome, die zweite Verbindung hingegen 5 Atome Sauerstoff. Aus den physikalischen Daten, wie Schmelzpunkt und

1) A. Windaus & A. Lüttringhaus, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, 1932, 4;
A. Windaus, H. H. Inhoffen & S. v. Reichel, Liebigs Ann. Chem. 510, 248 (1934).

2) F. Reindel, Liebigs Ann. Chem. 466, 131 (1928);
vgl. auch F. Reindel, E. Walter & H. Rauch, Liebigs Ann. Chem. 452, 34 (1927);
F. Reindel & E. Walter, Liebigs Ann. Chem. 460, 212 (1927).

3) Vgl. Anmerkungen in der Arbeit von F. Reindel.

4) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W. E. Rosen, E. J. Tarlton & L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).

Drehungsvermögen ist zu entnehmen, dass es sich bei dem von F. Reindel¹⁾ und A. Fröhlich²⁾ ursprünglich bereiteten Produkt um ein Gemisch der beiden erwähnten Substanzen handelt. L. F. Fieser und Mitarbeiter³⁾ schreiben dem O₃-Produkt die Formel des $\Delta^{7;14;22}-3\beta, 5\alpha, 6\alpha$ -Trioxy-ergostatrien (LXXXIX) zu. Die Konstitutionsformel des O₅-Produktes wurde von ihnen nicht aufgeklärt, jedoch der Hinweis gegeben, dass es sich bei dieser Substanz um ein Oxydationsprodukt des Trioxy-triens LXXXIX handeln könnte. Demnach müssten zwei weitere Hydroxylgruppen an das Dien-System angelagert worden sein, da die unbekannte Verbindung keine Absorption im UV.-Absorptionsspektrum aufweist (vgl. XC).

Die Zuteilung der Formel LXXXIX an das O₃-Produkt erfolgte auf Grund von spektroskopischen Daten und von weiteren Umsetzungen, die mit dieser Substanz vorgenommen wurden. Die Verbindung weist im UV.-Absorptionsspektrum ein starkes Maximum bei 245 m μ auf, was auf das Vorliegen eines heteroannularen Dien-Systems hinweist (vgl. die UV.-Absorptionsspektren von Ergosterin-D (XIII) bzw. Ergosterin-B₃ (LXI)). Die Hydrierung des Diacetates XXXVIIa (vermeintliche Verbindung LXXXIX) mit einem Platin-Katalysator in Eisessig führte zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen konnte von L. F. Fieser³⁾ die endgültige Konstitution des von A. Windaus und A. Lüttringhaus⁴⁾ beschriebenen $\Delta^{7;22}-3\beta, 6\alpha$ -Diacetoxy-5 α -oxy-ergostadiens (XXVIIIa) ermittelt werden, da die Hydrierung dieses Produktes unter gleichen Bedingungen zum $\Delta^{8(14)}-3\beta, 6\alpha$ -Diacetoxy-5 α -oxy-ergosten (XCI) führte, welches bereits durch Oxydation von Ergosterinacetat (XIIa) mit Phthalmonopersäure und anschließender Hydrierung erhalten worden war⁵⁾. Die umstrittene Konfigurationszuteilung der Hydroxylgruppen

-
- 1) F. Reindel, Liebigs Ann. Chem. 466, 131 (1928);
vgl. auch F. Reindel, E. Walter & H. Rauch, Liebigs Ann. Chem. 452, 34 (1927);
F. Reindel & E. Walter, Liebigs Ann. Chem. 460, 212 (1927).
 - 2) Vgl. Anmerkungen in der Arbeit von F. Reindel.
 - 3) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).
 - 4) A. Windaus & A. Lüttringhaus, Liebigs Ann. Chem. 481, 119 (1930).
 - 5) Vgl. auch G. H. Alt & D. H. R. Barton, Chem. and Ind. 1952, 1103.

an den Kohlenstoffatomen 5 und 6 liess sich durch einen Vergleich mit dem epimeren 3 β , 5 α , 6 β -Triol XXIX¹⁾²⁾ vornehmen. Die cis-5, 6-Glykolverbindung XXVIII bildet mit Aceton im Gegensatz zum trans-5, 6-Glykol XXIX leicht ein Acetonid²⁾³⁾. Dieser ungewöhnliche, sterische Verlauf der Persäure-Oxydation⁴⁾, die zur Bildung eines cis-Glykols führt, erfährt eine weitere Stütze durch die schon länger bekannte Methode der Hydroxylierung von Ergosterin (XII) mit Bleitetraacetat⁵⁾ und Osmiumtetroxyd⁶⁾, bei welcher konfigurativ dasselbe Produkt erhalten wurde. Zudem wurde von R. Criegee und Mitarbeitern⁶⁾ festgestellt, dass das 3 β , 5 α , 6 α -Triol XXVIII mit Osmiumtetroxyd einen zyklischen Ester bildet. I. M. Heilbron und Mitarbeiter⁷⁾ überführten das Hydrierungsprodukt XCI schon vor längerer Zeit, durch die Behandlung mit Salzsäure, in die isomere Verbindung XCIII. M. Fieser²⁾ gewann dieselbe Verbindung nach einem von D. H.R. Barton⁸⁾ wenig abgeänderten Verfahren, durch Isomerisierung mit trockener Salzsäure. Das Isomerisierungsprodukt XCIII liess sich nun durch Hydrierung der Doppelbindung in Stellung 14, 15 in das vollständig gesättigte Ergosterin-Derivat XCII überführen.

1) Vgl. auch G.H. Alt & D.H.R. Barton, *Chem. and Ind.* 1952, 1103.

2) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4068 (1953).

3) Vgl. auch W.R. Christianson, C.J. Gogler & C.B. Purnes, *Can. J. Research* 29, 911 (1951).

