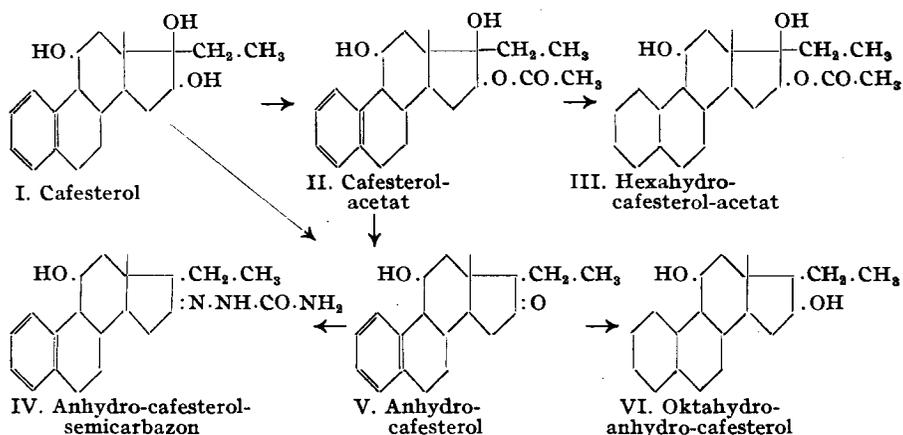


### 387. Karl Heinrich Slotta und Klaus Neisser: Zur Chemie des Kaffees, IV. Mittel.: Zur Konstitutionsaufklärung des Cafesterols.

[Aus d. Forschungsabteil. d. Kaffee-Institutes São Paulo, Brasilien, Instituto Butantan.]  
(Eingegangen am 14. Oktober 1938.)

Wie wir vor kurzem berichteten<sup>1)</sup>, erhält man aus dem Unverseifbaren des Kaffeeöls in verhältnismäßig großer Ausbeute eine Substanz, die wir Cafesterol benannt haben. Es war uns nicht mehr möglich, ihre Konstitutionsaufklärung zu Ende durchzuführen, und infolgedessen wollen wir das bisher Erreichte mitteilen, zumal das Cafesterol vielleicht einmal für die Hormon-Chemie als Ausgangsmaterial von Bedeutung sein könnte.

Mit allem Vorbehalt geben wir die von uns vorläufig aufgestellte Konstitutionsformel und die Formeln verschiedener von uns gewonnener Derivate des Cafesterols im folgenden wieder; wenn diese Formelbilder uns zwar durchaus noch nicht als gesichert und bewiesen erscheinen, so lassen sich an ihrer Hand die aufgefundenen Reaktionen doch am zwanglosesten erklären. Wir betonen also ausdrücklich, daß die Formeln nur arbeitshypothetische Bedeutung haben und zu weiteren Versuchen und Überlegungen Anlaß geben sollen.



Wie schon kürzlich<sup>1)</sup> gesagt, ist die Bruttoformel des Cafesterols (I)  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$ , was vor allem aus den Analysen und Molekelgewichtsbestimmungen seines Mono-acetates (II) folgt (s. Versuchsteil, 1). Da auch die anderen von uns dargestellten Derivate des Cafesterols Bruttozusammensetzungen besaßen, die sich zwanglos nur mit der Formel  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$  für Cafesterol in Einklang bringen lassen, können wir auch die von uns anfangs in Erwägung gezogene homologe Formel  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$  für Cafesterol mit Sicherheit ausschließen.

Trotz Anwendung verschärfter Reaktionsbedingungen gelang es nicht, mehr als eine Acetylgruppe ins Cafesterol einzuführen. Also nur ein Sauerstoffatom liegt in Form einer primären oder sekundären Alkoholgruppe vor, die acetylierbar ist. Carbonylgruppen fehlen auch, denn keines der ange-

<sup>1)</sup> K. H. Slotta u. Kl. Neisser, B. 71, 1991 [1938].

wandten Carbonylreagenzien, wie Semicarbazid, Hydroxylamin, Reagens T usw., trat mit Cafesterol in Reaktion, auch Farbreaktionen auf Carbonylgruppen verliefen negativ. Carbonsäuregruppen können nach der Art der Aufarbeitung im Cafesterol nicht vorhanden sein, phenolische Hydroxyl- und Alkoxy-Gruppen ließen sich nicht nachweisen, so daß die zwei noch fehlenden Sauerstoffe normalerweise entweder nur als Ätherbrücken oder als tertiäre Hydroxyl-Gruppen vorliegen können.

