

Chem. Ber. 118, 4341–4346 (1985)

Aliphatische Flüssigkristalle, 6¹⁾**Cholesterische 19-Norcholesterylester***Wolfgang Sucrow** und *Susanne Howard*Fachbereich Chemie und Chemietechnik der Universität-Gesamthochschule Paderborn,
Warburger Str. 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 21. Januar 1985

19-Norcholesterol (**6a**) wurde auf bekanntem Wege dargestellt und mit 14 aliphatischen und 3 aromatischen Carbonsäuren verestert. Die aliphatischen Ester **6c–p** und das Anisat **6r** besitzen breitere cholesterische Phasen als die entsprechenden Cholesterylester. Dieser Effekt kommt durch eine Absenkung der Schmelzpunkte zustande, die auf eine weniger stabile Packung im Kristallgitter zurückgeführt wird.

Aliphatic Liquid Crystals, 6¹⁾**Cholesteric 19-Norcholesteryl Esters**

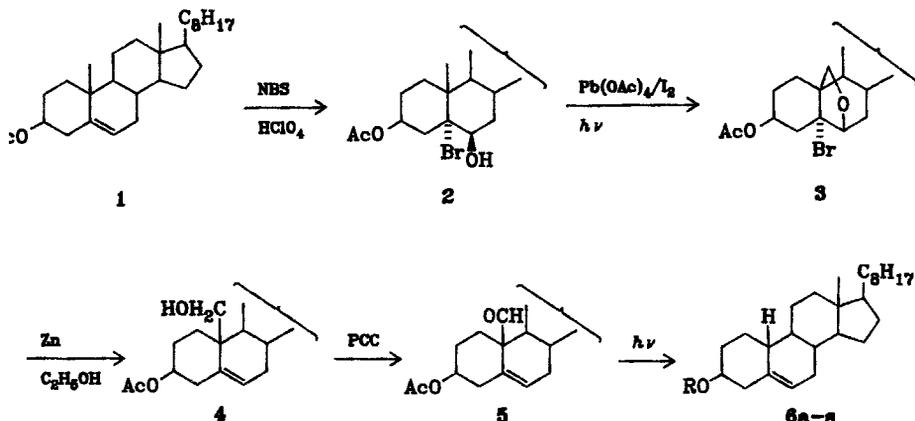
19-Norcholesterol (**6a**) was prepared on a known route and esterified with 14 aliphatic and 3 aromatic acids. The aliphatic esters **6c–p** and the anisate **6r** exhibit cholesteric phases broader than those of the corresponding cholesteryl esters. This effect is caused by a lowering of the melting points which is explained with a less stable packing of the crystal lattices.

Die als Modelle für Cholesterylester untersuchten all-*trans*-Perhydro-2-phenanthrenylester mit angularen Methylgruppen in den Positionen 4a und 8a besitzen deutlich schmalere nematische Bereiche als die entsprechenden Ester der methylfreien Stammverbindungen¹⁾. Das legt den Schluß nahe, daß auch in den wohlbekannten Cholesterylestern²⁾ die angularen Methylgruppen die Ausbildung der mesomorphen Phasen eigentlich stören. Wir haben deshalb eine Reihe von 19-Norcholesterylestern dargestellt, um sie mit den entsprechenden Cholesterylestern zu vergleichen.

Zwar würde nach dem oben beschriebenen Modell die Eliminierung der 18-Methylgruppe vermutlich einen größeren Effekt auf die Breite der mesomorphen Phase haben, diese ist präparativ jedoch viel schwieriger zu erreichen als die Demethylierung an C-10 zu Derivaten des 19-Norcholesterols, bei der wir im wesentlichen bekannten Vorschriften folgen konnten.