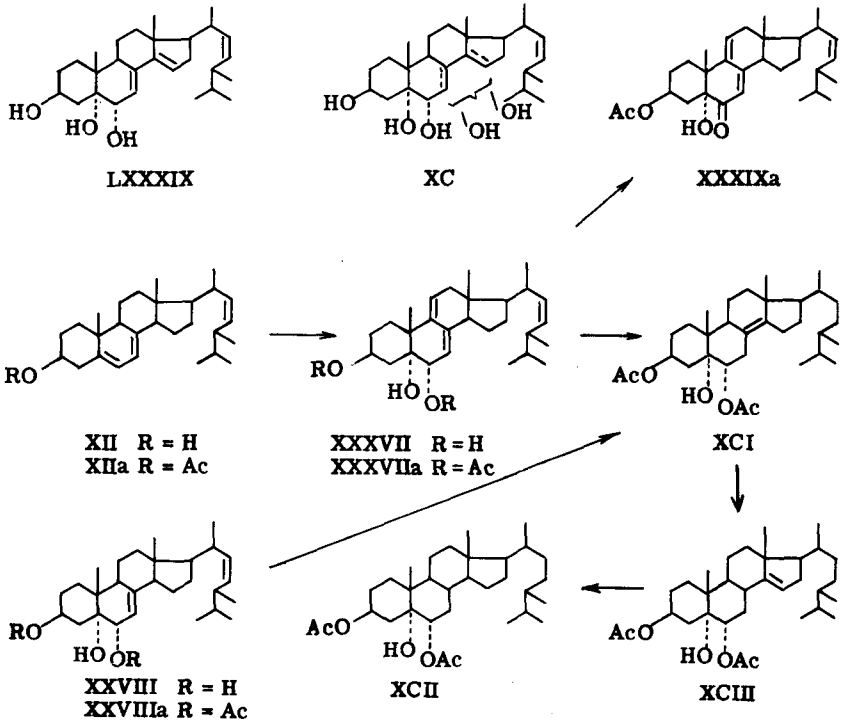
4) D. Swern, *Chem. Revs.* 45, 1 (1949).

5) A. Windaus & U. Riemann, *Z. physiol. Chem.* 274, 206 (1942).

6) R. Criegee, B. Marchand & H. Wannowius, *Liebigs Ann. Chem.* 550, 99 (1942).

7) I.M. Heilbron, A.L. Morrison & J.C.E. Simpson, *J. chem. Soc.* 1933, 302.

8) D.H.R. Barton & C.J.W. Brooks, *J. chem. Soc.* 1951, 257.



Durch die angeführten Reaktionsfolgen ist aber die ursprüngliche Lage des Dien-Systems nicht festgelegt, da wahrscheinlich Derivate des Ergosterins-D (XIII) bei der Hydrierung unter 1,4-Addition und anschließender Wanderung der intermediär gebildeten 8,9-Doppelbindung unter dem Einfluss von Platinoxid in Essigsäure in $\Delta^{8(14)}$ -ungesättigte Verbindungen überführt werden¹⁾. Zur Abklärung dieser Frage wurde das $\Delta^{7;9(11);22-3/\beta}$, 6 α -Diacetoxy-5 α -oxy-ergostatrien (XXXVIIa) der Einwirkung von Maleinsäureanhydrid unterworfen. Es liess sich dabei ein Addukt isolieren. Die Addition von Maleinsäureanhydrid an homoannularen Dienen oder an Verbindungen vom Typus

1) Vgl. F. Reindel, E. Walter & H. Rauch, Liebigs Ann. Chem. 452, 34 (1927);
 F. Reindel & E. Walter, Liebigs Ann. Chem. 460, 212 (1927);
 I.M. Heilbron & D.G. Wilkinson, J. chem. Soc. 1932, 1708;
 H. Wieland & W. Benend, Liebigs Ann. Chem. 554, 1 (1943).

des Ergosterins- B_3 (LXI) wird als spezifische Reaktion angenommen und im Falle des heteroannularen Diens XXXVIIa wurde auf das Vorliegen der Doppelbindungen in den Stellungen 7, 8 und 14, 15 geschlossen¹⁾. In Uebereinstimmung ist die Lage des Maximums im UV.-Absorptionsspektrum (245 m μ), welches das Vorhandensein eines homoannularen Diens ausschliesst. Als weitere Stütze für die angenommene Lage des Dien-Systems (7, 8; 14, 15) konnte die Stabilität dieser Verbindung XXXVIIa gegenüber Salzsäure bei 0⁰ gewertet werden. Verbindungen wie das isomere Ergosterin-D (XIII), - B_1 und - B_2 gehen normalerweise unter der Einwirkung von Salzsäure in Ergosterin - B_3 (LXI) über²⁾.

Auf Grund der Untersuchungen von L. F. Fieser und Mitarbeitern³⁾ schien es möglich, über das eine Kaliumpermanganat-Oxydationsprodukt XXXVII (vermeintliche Verbindung LXXXIX) des Ergosterins (XII) auf einem weiteren Wege ebenfalls zum $\Delta^{7;14;22}-3\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (LIX) zu gelangen. Dabei gelang es, auf Grund einer Modifikation der Reaktionsbedingungen zu zeigen, dass die O_5 -Verbindung XCV ein Zwischenprodukt in der Bildung des O_3 -Steroids XXXVII darstellt. Die Oxydation des Ergosterins (XII) wurde nach der durch die amerikanischen Autoren modifizierten Methode von F. Reindel⁴⁾ und A. Fröhlich⁵⁾ in 4 g-Ansätzen in Methylcyclohexan und bei Verwendung von 3 Mol aktivem Sauerstoff in Form von Kaliumpermanganat vorgenommen. Die Reduktion des anfallenden Mangandioxydes liess sich mit SO_2 -Gas durchführen. Jedoch wurde festgestellt, dass die Extraktion der anorganischen Anteile mit Wasser infolge starker Emulsionsbildung erschwert ist. Nach der Entfernung des Methylcyclohexans mittels einer Wasserdampfdestillation wies der zurückbleibende gallertige Rückstand einen pH von 1 auf. Das von L. F. Fieser beschriebene $\Delta^{7;9(11);22}-3\beta$, 5 α , 6 α -Trioxy-ergostatrien (XXXVII) konnte unter diesen Bedingungen in guter Ausbeute erhalten werden.

In Analogie zur partiellen Oxydation des $\Delta^{7;9(11);22}-3\beta$, 5 α , 6 β -Tri-

1) Yun-Hwang Chen, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 1432 (1937).

2) D.H.R. Barton & T. Brun, J. chem. Soc. 1951, 2728.

3) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlinton & L.F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).

4) F. Reindel, Liebigs Ann. Chem. 466, 131 (1928).

5) Vgl. Anmerkungen in der Arbeit von F. Reindel.