Eines der noch fraglichen Sauerstoffatome muß nun, der acetylierbaren Hydroxyl-Gruppe benachbart, als tertiäres Hydroxyl gebunden sein. Als wir nämlich Cafesterol mit Zinkstaub im Hochvakuum behandelten (Versuchsteil, 2a), erhielten wir ein um ein Mol. Wasser ärmeres Cafesterol (V), das wir als Keton charakterisieren konnten. Dieses Anhydro-cafesterol ergibt nämlich mit Semicarbazid das Mono-semicarbazon der Formel IV (Versuchsteil, 3). Wichtig ist, daß Anhydro-cafesterol auch aus dem Cafesterol-acetat (II) entsteht (Versuchsteil, 2b), wobei also nicht Wasser, sondern Essigsäure abgespalten wird. Unter der vorläufigen Annahme des Steroidgerüsts des Cafesterols möchten wir die aus diesen Reaktionen folgende Gruppierung  $-\text{CH}(\text{OH})-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}(\text{OH})$  in den Fünfring verlegen. Wenn auch theoretisch noch andere Möglichkeiten bestehen, so sind uns die in der Formeltafel angegebenen Stellungen für die beiden benachbarten Hydroxyl-Gruppen aus Analogiegründen am wahrscheinlichsten. Sicher ist, daß die sekundäre acetylierbare Hydroxyl-Gruppe nicht in der Seitenkette steht, denn Anhydro-cafesterol (V) ist kein Methylketon der Formel  $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ . Die Mikroreaktion mit Nitroprussidnatrium, Lauge und Eisessig auf Methylketone ist nämlich vollkommen negativ.

Es gelang uns auf keine Weise, die Natur des dritten Sauerstoffatoms im Cafesterol nachzuweisen, und das gerade legt nahe, an einen ähnlichen Fall zu denken, wie er bei den Inhaltsstoffen der Nebennierenrinde vorliegt. Auch beim Corticosteron war ein Sauerstoffatom lange Zeit nicht unterzubringen<sup>2)</sup>. Wahrscheinlich liegt der Fall im Cafesterol ähnlich, und wir möchten fürs erste an eine sekundäre, sehr reaktionsträge Alkoholgruppe denken, die in entsprechender Stellung wie im Corticosteron stehen könnte.

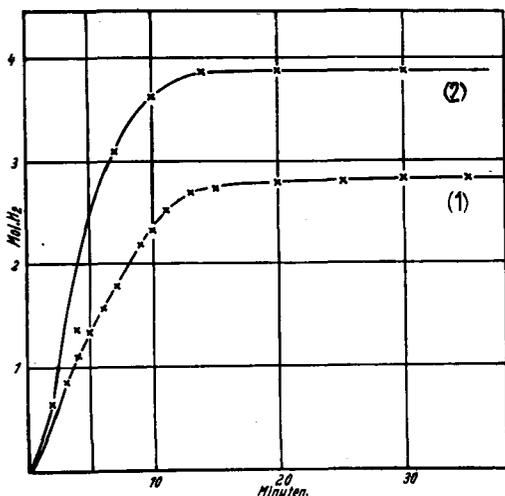
Daß es sich überhaupt im Cafesterol um ein Steroid handelt, ist bisher noch nicht bewiesen. Wenn man Cafesterol-acetat (II) mit Platinoxid und Wasserstoff hydriert<sup>3)</sup> (Versuchsteil, 4), so nimmt es in sehr kurzer Zeit 3 Mol. Wasserstoff auf. Das erhaltene Hexahydro-cafesterol-acetat (III) vom Schmp. 101—105<sup>0</sup>, das wir isolierten, war sicher nur eines der entstandenen Isomeren. Aus dem Verlauf der Hydrierung (s. Kurve 1) glauben wir schließen zu dürfen, daß die 3 Doppelbindungen des Cafesterols gleicher Natur sind. Nun lassen sie sich nicht mit Natrium und Alkohol hydrieren, liegen also nicht im aliphatisch-konjugierten System vor, und es ist uns deshalb wahrscheinlich, daß einer der Ringe aromatisch ist. Wir haben auch Anhydro-cafesterol (V) zum Oktahydro-Produkt (VI) hydriert (Versuchsteil, 5), das

<sup>2)</sup> M. Steiger u. T. Reichstein, *Helv. chim. Acta* **20**, 817 [1937]; **21**, 829 [1938] u. andere Arbeiten.

<sup>3)</sup> K. H. Slotta u. E. Blanke, *Journ. prakt. Chem.* [2] **143**, 3 [1935].

entsprechend 4 Mol. Wasserstoff aufnahm (s. Kurve 2). Beim Vergleich der beiden Hydrierungskurven wird deutlich, daß im Falle des Anhydro-cafeosterols außer drei unter sich gleichartigen Doppelbindungen noch eine vierte vorliegt, deren Wasserstoffaufnahme anders erfolgt.