Cholesterylacetat (**1a**) wird mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Perchlorsäure³⁾ in das labile Bromhydrin **2**^{3,4)} übergeführt, dessen Oxidation mit Bleitetraacetat und Iod unter Belichtung^{5,6)} in guter Ausbeute das Tetrahydrofuranderivat **3**^{3,4,6–8)} ergibt. Reduktion von **3** mit Zink in Ethanol führt zum 19-Hydroxycholesterylacetat **4**^{3,6,7,9,10)}, das wir mit Pyridiniumchlorochromat¹¹⁾ zum Aldehyd **5**^{9,10)} oxidierten. Diesen haben wir schließlich nach einer Vorschrift von *Jeger* und *Schaffner* in mäßiger Ausbeute photochemisch decarbonyliert¹²⁾. Das so dargestellte 19-Norcholesterylacetat (**6b**)¹³⁾ und das daraus durch Verseifung erhaltene 19-Norcholesterol (**6a**)^{12,14)} sind auf Grund ihrer Ei-

enschaften mit den in der Literatur beschriebenen Verbindungen identisch. 19-Norcholesterol ist unlängst auch als Naturstoff in einer Hornkoralle gefunden worden ^{15,16}.



	R
6a	H
b	CH ₃ CO
c	C ₂ H ₅ CO
d	<i>n</i> -C ₃ H ₇ CO
e	<i>n</i> -C ₄ H ₉ CO
f	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CO
g	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CO

	R
6h	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CO
i	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ CO
j	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO
k	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ CO
l	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ CO
m	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ CO

	R
6n	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇ CO
o	<i>n</i> -C ₁₅ H ₃₁ CO
p	<i>n</i> -C ₁₇ H ₃₅ CO
q	C ₆ H ₅ CO
r	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CO
s	C ₆ H ₅ CH=CHCO

Das freie 19-Norcholesterol wurde mit einer Reihe von Säurechloriden zu den Estern **6c–s** umgesetzt. Die Phasenumwandlungstemperaturen des Acetats **6b** und der Ester **6c–s** sind in Tab. 1 denen der entsprechenden Cholesterylester²⁾ gegenübergestellt.

Wie man der Tabelle entnimmt, sind die cholesterischen Bereiche der 19-Norcholesterylester **6c–p** und **6r** erwartungsgemäß deutlich breiter als die der Cholesterylester. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Perhydro-2-phenanthrenolestern¹⁾ sind jedoch die Klärpunkte der Cholesteryl- und der 19-Norcholesterylester nur wenig verschieden voneinander. Der Unterschied in den cholesterischen Bereichen wird vielmehr durch eine deutliche Absenkung der Schmelzpunkte bei den 19-Norcholesterylestern bewirkt.

Offensichtlich stört die Entfernung der 19-Methylgruppe die Packung des Kristallgitters in hohem Maße. Sawzik und Craven¹⁷⁾ haben nach Röntgenstrukturanalysen von Cholesterinestern mit Carbonsäuren unterschiedlicher Kettenlänge postuliert, daß zumindest beim Gittertyp „Monolayer II“ eine Stabilisierung des Gitters durch die angularen Methylgruppen eintritt. Beim Fehlen eines Teiles dieser Methylgruppen in den 19-Norcholesterylestern fiel diese Stabilisierung schwächer aus, und wir halten es für denkbar, daß dies die Ursache für das Absinken der Schmelzpunkte darstellt.

Tab. 1. Phasenübergänge (°C) und cholesterische Bereiche von Cholesteryl- und 19-Norcholesterylestern^{a)}