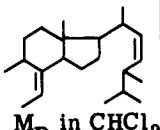
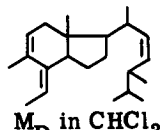
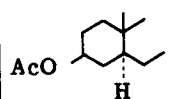
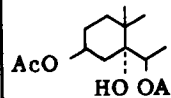
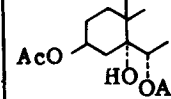
oxy-ergostatriens (XXXVIII) mit Mangandioxyd¹⁾²⁾ zum Keto-trien XXXIX wurde versucht, die Trioxy-Verbindung XXXVII (vermeintliche Verbindung LXXXIX) in das weiter vorn beschriebene Keto-trien LIX überzuführen. Die Reaktion wurde in siedendem Chloroform vorgenommen, und es konnte nach der Acetylierung des Rohproduktes ein genügend reines, kristallines Oxydationsprodukt isoliert werden. Das erhaltene Präparat stimmte überraschenderweise in seiner Analyse und den physikalischen Daten, wie Schmelzpunkt, UV.- und IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 3, Kurve 9, Seite 48) und dem Drehungsvermögen mit dem von A. Zürcher und Mitarbeitern³⁾ beschriebenen $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (XXXIXa) überein. Das spezifische Drehungsvermögen mit $+37^{\circ}$ liegt etwas unter dem Werte des von A. Zürcher³⁾ bereiteten Keto-triens XXXIXa ($+63^{\circ}$). Das ist aber verständlich, wenn man bedenkt, dass das isomere Keto-trien LIX vom Ergosterin-B₃ (LXI) Typ eine Drehung von -330° aufweist und die Möglichkeit des Vorhandenseins von Spuren dieser Verbindung auf Grund der angewandten Reaktion nicht ausgeschlossen ist. Neben dem isolierten Keto-trien LIX konnte kein weiteres Produkt, ausser Ausgangsmaterial XXXVIIa⁴⁾ gefunden werden. Demnach führt die Oxydation von Ergosterin (XII) mit Kaliumpermanganat zu einem $\Delta^{7;9(11)}$ -Dien und nicht, wie von L. F. Fieser angenommen wurde, zu einem $\Delta^{7;14}$ -Dien.

Eine weitere, starke Stütze für die Zuteilung der Konstitution des $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5 α , 6 α -Trioxy-ergostatriens an die neue Verbindung XXXVII findet man im Vergleich der molekularen Drehungsdifferenzen zwischen den einfach (Δ^7) und doppelt ($\Delta^{7;9(11)}$) ungesättigten Derivaten des Ergosterins (XII), deren Acetoxy-Gruppen am Kohlenstoffatom 6 verschiede-

-
- 1) F. Sondheimer & G. Rosenkranz, *Experientia* **9**, 62 (1953).
F. Sondheimer, C. Amendolla & G. Rosenkranz, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5930 (1953);
F. Sondheimer, C. Amendolla & G. Rosenkranz, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5932 (1953).
 - 2) J. Attenbūrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans, B.A. Hems, A.B.A. Jansen & T. Walker, *J. chem. Soc.* **1952**, 1094.
 - 3) A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, *Helv.* **37**, 1562 (1954).
 - 4) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4066 (1953).

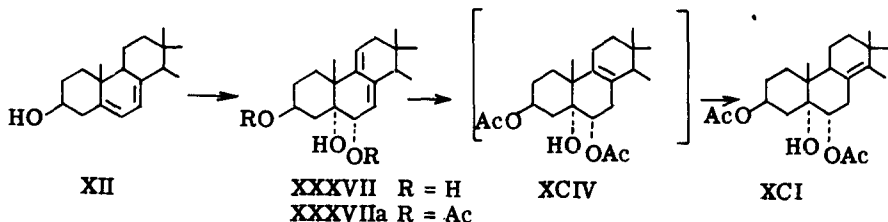
ne Konfigurationen aufweisen. Aus der Tabelle II ist ersichtlich, dass die Drehungsdifferenzen zwischen den Δ^7 -ungesättigten Verbindungen (Kolonne 1) und den konjugierten $\Delta^7;9(11)$ -Dienen (Kolonne 2) in der Reihe der 5 α , 6 α -Diacetoxy- und der 5 α , 6/3 -Diacetoxy-Derivate gut übereinstimmen. Die molekulare Drehungsdifferenz zwischen dem α -Dihydro-ergosterin-acetat (LXa)¹⁾ (Δ^7) und dem Ergosterin-B₃-acetat (LXIa)²⁾ ($\Delta^7;14$) beträgt dagegen +885°.

Tabelle II

Konstitution der Ringe A und B	1  M _D in CHCl ₃	2  M _D in CHCl ₃	ΔM_D 1-2
	-84° 1)	+132° 3)	-216°
	-766° 4)	-677° 5)	-89°
	+216° 6)	+385° 7)	-169°

- 1) D.H.R. Barton & J.D. Cox, J. chem. Soc. 1948, 1354.
- 2) D.H.R. Barton & C.J.W. Brooks, J. chem. Soc. 1951, 257.
- 3) R.C. Anderson, R. Stevenson & F.S. Spring, J. chem. Soc. 1952, 2901.
- 4) G.H. Alt & D.H.R. Barton, Chem. and Ind. 1952, 1103.
- 5) A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, Helv. 37, 1562 (1954).
- 6) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).
- 7) Vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit.
Für diese Verbindung fanden L.F. Fieser und Mitarbeiter (J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953)) ein M_D von +174°.

Die Ueberführung des $\Delta^{7;9(11)}$ -konjugierten Diens XXXVIIa durch Hydrierung in die $\Delta^{8(14)}$ -ungesättigte Verbindung XCI, wie sie von L. F. Fieser und Mitarbeitern¹⁾ beschrieben wurde, ist erklärbar. In diesem Falle muss primär an C-7 und C-11 eine 1,4-Addition stattfinden, wobei das $\Delta^{8;22}$ -3 β ,6 α -Diacetoxy-5 α -oxy-ergostadien (XCIV) als nicht isolierbares Zwischenprodukt entsteht, das in Gegenwart von Platin und Wasserstoff in Eisessig zum $\Delta^{8(14)}$ -ungesättigten Isomeren XCI umgelagert wird²⁾.



