

242. Reduktion von Ergosteryl- und 7-Dehydro-cholesteryl-tosylat mit Lithiumaluminiumhydrid

von P. Karrer und H. Asmis.

(22. VIII. 52.)

Im folgenden beschreiben wir die Reduktion der Toluolsulfonsäureester des Ergosterins und 7-Dehydro-cholesterins mit Lithiumaluminiumhydrid.

Die ersten Versuche, Ergosterin zu tosylieren, wurden von W. Stoll¹⁾ ausgeführt. Er erhielt jedoch dabei nur Ergotetraen B. Dass die Reaktion diesen Verlauf nimmt, können wir bestätigen für den Fall, dass die Tosylierung bei Zimmertemperatur ausgeführt wird. Arbeitet man aber bei -10° , so erhält man sowohl aus Ergosterin wie aus 7-Dehydro-cholesterin die entsprechenden Tosylate.

Bei der Reduktion von Ergosteryl- (Ia) und 7-Dehydro-cholesteryl-tosylat (IIa) mit LiAlH_4 wurden zwei neue Kohlenwasserstoffe erhalten. Aus Hydrierungsversuchen, den UV.-Spektren (Fig. 1) sowie den Infrarot-Spektren (Fig. 2) geht hervor, dass es sich um $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien (III) bzw. Δ^7 -i-Cholestadien (IV) handelt. Während aus

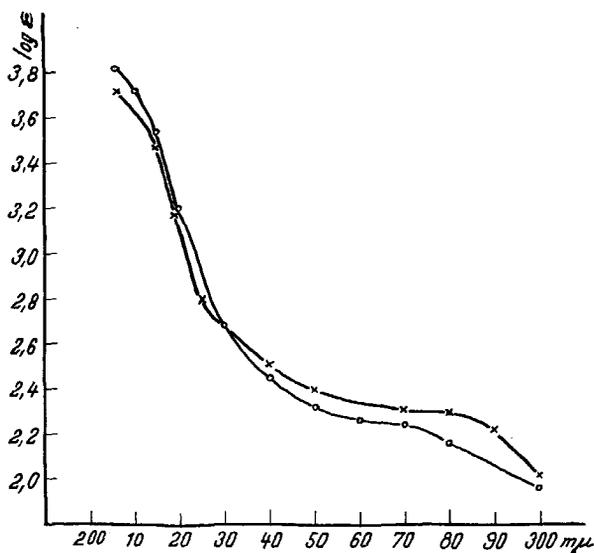


Fig. 1.

—○—○— = $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien. —x—x— = Δ^7 -i-Cholestadien.

¹⁾ Z. physiol. Ch. **207**, 147 (1932).

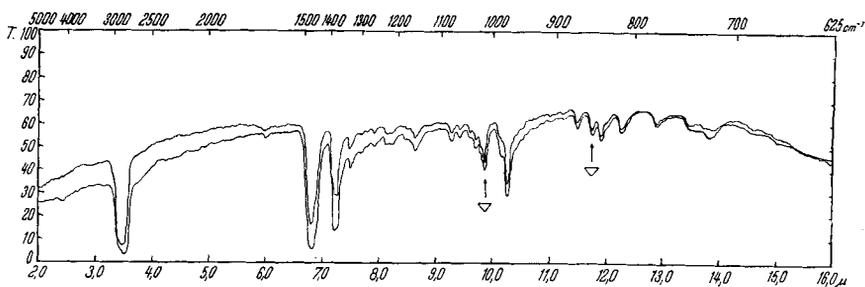


Fig. 2 a. $\Delta^{17,22}$ -i-Ergostatrien (in Nujol).