	R	S _A	K	Cholesterylester ²⁾			19-Norcholesterylester 6b –s			
				Ch	I	ΔT	K	Ch	I	ΔT
b	CH ₃ CO		116.5	(94.5)				86.5	91	4.5
c	C ₂ H ₅ CO		95.2	111.8	16.6		88.3	117.8	29.5	
d	C ₃ H ₇ CO		102	113	11		75	109	34	
e	C ₄ H ₉ CO		93	101.5	8.5		65.6 ^{b)}	99	33.4	
f	C ₅ H ₁₁ CO		99.5	101.5	2.0		71.1	109.1	38.0	
g	C ₆ H ₁₃ CO	(92.5)	114	(95.5)			70.5	104.6	34.1	
h	C ₇ H ₁₅ CO	(69.5)	110	(96.5)			71.1	106.3	35.2	
i	C ₈ H ₁₇ CO	(77.5)	80.5	92	11.5		61.7	106.8	45.1	
j	C ₉ H ₁₉ CO	(81.5)	85.5	92.5	7.0		64.5	94	29.5	
k	C ₁₀ H ₂₁ CO	(81.9)	92.5	(90)			66.7	106.4	39.7	
l	C ₁₁ H ₂₃ CO	(81.5)	92	(87.8)			62.5	103.8	41.3	
m	C ₁₂ H ₂₅ CO	78.8	63.5	84.8	21.3		61.4	101.3	39.9	
n	C ₁₃ H ₂₇ CO	79.3	71.4	84.1	12.7		62	100	38	
o	C ₁₅ H ₃₁ CO	(72.0)	76.3	79.8	3.5		51.9	91.2	39.3	
p	C ₁₇ H ₃₅ CO	(75.5)	83	(79.5)			< 50	89.5	> 39.5	
q	C ₆ H ₅ CO		150.5	182.6	32.1		137.8	170.2	32.4	
r	CH ₃ OC ₆ H ₄ CO		180	268	88		146	254 ^{c)}	108	
s	C ₆ H ₅ CH=CHCO		162.6	215.2	52.6		147	205	47.8	

a) K = kristallin, Ch = cholesterisch, I = isotrop, S_A = smektisch A, ΔT = cholesterischer Bereich. – b) Smektisch bei 83.3 °C. – c) „Blue phase“ von 253.5 – 254.0 °C.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie den Firmen *Schering AG*, Berlin, und *E. Merck*, Darmstadt, für die Unterstützung dieser Arbeit und den Herren Dr. *T. Blümel*, *H. Neuling* und *H. J. Kersting*, alle Paderborn, für die Messung der Phasenübergänge.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 177; KBr-Preßlinge. – ¹H-NMR: Bruker WP 80 oder WM 250; CDCl₃. – MS: Varian MAT 311 A; 70 eV, 230 °C. – Schmelz- und Klärpunkte: Mettler FP 52, verbunden mit dem Polarisationsmikroskop Ortholuxe der Fa. Leitz, sonst Büchi SMP 20. – GC: Hewlett-Packard 5720 A, 25 m Kapillarsäule SE-52, Temperaturprogramm 220–280 °C, 12 °C/min, Retentionszeiten (R_i) in min.

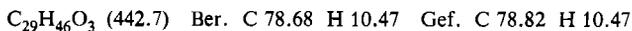
*5α-Brom-6β-hydroxy-3β-cholestanylacetat (2)*³⁾: Zur Lösung von 10.0 g (23.4 mmol) Cholesterylacetat (**1**) in 170 ml Ether gab man bei 0 °C zunächst 6.0 g *N*-Bromsuccinimid (NBS), danach eine Mischung aus 45 ml 60proz. Perchlorsäure und 75 ml Wasser und rührte 3 h bei Raumtemp. Der Niederschlag wurde abgesaugt und in CH₂Cl₂ gelöst. Man wusch die Lösung mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat, dampfte i. Vak. ein und kristallisierte aus Diisopropylether. Das als Nebenprodukt gebildete Epoxid bleibt dabei in der Mutterlauge. Ausb. 8.0 g (65%), Schmp. 168 °C (Lit.⁴⁾ 168–170 °C). – IR: 3440, 1735 cm⁻¹.

5α-Brom-6β,19-epoxy-3β-cholestanylacetat (3): Man bestrahlte die Suspension von 30.0 g Bleitetraacetat und 15.0 g Calciumcarbonat in 450 ml siedendem Cyclohexan 40 min mit einer 500-W-Lampe, gab dann 9.0 g Iod und 7.5 g (14.3 mmol) **2** zu und setzte Bestrahlung und Erwärmen noch