In Verbindung mit der Suche nach der Konstitution des zweiten, erstmals von L. F. Fieser und Mitarbeitern¹⁾ beschriebenen O_5 -Produktes XCV wurde der Verlauf der Kaliumpermanganat-Oxydation näher untersucht. L. F. Fieser hat für diese neutrale Verbindung die Bruttoformel $C_{28}H_{46}O_5$ vorgeschlagen. Im UV.-Absorptionsspektrum findet man nur eine schwache Endabsorption bei 220 $m\mu$ und im IR.-Absorptionsspektrum konnte keine Carbonylbande beobachtet werden. Auf Grund dieser Befunde war die Annahme zulässig, in dem O_5 -Produkt XCV ein weiter oxydiertes Derivat des Trioxy-triens XXXVII zu vermuten, bei dem das konjugierte Dien-System aufgehoben ist. Andererseits konnte man aber auch in dem 5 Atome Sauerstoff enthaltenden Oxydationsprodukt eine Vorstufe des Trioxy-triens XXXVII vermuten. Um eine säurekatalysierte Wassereliminierung zu vermeiden, wurde in einem Versuch das rohe Oxydationsgemisch zur Aufarbeitung mit Ammoniak neutralisiert. Aus dem erhaltenen Rohprodukt liess sich tatsächlich, durch Chromatographie, fast ausschliesslich das O_5 -Oxydationsprodukt XCV isolieren. Diese Verbindung stimmte in den physikalischen Daten, wie Schmelzpunkt und Drehung, mit dem von L. F. Fieser und Mitarbeitern¹⁾ gefundenen Produkt überein. Im UV.-Absorptionsspektrum weist

1) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W. E. Rosen, E. J. Tarlton & L. F. Fieser, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4066 (1953).

2) Vgl. auch H. Wieland & W. Benend, *Liebigs Ann. Chem.* **554**, 1 (1943).

EXPERIMENTELLER TEIL¹⁾

$\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa)²⁾

20 g Ergosterin-acetat (XIIa) wurden in 115 cm³ Methylenchlorid gelöst und für die Herstellung einer feinen Suspension zu 400 cm³ Eisessig unter Röhren zugetropft. Zu dieser Suspension wurde im Laufe von 6 Min. eine Lösung von 13 g Chromtrioxyd in 48 cm³ Essigsäure (80%ig) bei Zimmertemperatur zugegeben. Die Temperatur stieg langsam auf 45°. Nach 140 Min. intensivem Röhren wurde die Reaktionslösung mit 11 cm³ Methanol zur Reduktion des überschüssigen Chromtrioxyds versetzt. Anderntags wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum scharf eingedampft und mit 400 cm³ Wasser versetzt. Nach langem Stehenlassen konnte mit einer Glasfilternutsche 17,31 g Rohprodukt, das intensiv mit Wasser gewaschen wurde, gewonnen werden. Die ausgefällten Oxydationsprodukte wurden mit 1750 cm³ Methylenchlorid durch 300 g Aluminiumoxyd filtriert. Die erhaltenen 11,63 g filtrierten Rohprodukte wurden aus Methylenchlorid-Benzol umkristallisiert. Es konnten 4,77 g $\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) vom Schmelzpunkt 257 - 258° erhalten werden. Eine Probe des in Blättchen kristallisierenden Präparates wurde mehrmals aus Aceton-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum bei 100° während fünf Tagen getrocknet. Smp. 263,5 - 264,5°.

$$[\alpha]_D = + 2,9^{(3)} (c = 0,877 \text{ in Chloroform})$$

3,777 mg Substanz gaben 10,556 mg CO₂ und 3,295 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₆ O ₄	Ber.	C 76,55 %	H 9,85 %
	Gef.	C 76,27 %	H 9,76 %

In Feinspritzlösung zeigte die Substanz XXXa im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 252 m μ mit dem log ϵ = 4.125.

- 1) Die Schmelzpunkte wurden in evakuierten Röhren bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in einem Rohr von 10 cm Länge gemessen. Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol auf einem Baird-"Doublebeam"-Spektrographen aufgenommen.
- 2) Vgl. A. Burawoy, J. chem. Soc. 1937, 409; mitbearbeitet von H. Braunschweiger, Dipl. Arbeit E.T.H., 1954.
- 3) Für diese Verbindung fanden A. Burawoy (J. chem. Soc. 1937, 409) eine spezifische Drehung von -4,7°, G. H. Alt & D. H. R. Barton (Chem. and Ind. 1952, 1103) von -4° und M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W. E. Rosen, E. J. Tarlton & L. F. Fieser (J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953)) von \pm 0°, CHCl₃.

$\Delta^8(14); 22-3\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (LXXII)

3,34 g $\Delta^{7,22}-3\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) wurden in 150 cm³ reinem Dioxan gelöst. Zur heißen Dioxanlösung wurde auf einmal eine heiße Lösung von 6,677 g Mercuriacetat in 70 cm³ Eisessig eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde sogleich während 2 3/4 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Im Laufe der Reaktion schied sich langsam Mercuroacetat aus. Dieses wurde, nachdem das abgekühlte Reaktionsgemisch über Nacht gestanden war, abfiltriert und mit warmem Aether gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum so lange eingedampft, bis heftige Siedeverzüge auftraten. Aus dem eingedickten Filtrat kristallisierte über Nacht das Isomerisierungsprodukt LXXII in feinen Nadelchen. Dieses wurde abfiltriert, mit Eisessig und Wasser gewaschen. Die Verbindung LXXII (590 mg) wurde nochmals in Dioxan gelöst und filtriert, um noch vorhandene, anorganische Anteile zu entfernen. Nach dem Eindampfen blieben noch 553 mg Isomerisierungsprodukt LXXII vom Schmelzpunkt 252 - 254,5°. Die Substanz wurde mehrmals aus Aether umkristallisiert. Smp. 256 - 258°.

3,632 mg Substanz gaben 10,199 mg CO₂ und 3,140 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₆ O ₄	Ber.	C 76,55 %	H 9,85 %
	Gef.	C 76,64 %	H 9,67 %

Die Substanz LXXII zeigte im UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 1, Kurve 1, Seite 38) in Feinspritzlösung eine Endabsorption bei 220 m μ mit dem log ϵ = 3.697.