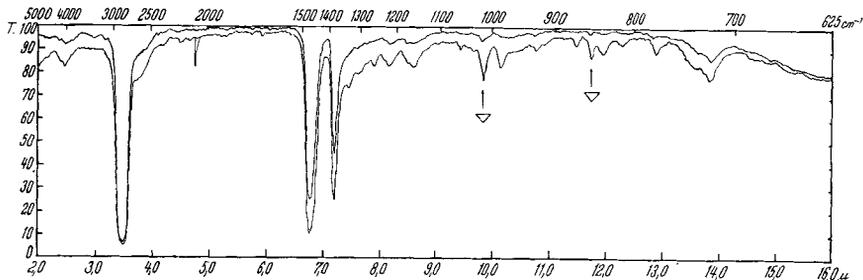
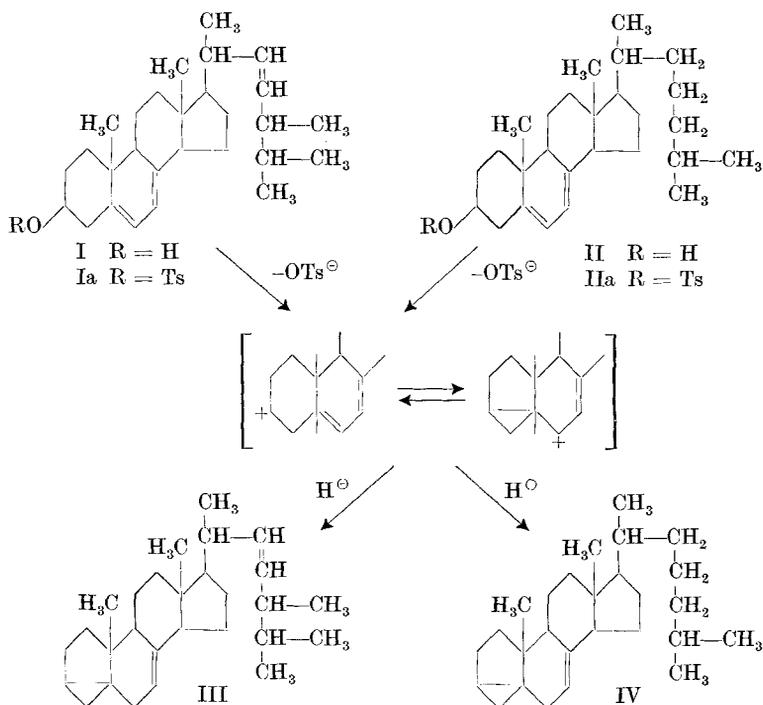
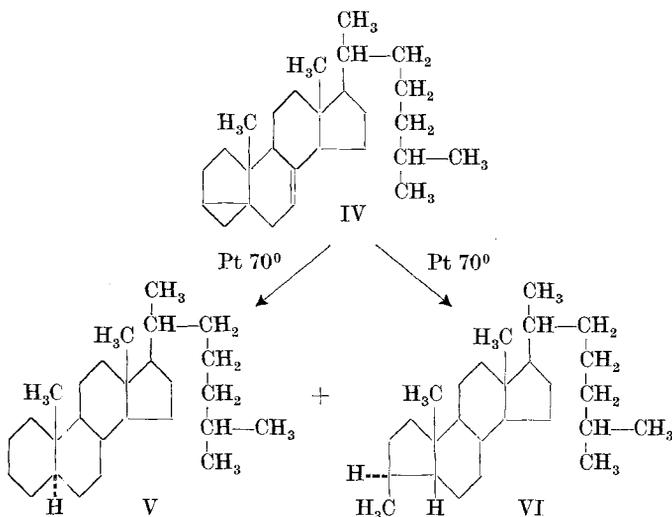


Fig. 2 b. Δ^{17} -i-Cholestadien (in Nujol).



Cholesteryllosylat bei der Reduktion mit LiAlH_4 mehr Cholesten und weniger *i*-Cholesten erhalten worden ist¹⁾, bilden sich hier die entsprechenden *i*-Steroide in verhältnismässig hoher Ausbeute. Dem Cholesten entsprechende „normale“ Kohlenwasserstoffe haben wir in unseren Reduktionsversuchen nicht auffinden können, dagegen die den Tosylestern zugrunde liegenden Alkohole.