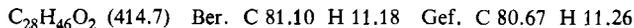
1 h fort. Bei Verschwinden der Iodfärbung wurde etwas Iod nachgegeben. Nach Abkühlen filtrierte man über Kieselgel, schüttelte das Filtrat mit Kaliumiodid- und Natriumthiosulfat-Lösung bis zur Entfärbung, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, dampfte i. Vak. ein und kristallisierte aus Ethanol, 7.25 g (97%), Schmp. 148 °C (Lit. 146 °C⁴), 149 °C⁶), 147–149 °C⁷), 157–158 °C⁸). – IR: 1735, 1495 cm⁻¹ (vgl. Lit. 4,6,7). – ¹H-NMR: δ = 0.70 (s; 3H, CH₃-18), 0.86 (d; 6H, CH₃-26, 27), 0.88 (d; 6H, CH₃-21), 2.02 (s; 3H, CH₃CO), 3.76 (t; 2H, 19-H), 4.00 (breites t; 1H, 6α-H), 4.9–5.4 (m; 1H, 3α-H) (vgl. Lit. 7,18). – MS: *m/e* = 383 (100%, M – CH₃CO₂H – Br) (vgl. Lit. 19).

19-Hydroxy-3β-cholesterylacetat (4): Man rührte eine Suspension von 40.0 g Zinkstaub und 4.0 g Kupfer(I)-chlorid in 250 ml Ethanol 10 min bei Raumtemp., gab 7.0 g (13.4 mmol) **3** hinzu und kochte 10 h. Anschließend wurde heiß über Celite filtriert und mehrmals mit warmem Ethanol nachgewaschen. Man dampfte die vereinigten Filtrate i. Vak. ein, nahm mit Ether auf, wusch die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, dampfte das Filtrat i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Ethanol; 4.7 g (79%), Schmp. 121 °C (Lit. 119–120 °C⁶), 119–121 °C⁷), 120–121 °C⁹), 125 °C¹⁰). – IR: 3500, 1720 cm⁻¹ (vgl. Lit. 6,7). – ¹H-NMR: δ = 0.72 (s; 3H, CH₃-18), 0.86 (d; 6H, CH₃-26, 27), 0.91 (d; 3H, CH₃-21), 2.00 (s; 3H, CH₃CO), 3.4–3.9 (m; 2H, CH₂-19), 4.4–4.8 (m; 1H, 3α-H), 5.73 (breites d; 1H, 6-H) (vgl. Lit. 7).

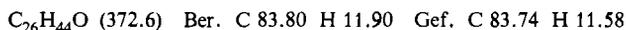
3β-Acetoxy-5-cholesten-19-al (5): Man suspendierte 6.75 g Pyridiniumchlorochromat in 45 ml CH₂Cl₂, fügte unter Rühren die Lösung von 4.5 g (10.1 mmol) **4** in 30 ml CH₂Cl₂ hinzu, rührte 2 h bei Raumtemp., filtrierte über Kieselgel, wusch mehrmals mit CH₂Cl₂ nach, wusch die vereinigten CH₂Cl₂-Lösungen mit verd. Schwefelsäure und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, dampfte i. Vak. ein und kristallisierte aus Ethanol; 3.75 g (84%), Schmp. 107 °C (Lit. 105–106 °C⁹), 106–107 °C¹⁰), monotroper Umwandlungspunkt isotrop-cholesterisch bei 87 °C, die cholesterische Phase konnte weit unterkühlt werden. – IR: 2740, 2720, 1735, 1715 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 0.60 (s; 3H, CH₃-18), 0.80 (d; 6H, CH₃-26, 27), 0.86 (d; 3H, CH₃-21), 1.97 (s; 3H, CH₃CO), 4.3–4.8 (m; 1H, 3α-H), 5.83 (breites d; 1H, 6-H), 9.60 (s; 1H, CHO). – MS: *m/e* = 353 (M – CH₃CO₂H – CHO) (vgl. Lit. 20).