In einem andern Ansatz wurden 6,69 g $\Delta^{7,22}-3\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) in 320 cm³ absolutem Dioxan gelöst und analog mit 13,37 g Mercuriacetat in 145 cm³ Eisessig zur Reaktion gebracht. Das beim Abfiltrieren des Isomerisierungsproduktes anfallende Filtrat wurde mit ca. 100 cm³ Wasser versetzt. Die ausgeschiedene Substanz wurde abfiltriert und getrocknet (2,08 g). Dieses Rohprodukt wurde mit Aether durch ca. 65 g Aluminiumoxyd Akt. II/III filtriert. Die erhaltenen 741 mg Substanz wurden an 20 mg Aluminiumoxyd Akt. II/III chromatographiert. Zwei Benzol-Aether 9:1 Fraktionen wurden zusammengegeben (34,5 mg) und zweimal aus Aether-Hexan umkristallisiert. Die Substanz kristallisierte in feinen Nadelchen. Smp. 220 - 222,5°.

Im UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Figur 1, Kurve 2, Seite 38) wies diese fragliche Verbindung LXXIII in Feinspritzlösung zwei Maxima auf,

λ_{\max} bei 248 m μ ($\log \epsilon = 3.862$) und λ_{\max} bei 300 m μ ($\log \epsilon = 3.945$).

$\Delta^{22}-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-8,14 ξ -oxido-ergosten (LXXIV)¹⁾

1,0 g $\Delta^{8(14);22}-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (LXXII) wurde in 150 cm³ absolutem Dioxan gelöst und mit 7,2 cm³ einer ätherischen Phthalmonopersäurelösung (1 cm³ Lösung entspricht 7,1 mg aktivem Sauerstoff) versetzt. Diese Reaktionslösung wurde während 3 Tagen bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Es wurde in Aether aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser, Ferrosulfat-, Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Der getrocknete Aetherauszug wurde eingedampft und der Rückstand an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Aetherfraktionen (370 mg) schmolzen bei 300 - 302^o. Eine Probe des Rohproduktes wurde mehrmals aus Aceton umkristallisiert und während sechs Tagen bei ca. 95^o C im Hochvakuum getrocknet und zur Analyse gegeben. Smp. 302 - 305,5^o.

$$[\alpha]_D = -109^{\circ} \quad (c = 0.894 \text{ in Chloroform})$$

3,748 mg Substanz gaben 10,165 mg CO₂ und 3,180 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₆ O ₅	Ber.	C 74,03 %	H 9,53 %
	Gef.	C 74,01 %	H 9,49 %

Das Epoxyd LXXIV wies im UV.-Absorptionsspektrum eine Endabsorption bei 220 m μ mit dem $\log \epsilon = 3.377$ auf.

$\Delta^7;22-3/\beta$ -Acetoxy-5 α ,14 ξ -dioxy-6-keto-ergostadien (LXXXIV)

Zu einer Lösung von 6,82 g $\Delta^7;22-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) in 500 cm³ absolutem Dioxan wurden in zwei Portionen insgesamt 13,61 g Selendioxyd bei 80^o zugesetzt. Während 3 Stunden erwärmte man das Reaktionsgemisch unter zeitweisem Umschütteln. Die warme Lösung wurde mit 100 cm³ Dioxan verdünnt und vom ausgeschiedenen Selen abfiltriert. Das im Vakuum weitgehend eingedampfte Filtrat versetzte man mit

1) Mitbearbeitet von R. Helbling, Dipl. Arbeit E. T. H., 1953.

viel Wasser. Das ausgeschiedene Rohprodukt (6,31 g) wurde in Tetrahydrofuran gelöst und zur Entfernung von noch vorhandenem Selen in der Wärme zweimal mit deaktiviertem Raney-Nickel¹⁾ behandelt. Die Verbindung wurde aus dem im Vakuum eingeeengten Filtrat durch Zusatz von 800 cm³ Wasser ausgefällt. Das Präparat wurde in Dioxan gelöst und nochmals in der Wärme mit deaktiviertem Raney-Nickel behandelt. Aus dem eingedampften Filtrat kristallisierten 3,64 g kleine Blättchen, die unter Zersetzung bei 275 - 279° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe fünfmal aus Dioxan umkristallisiert und bei 100° im Hochvakuum während einer Woche getrocknet. Smp. 282 - 283° (Zers.).

$$[\alpha]_D^{20} = + 74^{\circ} \quad (c = 1.053 \text{ in Pyridin})$$

3,782 mg Substanz gaben 10,239 mg CO₂ und 3,240 mg H₂O

C ₃₀ H ₄₆ O ₅	Ber.	C 74,03 %	H 9,53 %
	Gef.	C 73,88 %	H 9,59 %

In Feinspritzlösung wies die Verbindung LXXXIV ein UV.-Absorptionsmaximum bei 246 m μ (log ϵ = 4.06) auf.

$\Delta^{7;14;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (LIX)

2,6 g $\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α , 14 ξ -dioxy-6-keto-ergostadien (LXXXIV) wurden in 500 cm³ siedendem Eisessig gelöst und bei 80° mit 1,0 g p-Toluolsulfosäure²⁾ versetzt. Nach 11 Min. kühlte man das Reaktionsgemisch ab und verdünnte es mit Aether. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die ätherische Lösung des Rohproduktes (2,49 g) wurde durch Aluminiumoxyd (Akt. III) filtriert. Das Wasserabspaltungsprodukt LIX (1,21 g) kristallisierte aus Aether-Methanol in Nadelchen vom Smp. 232 - 235°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aether-Hexan wurde eine Probe zur Analyse 6 Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 231 - 231,5°.

1) L. F. Fieser & G. Ourisson (J. Amer. chem. Soc. 75, 4404 (1953)) verwendeten für die Entfernung des anfallenden Selens kolloidales Silber.

2) Vgl. diese Arbeit Seite 43.

$$[\alpha]_D^{19} = - 330^{\circ} \quad (c = 0.761 \text{ in Chloroform})$$

3,736 mg Substanz gaben 10,498 mg CO₂ und 3,130 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₄ O ₄	Ber.	C 76,88 %	H 9,46 %
	Gef.	C 76,69 %	H 9,38 %

Das UV.-Absorptionsspektrum der Verbindung LIX zeigte in Feinspritlösung ein Maximum bei 298 m μ (log ϵ = 4.16).