Δ^7 -*i*-Cholestadien (IV) nahm bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig bei 70° 2 Mol Wasserstoff auf. Das Reduktionsprodukt liess sich durch Chromatographieren in 2 Stoffe zerlegen. Die eine Substanz schmolz nach mehrfachem Umkristallisieren bei $39\text{--}41^\circ$ und gab mit einer Probe von 3β -Methyl-A-nor-koprostan²⁾ keine Schmelzpunktsdepression; auch in der optischen Drehung stimmte sie mit der letzteren Verbindung annähernd überein. Es kommt ihr daher Formel VI zu. Die zweite Verbindung, die in sehr geringer Menge auftrat, war nach Smp. ($77\text{--}79^\circ$) und Misch-Smp. Cholestan (V).



Bei der katalytischen Hydrierung des $\Delta^{7,22}$ -*i*-Ergostatriens (III) mit Palladium in Eisessig-Äther bei 25° wurde ein Kohlenwasserstoff erhalten, welcher $[\alpha]_D^{25} = +60^\circ (\pm 4^\circ)$ besass, einen deutlichen *Tortelli-Jaffé*-Test aufwies und daher noch eine Doppelbindung in 7,8- oder 8,14-Stellung enthalten muss. Da Δ^7 -Ergosten unter den oben erwähnten Bedingungen in $\Delta^{8,14}$ -Ergosten umgelagert werden soll³⁾ und letzteres andere physikalische Eigenschaften als unser Kohlenwasserstoff besitzt, erscheint es wahrscheinlich, dass der letztere unter hydrierender Sprengung des Cyclopropanringes entstanden ist und

¹⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **32**, 1371 (1949).

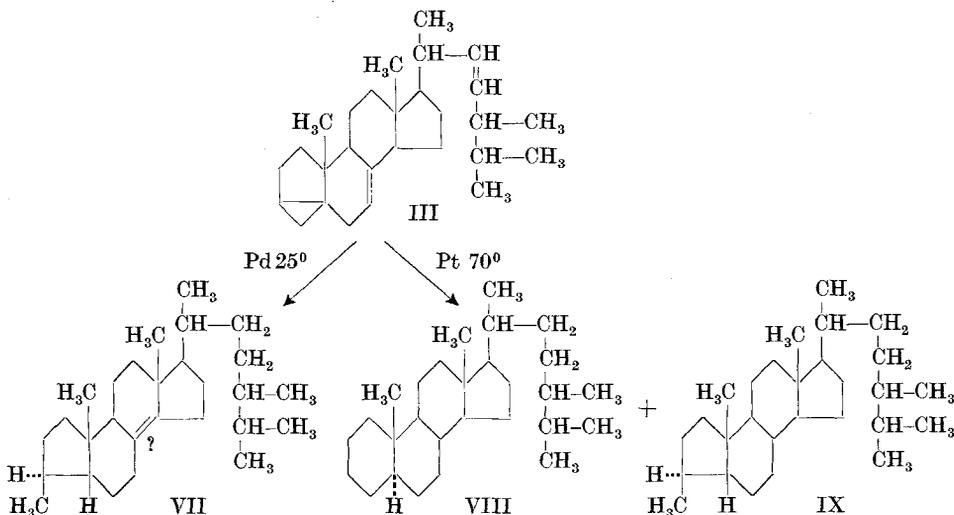
²⁾ H. Schmid & K. Kägi, Helv. **33**, 1582 (1950).

³⁾ Eck & Hollingsworth, Am. Soc. **63**, 2986 (1941).

ihm die Formel eines 3 β -Methyl-A-nor-ergokoprostens (VII) (evtl. mit anderer Lage der Doppelbindung) zukommt.