Die Tatsache, daß im Cafesterol drei Doppelbindungen vorhanden sind, und daß das perhydrierte Produkt die Formel  $C_{20}H_{34}O_3$  hat, beweist die Vier-ringstruktur des Cafesterol. Eine Selendehydrierung konnten wir leider



Abbild. 1. Hydrierungskurven von Cafesterol-acetat (1) und Anhydro-cafeosterol (2).

nicht mehr durchführen; die physiologische Aktivität jedoch<sup>1)</sup> sowie der Ausfall der Farbreaktionen nach Liebermann-Burchard und Salkowski machen es überaus wahrscheinlich, daß das Cafesterol die Ringstruktur der Sterine hat. Daß, wie wir in der Formel I angenommen haben, der Ring A aromatisch ist, ist sehr wahrscheinlich, aber nicht bewiesen.

In der III. Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben wir noch vier andere Substanzen, die wir aus dem Unverseifbaren des Kaffeeöls erhalten haben. Es gelang uns, inzwischen über die Natur der damals als Substanz A bezeichneten

Verbindung Klarheit zu gewinnen. Bei mehrfachem Umlösen des bei 114° bis 116° schmelzenden Stoffes A aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 135—136°. Die Untersuchung dieser Substanz ergab, daß sie identisch mit  $\gamma$ -Sitosterin ist. Wir haben die Mutterlauge sorgfältig aufgearbeitet und gefunden, daß in ihr Cafesterol vorhanden ist, das auf Grund seiner Farb-reaktion und seines Schmelzpunktes eindeutig erkannt wurde. Die „Substanz A“ ist also eine Molekülverbindung von  $\gamma$ -Sitosterin mit Cafesterol. Ihre Analyse, bei der im Mittel 80.0% C und 10.4% H gefunden wurden, zeigt, daß es sich um das molekulare Verhältnis 1:1 der beiden Komponenten handelt, für das sich 80.5% C und 10.7% H errechnen.

Die von uns als Substanz S bezeichnete Verbindung stand uns leider in nur so geringer Menge zur Verfügung, daß wir sie nicht vollkommen reinigen konnten. Nach einer vorläufigen Analyse ist sie sehr sauerstoffarm und gehört wahrscheinlich zu den höheren Paraffinalkoholen. Sie dürfte also zu dem Cafesterol genetisch keine näheren Beziehungen haben.

Anders liegt es bei der Substanz I, die nach ihren Löslichkeitseigenschaften und nach ihrer Bruttoformel  $C_{27}H_{48}O$  den echten Sterinen sehr nahe steht. Das Sauerstoffatom ist weder acetylierbar, noch reagiert es mit Semicarbazid.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1) Cafesterol-acetat (II).

17 g rohes Cafesterol wurden mit 5 g Natriumacetat vermischt und mit 50 ccm Acetanhydrid  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in Wasser gegossen und die Fällung 24 Stdn. im Eis stehengelassen. Die gelbbraunen Krystalle wurden gründlich mit Wasser gewaschen und 5 Stdn. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Ausb. 19.3 g Rohprodukt (100% d. Th.).

Durch Sublimation im Hochvakuum und Krystallisation aus Petroläther ließ sich das Produkt in farblosen Nadeln erhalten, die bei 163.5—165° schmolzen.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $(100 \times -1.99) : (1 \times 1.479) = -134.6^\circ$  (in Chloroform).

4.611, 5.316 mg Sbst.: 12.480, 14.370 mg CO<sub>2</sub>, 3.430, 4.000 mg H<sub>2</sub>O. — 0.094, 0.164, 0.235 g Sbst. in 10.06, 10.06, 10.06 g Benzol:  $\Delta = 0.129^\circ, 0.230^\circ, 0.311^\circ$ . — 87.3, 81.4 mg Sbst. verbr. nach  $1\frac{1}{2}$  Stdn. gegenüber einem Leerversuch 2.37, 2.22 ccm 0.1-n. Natronlauge in alkohol. Lösung.

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 73.74, H 8.38, Mol.-Gew. 358, Äquiv.-Gew. 358.  
Gef. „ 73.81, 73.72, „ 8.32, 8.42, „ 367, 361, 381, „ 368, 367.