$\Delta^{7;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-14,15 ξ -oxido-ergostadien (LXXXII)

756 mg $\Delta^{7;14;22}$ -3 β -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (LIX) wurden in 160 cm³ absolutem Aether gelöst und die auf 0^o abgekühlte Lösung auf einmal mit 4,55 cm³ einer ätherischen Phthalmonopersäurelösung (enthaltend 6,55 mg akt. Sauerstoff/cm³) versetzt. Die Reaktionslösung liess man 6 $\frac{1}{2}$ Stunden bei 0^o und 1 $\frac{1}{2}$ Tage bei Zimmertemperatur stehen. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 777 mg eines farblosen Rückstandes. Das Rohprodukt wurde an 50 cm³ Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Durch wiederholtes Chromatographieren der mittleren Fraktionen (Aether) gelang es schliesslich, 122 mg der reinen Verbindung LXXXII zu isolieren, die nach viermaligem Umlösen aus Aether-Methanol bei 229 - 231^o schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat 5 Tage im Hochvakuum bei 100^o getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = - 62^{\circ} \quad (c = 1.196 \text{ in Chloroform})$$

3,690 mg Substanz gaben 10,013 mg CO₂ und 2,978 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₄ O ₅	Ber.	C 74,34 %	H 9,15 %
	Gef.	C 74,05 %	H 9,03 %

In Feinspritlösung zeigte die Verbindung LXXXII ein UV.-Absorptionsmaximum bei 243 m μ , log ϵ = 4.05.

Δ^7 -3 β - Acetoxy-5 α - oxy-6-keto-ergosten (XLIII)

Einer Suspension von 982 mg vorhydriertem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in 200 cm³ Benzol wurden 1,185 g rohes $\Delta^{7;14;22}$ -3 β - Acetoxy-5 α - oxy-6-keto-ergostatien (LIX), gelöst in 40 cm³ Benzol, zugesetzt und unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 9 1/2 Stunden waren annähernd 2 Mol Wasserstoff verbraucht, worauf die Hydrierung unterbrochen wurde. Das Gemisch wurde vom Katalysator befreit und das erhaltene Rohprodukt an Aluminiumoxyd (Akt. III) adsorbiert. Die Benzol-Aether- und Aether-Fractionen lieferten 995 mg eines Präparates, das mehrmals aus Aceton umkristallisiert wurde. Smp. 257 - 259^o. Zur Analyse wurde die in Blättchen kristallisierende Verbindung 7 Tage im Hochvakuum bei 100^o getrocknet.

$$[\alpha]_D^{20} = + 15^{o1} (c = 1.029 \text{ in Chloroform})$$

3,612 mg Substanz gaben 10,075 mg CO₂ und 3,284 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₈ O ₄	Ber.	C 76,22 %	H 10,24 %
	Gef.	C 76,11 %	H 10,17 %

Die Verbindung XLIII wies im UV.-Absorptionsspektrum in Feinspröhlösung ein Maximum bei 250 m μ (log ϵ = 4.136) auf.

$\Delta^{7;9(11);22}$ -3 β , 5 α , 6 α - Trioxy-ergostatien (XXXVII)²⁾

3,999 g Ergosterin (XII) wurden in über Kaliumpermanganat destillierten 100 cm³ Methylcyclohexan warm gelöst. Die auf dem siedenden Wasserbad erhitzte Lösung wurde auf einmal mit 80 cm³ einer heissen 4%igen Kaliumpermanganatlösung versetzt. Das Reaktionsgefäss, eine Flüssigkeitsflasche, wurde 10 - 12 Minuten lang umgeschwenkt und geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde mit kaltem Wasser gekühlt und das ausgeschiedene Mangan-dioxyd durch Einleiten von Schwefeldioxyd reduziert. Ein zweiter Ansatz wurde entsprechend mit 4,04 g Ergosterin (XII) und 3,216 g Kaliumpermanganat durchgeführt. Die beiden reduzierten, milchigweissen Reaktionslösun-

- 1) Für diese Verbindung fand A. Zürcher (A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, Helv. 37, 1562 (1954)) eine spezifische Drehung von +10^o und +13^o, CHCl₃.
- 2) Vgl. die Vorschrift von M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953).

gen wurden vereinigt und in einem Scheidetrichter mehrmals sorgfältig mit Wasser gewaschen (starke Emulsionsbildung). Die noch stark saure organische Phase wurde einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Es wurde darauf geachtet, dass möglichst wenig Wasser nach dem Destillieren im Kolben zurückblieb. Die gelbliche Gallerte wurde während 1/2 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Aus der Gallerte ausgetretenes Wasser dekantierte man ab. Die Gallerte wurde in Methanol gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Es wurde so lange eingedampft, bis Substanz in beträchtlicher Menge ausgefallen war und die Lösung stark zu schäumen begann. Das abfiltrierte Rohprodukt wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, 5,365 g. Das Rohprodukt wurde an ca. 200 g Aluminiumoxyd Akt. III chromatographiert. Die Chloroform-Methanolfractionen 4:1 wurden in Chloroform gelöst und dreimal mit Wasser gewaschen, da anorganische Anteile in der Fraktion vorgefunden wurden. Die mit Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge wurden eingedampft. Der Rückstand wurde mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch durch wenig Aluminiumoxyd Akt. III filtriert. So blieben noch 4,355 g Rohprodukt. Dieses wurde in Methanol gelöst und nochmals durch Aluminiumoxyd Akt. III filtriert. Das Oxydationsprodukt wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert, 3,321 g. Smp. 219 - 223°. Eine Probe wurde mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert und bei 65° während einigen Tagen im Hochvakuum getrocknet und zur Analyse gegeben. Smp. 227,5 - 228,5°.

$$[\alpha]_D = +29^{\circ} 1) \quad (c = 0.998 \text{ in Chloroform})$$

3,730 mg Substanz gaben 10,477 mg CO₂ und 3,423 mg H₂O.

C ₂₈ H ₄₄ O ₃ · 1/2 H ₂ O	Ber.	C 76,83 %	H 10,36 %
	Gef.	C 76,65 %	H 10,27 %

Die Substanz XXXVII wies im UV.-Absorptionsspektrum in Feinspritzlösung ein Maximum bei 244 mμ (log ε = 3.933) auf.

1) M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser (J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953)) fanden für diese Verbindung eine spezifische Drehung von +24.9°, CHCl₃.