Hydriert man $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien (III) in Eisessig bei 70°, so werden 3 Mol Wasserstoff absorbiert. Das Reduktionsprodukt haben wir an Aluminiumoxyd chromatographiert und dabei 2 Kohlenwasserstoffe isoliert. Das Hauptprodukt schmolz bei 77–78°, zeigte keinen positiven *Tortelli-Jaffé*-Test und negative *Liebermann-Burchard*-Reaktion und scheint 3 β -Methyl-A-nor-ergokoprostan (IX) zu sein.

Daneben konnte in geringer Menge (5–10%) ein Kohlenwasserstoff vom Smp. 82–84° isoliert werden, der sich durch Smp. und Misch-Smp. mit Ergostan (VIII) identisch erwies.



Experimenteller Teil.

Ergosteryltosylat. 10 g Ergosterin (2 Std. im Hochvakuum bei 85° getrocknet) wurden in 400 ml Pyridin mit 8 g Tosylchlorid bei –10° versetzt und 24 Std. bei der gleichen Temperatur stehengelassen. Darauf haben wir das Reaktionsgemisch in 1½ l Eiswasser gegossen und 30 Min. stehengelassen, wobei ein weisser, flockiger Niederschlag ausfiel, der abgenutscht und aus Äther durch wiederholtes Auflösen bei Zimmertemperatur und Abkühlen auf –10° umkristallisiert wurde. Neben 4 g Ergosterin erhielt man dabei 8 g Ergosteryltosylat (58%). Der Ester ist recht unbeständig, vor allem in warmen Lösungen und in rohem Zustand. Er schmilzt bei 104–105° unter Zersetzung und Grün-schwarzfärbung der Schmelze.

$C_{35}H_{50}O_3S$ Ber. C 76,32 H 9,15 S 5,82%
Gef. „ 76,42 „ 9,24 „ 5,71%

$[\alpha]_D^{20} = -45,6^\circ \pm 2^\circ$ (0,1618 g in 10 ml Chloroform)

Die Chloroformlösung färbte sich bald grünlich, und nach längerem Stehen schieden sich 1–2 mg Kristalle ab, die, abfiltriert und getrocknet, bei 89–91° schmolzen.

$\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien. 5 g Ergosteryltosylat, in 180 ml abs. Äther gelöst, wurden unter Kühlung und Rühren zu einer Lösung von 0,7 g Lithiumaluminiumhydrid in 75 ml Äther getropft. Danach hat man während 2 Std. weitergerührt, hierauf das Reaktionsgemisch 15 Std. stehengelassen und schliesslich noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht.

Es wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt mehrfach aus Äther-Äthanol umkristallisiert. Dadurch konnte eine bei 103—105° schmelzende Fraktion abgetrennt werden. Das restliche Gemisch wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol eluierbaren Fraktionen schmolzen nach Umkristallisieren aus Äther-Äthanol bei 105°. Die mit Äther-Methanol 7 : 3 eluierbaren Fraktionen bestanden aus Ergosterin. Total wurden 1,9 g (56%) des bei 105° schmelzenden Stoffes erhalten.

$C_{28}H_{44}$ (378,62) Ber. C 88,37 H 11,65% Gef. C 88,49 H 11,74%

$$[\alpha]_D^{20} = +43,2^0 \pm 2^0 \text{ (0,500 g in 25 ml Chloroform)}$$

$$[\alpha]_D^{25} = +44,4^0 \pm 2^0 \text{ (0,1036 g in 10 ml Chloroform)}$$

Das UV.-Spektrum enthält im Bereich von 216 bis 370 μ kein Maximum, doch deutet der steile Anstieg bei 220—216 μ auf ein Maximum bei ca. 210 μ . Der Kohlenwasserstoff enthält also kein konjugiertes System zweier Doppelbindungen.

Das IR.-Spektrum zeigt die für einen Cyclopropanring charakteristischen Banden bei ca. 9,85 μ und 11,7 μ .

Die *Liebermann-Burchard*-Reaktion und der *Tortelli-Jaffé*-Test fallen positiv aus.

Auf Grund dieser Feststellungen und der unten beschriebenen Hydrierungsversuche kann man schliessen, dass es sich bei dem Kohlenwasserstoff vom Smp. 105° um $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien handelt.