#### 2) Anhydro-cafesterol (V).

a) Aus Cafesterol: 1 g Cafesterol wurde mit 15 g Zinkstaub innig vermischt und unter 0.01 mm bei 160—190° (im Luftbad gemessen) überdestilliert. Das schwach gelb gefärbte krystallisierte Destillat wurde mit Alkohol herausgelöst und die Lösung in der Hitze mit Wasser bis zur starken Trübung versetzt. Man ließ ganz langsam abkühlen und erhielt so hellgelbliche, flache Krystalle vom Schmp. 124—128°. Diese wurden bei 0.001 mm sublimiert, unter Verwerfung des ersten Sublimates. Die Hauptmenge ging bei 105° über; sie wurde aus 65-proz. Alkohol umgelöst: Farblose Krystalle, Schmp. 126—128°.

b) Aus Cafesterol-acetat: Die Darstellung verlief genau wie unter a) beschrieben. Das erhaltene Produkt war jedoch sofort schon so rein, daß sich eine zweite Sublimation im Hochvakuum erübrigte. Schmp. nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser 124—127°. Der Mischschmp. mit dem aus Cafesterol gewonnenen Produkt ergab keine Depression.

2.376 mg Sbst.: 7.025 mg CO<sub>2</sub>, 1.870 mg H<sub>2</sub>O, Spur Rückst.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 80.54, H 8.73. Gef. C 80.68, H 8.81.

#### 3) Anhydro-cafesterol-semicarbazon (IV).

10 mg Anhydro-cafesterol wurden mit 3 ccm 10-proz. Semicarbazid-acetat-Lösung in Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Mit Wasser wurde ein amorphes Produkt ausgefällt, das abgeschleudert, in heißem Alkohol gelöst und mit Wasser in der Hitze bis zur verschwindenden Trübung versetzt wurde. Beim ganz langsamen Abkühlen wurden farblose Krystalle erhalten, die auf dem Mikroschmelzpunktstisch den Schmp. 224—227° (Zers.)

zeigten. Sie wurden aus Methanol unter Zusatz von ganz wenig Wasser umgelöst und schmolzen dann bei 227—229° (Zers.).

1.463 mg Sbst.: 0.151 ccm N (19.5°, 757 mm).

$C_{21}H_{29}O_2N_3$ . Ber. N 11.82. Gef. N 11.99.

#### 4) Hexahydro-cafesterol-acetat (III).

0.1122 g Cafesterol-acetat wurden in 5 ccm reinem Eisessig gelöst, 121 mg Platinoxid zugegeben und die Wasserstoffaufnahme in der Mikrohydrierungsapparatur<sup>3)</sup> quantitativ verfolgt, wobei die Hydrierungskurve (1) erhalten wurde. Badtemperatur 23.5°. Barometerstand 703.80 mm bei 23°. Wasserstoffaufnahme 22.90 ccm. Mit dem Mol.-Gewicht 358 für Cafesterol-acetat berechnet, entspricht das der Aufnahme von 2.83 Mol. Wasserstoff.

Nach der Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert, mehrfach mit Eisessig gewaschen und das Filtrat, mit 30 ccm Wasser versetzt, einige Stunden im Eisschrank stehengelassen. Man erhielt 42.7 mg farblose Krystalle vom Schmp. 76—84°. Sie wurden aus Petroläther und dann 2-mal aus 40-proz. Methanol umgelöst: Schmp. 101—105°.

4.648 mg Sbst.: 12.270 mg CO<sub>2</sub>, 4.140 mg H<sub>2</sub>O, 0.023 mg Rückst.

$C_{22}H_{36}O_4$ . Ber. C 72.53, H 9.89. Gef. C 72.38, H 10.02.

Aus den Mutterlaugen dieses Hydrierungsproduktes ließen sich noch weitere krystallisierte Fraktionen gewinnen, deren Reinigung aber wegen der zu geringen Menge nicht möglich war. Es dürfte sich sicherlich um ein schwer trennbares Gemisch von Isomeren handeln.

#### 5) Oktahydro-anhydro-cafesterol (VI).

2.367 mg Anhydro-cafesterol wurden in 3 ccm Eisessig gelöst, mit 8.32 mg Platinoxid versetzt und in gleicher Weise hydriert<sup>3)</sup>, wobei Kurve (2) erhalten wurde. Badtemperatur 23.1°. Barometerstand 702.0 mm bei 21°. Wasserstoffaufnahme 0.814 ccm. Mit dem Mol.-Gewicht 298 für Anhydro-cafesterol berechnet, entspricht das der Aufnahme von 3.85 Mol. Wasserstoff.

#### 6) Analyse der Substanz S.

4.220 mg Sbst.: 12.855 mg CO<sub>2</sub>, 5.070 mg H<sub>2</sub>O.

$C_{31}H_{60}O$ . Ber. C 83.02, H 13.39. Gef. C 83.08, H 13.44.

#### 7) Analyse der Substanz I.

4.730 mg Sbst.: 14.490 mg CO<sub>2</sub>, 5.170 mg H<sub>2</sub>O.

$C_{27}H_{46}O$ . Ber. C 83.50, H 12.37. Gef. C 83.55, H 12.23.