$\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$ - Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (XXXIXa)

1,281 g $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$, 5 α , 6 α -Trioxy-ergostatrien (XXXVII) wurden in 130 cm³ absolutem Chloroform gelöst. Diese Lösung wurde auf einmal mit 7,805 g Mangandioxyd¹⁾ versetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Stickstoffatmosphäre während 135 Min. zum Sieden erhitzt. Das Mangandioxyd wurde durch eine Glasfilternutsche abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wies im UV.-Absorptionsspektrum zwei Maxima auf, nämlich λ_{\max} bei 244 m μ , $\log \epsilon = 3,828$ und λ_{\max} bei 296 m μ , $\log \epsilon = 3,888$. Das kristalline Rohprodukt (1,022 g) wurde in 10 cm³ Pyridin gelöst und diese Lösung mit 10 cm³ Acetanhydrid versetzt. Anderntags wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Aether und wenig Benzol aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitungsmethode wurden 1,135 g kristallines Oxydationsprodukt erhalten. Dieses wurde an 34 g neutralem Aluminiumoxyd Akt. III chromatographiert. Die entsprechenden, das $\Delta^{7;9(11);22-3\beta}$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (XXXIXa) enthaltenden Benzol- und Benzol-Aetherfraktionen wurden zusammengegeben (520 mg) und nochmals an ca. 22 g Aluminiumoxyd Akt. III chromatographiert. Ein Teil der Benzol-, die Benzol-Aether- und Aetherfraktionen wurden zusammengegeben (276 mg). Zur Nachacetylierung wurde diese Substanz in 9 cm³ Pyridin gelöst und diese Lösung mit 6 cm³ Acetanhydrid versetzt. Der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene, kristalline Rückstand (257 mg) wurde an 11 g neutralem Aluminiumoxyd Akt. III chromatographiert. Die Benzol- und Aetherfraktionen wurden vereinigt (221 mg) und aus Aether-Methanol umkristallisiert. Die erhaltenen 108 mg rohen Oxydationsprodukte wurden viermal aus Aether-Methanol umkristallisiert. Smp. 240 - 244°. Die Substanz wurde während fünfeinhalb Tagen im Hochvakuum bei 95° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +37^{02} \quad (c = 0,7095 \text{ in Chloroform})$$

3,456 mg Substanz gaben 9,770 mg CO₂ und 3,010 mg H₂O.

C ₃₀ H ₄₄ O ₄	Ber.	C 76,88 %	H 9,46 %
	Gef.	C 77,15 %	H 9,75 %

1) Hergestellt nach der Vorschrift von J. Attenburrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans, B.A. Hems, A.B.A. Jansen & T. Walker, J. chem. Soc. 1952, 1094.

2) Vgl. diese Arbeit, Seite 54.

Die Substanz XXXIXa wies in Feinspritzlösung im UV.-Absorptionsspektrum zwei Maxima auf, nämlich $\lambda_{\max 1}$ bei 296 m μ ($\log \epsilon = 4.023$ und $\lambda_{\max 2}$ bei 248 m μ ($\log \epsilon = 3.732$)¹⁾. Das IR.-Absorptionsspektrum stimmte in allen Einzelheiten mit einem von A. Zürcher¹⁾ auf einem anderen Wege hergestellten Präparat überein.

Die erste Benzolfraction des ersten Chromatogrammes, 278 mg, wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Es wurden 125 mg Substanz vom Smp. 170 - 173^o erhalten. Diese Substanz wurde noch einmal aus Wasser-Methanol und fünfmal aus Methanol umkristallisiert. Smp. 182 - 183^o. Eine Probe des $\Delta^{7;9(11);22}-3\beta, 6\alpha$ -Diacetoxy-5 α -oxy-ergostatriens (XXXVIIa) wurde im Hochvakuum während einer Woche bei 55^o getrocknet und zur Analyse gegeben.

$$[\alpha]_D = +75^{\circ 2)} \quad (c = 0.441 \text{ in Chloroform})$$

3,185 mg Substanz gaben 8,727 mg CO₂ und 2,652 mg H₂O.

C ₃₂ H ₄₈ O ₅	Ber.	C 74,96 %	H 9,44 %
	Gef.	C 74,78 %	H 9,32 %

Die Verbindung XXXVIIa wies in Feinspritzlösung im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 244 m μ ($\log \epsilon = 4.021$) auf.

$\Delta^{22}-3\alpha, 5\alpha, 6\alpha, 7\xi, 8\xi$ -Pentaoxy-ergosten (XCV)

4,003 g Ergosterin (XII) wurden in 100 cm³ Methylcyclohexan warm gelöst. Die auf dem siedenden Wasserbad erhitzte Lösung wurde auf einmal mit einer heissen, 4 %igen Kaliumpermanganatlösung (80 - 90 cm³) versetzt. Das Reaktionsgefäß, eine Flüssigkeitsflasche, wurde während 10 - 11 Minuten umgeschwenkt und geschüttelt. Die abgekühlte Lösung wurde zur Reduktion des angefallenen Mangandioxydes mit Schwefeldioxyd behandelt. Nach

- 1) Für diese Verbindung fand A. Zürcher (A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger & P. Geistlich, Helv. 37, 1562 (1954)) ein λ_{\max} bei 295 m μ ($\log \epsilon = 4.10$).
- 2) Für diese Verbindung fanden M. Fieser, A. Quilico, A. Nickon, W.E. Rosen, E.J. Tarlton & L.F. Fieser (J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953)) eine spezifische Drehung von +34^o, CHCl₃.

dem gleichen Verfahren wurden weitere vier Ansätze von insgesamt 16,006 g Ergosterin (XII) und 12,852 g Kaliumpermanganat umgesetzt. Die fünf milchigweissen Emulsionen wurden vereinigt und sorgfältig mit Wasser in einem Scheidetrichter gewaschen. Die noch stark saure Emulsion wurde mit Ammoniakgas neutralisiert. Nachträglich wurde wieder mit Wasser gewaschen. Zur Entfernung des Methylcyclohexans wurde die Emulsion einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Es wurde so lange destilliert, bis die Lösung stark schäumte. Der gallertige Rückstand wurde in zwei Portionen im Vakuum eingedampft und die gefällten Rohprodukte an 450 g Aluminiumoxyd Akt. II chromatographiert.