Hydrierung von $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien. a) Hydrierung mit Palladium in Eisessig-Äther 1 : 1 bei 25°: 15,28 mg $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien wurden in 10 ml Eisessig-Äther 1 : 1 mit Pd und H_2 6 Std. bei 25° hydriert. Nach 15 Min. war das erste Mol., nach 5 Std. ein zweites Mol. Wasserstoff aufgenommen worden. Der Versuch wurde mit 100 mg wiederholt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrates haben wir das Hydrierungsprodukt an Aluminiumoxyd (Aktivität I) in Petroläther chromatographiert. Nach Umkristallisieren aus Äther-Methanol erhielt man eine Verbindung, die bei 84—85° schmolz und wahrscheinlich ein 3 β -Methyl-A-nor-ergokoprosten ist.

$$[\alpha]_D^{25} = +60^0 \pm 4^0 \text{ (0,0515 g in 10 ml Chloroform)}$$

$$[\alpha]_D^{25} = +61^0 \pm 4^0 \text{ (0,0339 g in 10 ml Chloroform)}$$

b) Hydrierung mit Platin in Eisessig bei 70°: 15,88 mg wurden in 10 ml Eisessig bei 70° hydriert. Nach 15 Min. waren 2 Mol., nach 5 Std. 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Der Versuch wurde mit 100 mg wiederholt und das Hydrierungsprodukt wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Das Chromatogramm an Aluminiumoxyd (Aktivität I) in Petroläther lieferte zwei Stoffe. Substanz IX bildete das Hauptprodukt (40—50%) und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 77—78°.

$$[\alpha]_D^{20} = +40,4^0 \pm 4^0 \text{ (0,0459 g in 10 ml Chloroform)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = +38,9^0 \pm 4^0 \text{ (0,0437 g in 10 ml Chloroform)}$$

Tortelli-Jaffé-Test und *Liebermann-Burchard*-Reaktion fielen negativ aus.

Daneben konnte in geringer Menge (5—10%) ein Stoff vom Smp. 82—84° isoliert werden. Der Misch-Smp. mit Ergostan VIII lieferte keine Depression.

7-Dehydrocholesteryltosylat. Das verwendete 7-Dehydrocholesterin wurde nach der von *Hastewood*¹⁾ und *Fieser*²⁾ verbesserten Methode von *Windaus*³⁾ dargestellt.

1,55 g 7-Dehydrocholesterin (2 Std. im Hochvakuum bei 85° getrocknet) wurden in 65 ml Pyridin bei -10° mit 1,3 g Tosylechlorid versetzt und 24 Std. bei dieser Temperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch haben wir wie bei der Darstellung des Ergosteryltosylates aufgearbeitet. Neben nicht umgesetztem 7-Dehydrocholesterin wurden 1,51 g (61%) Tosylester erhalten. Dieser zersetzt sich bei 103—105° unter Grün-schwarzfärbung und verhält sich auch sonst ähnlich wie Ergosteryltosylat.

$C_{34}H_{50}O_3S$ Ber. C 75,8 H 9,35 S 5,94%
(538,8) Gef. „ 75,77 „ 9,54 „ 5,95; 5,81%

$$[\alpha]_D^{20} = -35,4^0 \pm 2^0 \text{ (0,0962 g in 10 ml Chloroform)}$$

1) *Biochem. J.* **33**, 454 (1939). 2) *Am. Soc.* **71**, 2226 (1949). 3) *A.* **520**, 98 (1935).

Einhalten der Temperatur von -10° bei der Tosylierung liefert die besten Ausbeuten. Bei noch tieferen Temperaturen erhält man mehr Ausgangsprodukt zurück, während bei höheren Temperaturen z. T. Kohlenwasserstoffe als Zersetzungsprodukte auftreten. Das gilt auch für die Tosylierung von Ergosterin.

Δ^7 -i-Cholestadien. 1,72 g Dehydrocholesteryltosylat wurden in 100 ml Äther mit 0,51 g Lithiumaluminiumhydrid 24 Std. am Rückfluss gekocht. Das Reduktionsprodukt haben wir wie bei der Darstellung von $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien aufgearbeitet. Das Chromatogramm an Aluminiumoxyd lieferte beim Eluieren mit Benzol einen Kohlenwasserstoff, der nach Umkristallisieren aus Aceton und Äther-Äthanol bei $84-85^{\circ}$ schmolz. Ausbeute 440 mg (38%). Eluieren mit Äther-Methanol 7:3 lieferte 7-Dehydrocholesterin (55%). Analyse des Δ^7 -i-Cholestadiens:

$$\begin{array}{l} \text{C}_{27}\text{H}_{44} \quad \text{Ber. C } 87,97 \quad \text{H } 12,03\% \quad \text{Gef. C } 88,08 \quad \text{H } 12,01\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{25} = +78 \pm 2^{\circ} \quad (0,0755 \text{ g in } 10 \text{ ml Chloroform}) \end{array}$$

Der Unterschied der opt. Drehungen von Δ^7 -i-Cholestadien und i-Cholesten ist klein. *Tortelli-Jaffé*-Test und *Liebermann-Burchard*-Reaktion sind positiv.

Das UV.- und das IR.-Spektrum sind den Spektren des $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatriens sehr ähnlich.

Hydrierung des Δ^7 -i-Cholestadiens. Hydrierung mit Platin in Eisessig bei 70° : 24,28 mg wurden in 10 ml Eisessig bei 70° hydriert. Nach 15 Min. waren 1,1 Mol., nach 4 Std. 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Der Versuch wurde mit 150 mg wiederholt und das Hydrierungsprodukt in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Chromatogramm an Aluminiumoxyd (Aktivität I) in Petroläther lieferte zwei Stoffe. Die leichter eluierbare Substanz VI schmolz nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther-Methanol bei $39-41^{\circ}$.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48,5^{\circ} \pm 5^{\circ} \quad (0,0433 \text{ g in } 10 \text{ ml Chloroform})$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (0,0421 \text{ g in } 10 \text{ ml Chloroform})$$

Sie gab mit einer Probe von 3β -Methyl-A-nor-koprostan¹⁾ Smp. $40-42^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54^{\circ}$, keine Depression des Misch-Smp. Daneben wurde in geringer Menge ein Stoff vom Smp. $77-79^{\circ}$ erhalten. Eine Mischung mit Cholestan zeigte keine Depression des Smp.

Beide Stoffe gaben weder die *Liebermann-Burchard*-Reaktion noch den *Tortelli-Jaffé*-Test.

Zusammenfassung.

Aus Ergosterin und 7-Dehydrocholesterin wurden die entsprechenden p-Toluolsulfonsäureester hergestellt (Ia bzw. IIa) und mit LiAlH_4 reduziert. Die Reduktion von Ergosteryltosylat ergab $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatrien (III) neben kleinen Mengen Ergosterin. Aus 7-Dehydrocholesteryltosylat entstand Δ^7 -i-Cholestadien (IV) neben etwas 7-Dehydrocholesterin.

Durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und Platin wurde aus Δ^7 -i-Cholestadien 3β -Methyl-A-nor-koprostan (VI) und eine geringe Menge Cholestan (V) erhalten. Die katalytische Hydrierung des $\Delta^{7,22}$ -i-Ergostatriens (III) führte nach Aufnahme von 2 Mol H_2 zu einem Kohlenwasserstoff, dem wahrscheinlich die Formel eines 3β -Methyl-A-nor-ergokoprostens (VII) zukommt. Nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff wurde eine Mischung von wenig Ergostan (VIII) und einer grösseren Menge eines Kohlenwasserstoffs erhalten, der vermutlich 3β -Methyl-A-nor-ergokoprostan (IX) ist.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ H. Schmid & K. Kägi, Helv. 33, 1582 (1950).