Fr.	Lösungsmittel	Verhältnis	cm ³ ~	Eluat gr.	Smp.	UV.-Absorptionsspektrum in Feinspritzlösung
1	Chloroform		600	7,132	160-166,5 ^o	λ_{\max} 240 m μ log ϵ = 3.230 ¹
2	Chloroform-Essigester	1:1	500	1,933	186 ^o	λ_{\max} 244 m μ log ϵ = 3.308
3	Essigester		300-400	1,224		λ_{\max} 242 m μ log ϵ = 3.423
4	Essigester		300-400	0,878	164,5 ^o	λ_{\max} 246 m μ log ϵ = 3.310
5	Chloroform-Methanol	4:1	750	6,128	181 ^o	
6	Chloroform-Methanol	4:1	200	0,028		

Die erste Chloroform-Methanolfraktion 4:1 wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Das Rohprodukt, 4,96 g, wies einen Schmelzpunkt von 193,5 - 198,5^o auf. Eine Probe der in Nadelchen kristallisierenden Substanz wurde fünfmal aus Methanol umkristallisiert, und das reine $\Delta^{22}-3\beta, 5\alpha, 6\alpha, 7\xi, 8\xi$ -Pentaoxy-ergosten (XCV) wurde während fünf Tagen im Hochvakuum bei 50^o getrocknet und zur Analyse gegeben. Smp. 188,5 - 195^o.

$$[\alpha]_D = -63^{o1} (c = 0.582 \text{ in Chloroform})$$

1) Für diese Verbindung fanden L. F. Fieser und Mitarbeiter (J. Amer. chem. Soc. 75, 4066 (1953)) einen Schmelzpunkt von 177-178^o und eine spezifische Drehung von -50^o, CHCl₃; vgl. auch diese Arbeit, Seite 56.

3,682 mg Substanz gaben 9,745 mg CO₂ und 3,336 mg H₂O.

C ₂₈ H ₄₈ O ₅	Ber.	C 72,37 %	H 10,41 %
	Gef.	C 72,23 %	H 10,14 %

Im UV.-Absorptionsspektrum wies die Verbindung XCV in Feinspritzlösung eine Endabsorption bei 220 m μ auf.

$\Delta^{7;9(11);22-3\beta, 5\alpha, 6\alpha}$ - Trioxy-ergostatrien (XXXVII)¹⁾

501 mg $\Delta^{22-3\beta, 5\alpha, 6\alpha, 7\xi, 8\xi}$ -Pentaoxy-ergosten (XCV) wurden in 35 cm³ Dioxan gelöst und diese Lösung bei Zimmertemperatur mit 1,4 cm³ 2n-Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man während 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Die Lösung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Es wurden 475 mg Rohprodukt erhalten, das im UV.-Absorptionsspektrum ein λ_{\max} bei 238 m μ mit dem log ϵ = 3.931 aufwies. Das Rohprodukt wurde einmal aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Dieses kristallisierte in Blättchen (299 mg) und schmolz bei 197,5 - 201,5^o. Die 299 mg wurden an ca. 11 g Aluminiumoxyd Akt. III chromatographiert. Die Chloroform-Methanolfraction (253 mg) wurde zehnmal aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 222,5 - 223,5^o. Die während dem Trocknen sich etwas gelb färbende Substanz wurde nochmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert und während 2 Tagen bei ca. 50^o im Hochvakuum getrocknet. Smp. 221 - 223^o.

$$[\alpha]_D = +46^{\circ} \quad (c = 0.488 \text{ in Chloroform})$$

Die Substanz XXXVII zeigte in Feinspritzlösung im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 244 m μ (log ϵ = 4.20). Das IR.-Absorptionsspektrum stimmte mit dem eines auf einem anderen Wege²⁾ bereiteten Präparat überein.

-
- 1) Bei der direkten Herstellung dieser Verbindung aus Ergosterin (XII) wurde eine spezifische Drehung von +29^o gefunden (vgl. diese Arbeit, Seite 63);
 - 2) Siehe diese Arbeit, Seite 63.

Herrn Prof. Dr. Hs. H. Günthard möchte ich an dieser Stelle für die Diskussion der IR.-Absorptionsspektren meinen besten Dank aussprechen.

Herrn A. Hübscher und Fräulein E. Aeberli verdanke ich die Aufnahme dieser Spektren.

Herrn W. Manser, unter dessen Leitung die Analysen im mikroanalytischen Laboratorium des organisch-chemischen Institutes der Eidgenössischen Technischen Hochschule durchgeführt wurden, danke ich für die Ausführung dieser Arbeiten bestens.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Einleitung besteht in einer kurzen Zusammenfassung der verschiedenen Möglichkeiten zur Einführung von Sauerstofffunktionen in die Stellungen 5 und 5, 6 des Ergosterins (XII).
2. Die Ueberführung von Ergosterin-acetat (XIIa) über das Dehydro-ergosterin-acetat-peroxyd (XLI) in $\Delta^{7;9(11);22}-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatrien (XXXIXa) wird besprochen.
3. Es liess sich beweisen, dass die Dehydrierung von $\Delta^{7;22}-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) mit Quecksilber-II-acetat nicht, wie vermutet, zum Keto-trien XXXIXa führt, sondern zu einem Isomerisierungsprodukt, dem $\Delta^{8(14);22}-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (LXXII).
4. Die Herstellung des $\Delta^{7;14;22}-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostatriens (LIX) aus dem $\Delta^{7;22}-3/\beta$ -Acetoxy-5 α -oxy-6-keto-ergostadien (XXXa) konnte realisiert werden.
5. Nach L. F. Fieser entstehen bei der Oxydation von Ergosterin (XII) mit Kaliumpermanganat Ergostan-Derivate mit 3 bzw. 5 Hydroxylgruppen. Die Konstitution dieser beiden Verbindungen konnte durch chemische Umwandlungen und mit Hilfe physikalischer Messungen aufgeklärt werden.

Curriculum vitae

Als Sohn des Paul Geistlich, von Schlieren (Zürich), und der Hanna, geborenen Schoeffter, wurde ich am 8. Mai 1927 in Schlieren geboren.

Nach dem Besuche der dortigen Primarschule und der Sekundarschule des Freien Gymnasiums in Zürich absolvierte ich 4 Jahre Mittelschule an den evangelischen Lehranstalten in Samaden und Schiers. Im Frühjahr 1947 bestand ich die Maturitätsprüfung Typus C.

Im gleichen Jahre begann ich das Studium an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, das ich im Herbst 1951 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss.

Seit Beginn des Jahres 1952 bis Ende 1954 arbeitete ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka und Herrn P.-D. Dr. H. Heusser am organisch-chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich an der vorliegenden Arbeit.