19-Norcholesterylacetat (6b): Man bestrahlte die Lösung von 2.0 g (4.5 mmol) **5** in 500 ml Cyclohexan 16 h unter Rühren und Stickstoff mit einem Quecksilberhochdruckbrenner HPK 125 W der Fa. Philips, dampfte i. Vak. ein, chromatographierte den Rückstand mit CH₂Cl₂/20% Hexan an 200 g Kieselgel 60 und kristallisierte den Rückstand des Eluats aus Methanol; 0.72 g (38%), Schmp. 86.5 °C (Lit. 13) 84–86 °C), Klärpunkt 91 ± 0.5 °C, *R*_t = 8.7 min. – IR: 1740 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 0.67 (s; 3H, CH₃-18), 0.83 (d; 6H, CH₃-26, 27), 0.89 (d; 3H, CH₃-21), 2.00 (s; 3H, CH₃CO), 4.54 (m; 1H, 3α-H), 5.45 (breites d; 1H, 6-H). – MS: *m/e* = 354 (100%, M – CH₃CO₂H), 247 (35), 241 (64) (vgl. Lit. 16).



19-Norcholesterol (6a): Man kochte die Lösung von 0.60 g (14.5 mmol) **6b** und 3–4 Tropfen konz. Natronlauge in 30 ml Ethanol 2 h, dampfte i. Vak. zur Hälfte ein, verteilte zwischen CH₂Cl₂ und Wasser, wusch die organische Phase mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, dampfte das Filtrat i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Methanol; 0.43 g (80%), Schmp. 110 °C (Lit. 109–110 °C¹⁴), 110 °C¹²), *R*_t = 8.35 min. – IR: 3360 cm⁻¹ (breit). – ¹H-NMR: δ = 0.62 (s; 3H, CH₃-18), 0.81 (d; 6H, CH₃-26, 27), 0.84 (d; 3H, CH₃-21), 3.41 (m; 1H, 3α-H), 5.38 (breites d; 1H, 6-H).



Darstellung der Ester 6c–s: Zur Lösung von 40 mg (0.11 mmol) **6a** in 1 ml trockenem Pyridin tropfte man bei 0°C 0.5 ml des Säurechlorids, rührte 30–120 min bei Raumtemp. bis 50°C, verdünnte mit CH₂Cl₂, wusch mehrfach mit verd. Salzsäure, danach mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknete über Magnesiumsulfat, dampfte das Filtrat i. Vak. ein, chromatographierte den Rückstand mit Hexan/40% CH₂Cl₂ an 5 g Kieselgel 60 und kristallisierte den Rückstand des Eluats aus Essigester. Schmelz- und Klärpunkte siehe Tab. 1, andere Daten Tab. 2. – *R*_t-Wert von **6c** = 12.05 min.

Tab. 2. Ausbeuten, IR-Spektren und Elementaranalysen der Ester **6c–s**

	Ausb. (%)	IR (cm ⁻¹)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse	
				C	H
6c	81	1740	C ₂₉ H ₄₈ O ₂ (428.7)	Ber.	81.26 11.59
				Gef.	82.19 12.03
d	89	1730	C ₃₀ H ₅₀ O ₂ (442.7)	Ber.	81.20 11.41
				Gef.	81.20 11.63
e	83	1730	C ₃₁ H ₅₂ O ₂ (456.8)	Ber.	81.52 11.48
				Gef.	81.41 11.59
f	75	1730	C ₃₂ H ₅₄ O ₂ (470.8)	Ber.	81.64 11.56
				Gef.	81.57 11.94
g	72	1735	C ₃₃ H ₅₆ O ₂ (484.8)	Ber.	81.76 11.64
				Gef.	81.54 11.80
h	73	1735	C ₃₄ H ₅₈ O ₂ (498.8)	Ber.	81.87 11.72
				Gef.	82.08 11.57
i	70	1730	C ₃₅ H ₆₀ O ₂ (512.9)	Ber.	81.97 11.79
				Gef.	82.12 11.91
j	79	1730	C ₃₆ H ₆₂ O ₂ (526.9)	Ber.	82.26 12.05
				Gef.	82.23 11.97
k	68	1730	C ₃₇ H ₆₄ O ₂ (540.9)	Ber.	82.16 11.93
				Gef.	82.19 12.03
l	66	1730	C ₃₈ H ₆₆ O ₂ (554.9)	Ber.	82.25 11.99
				Gef.	82.06 12.13
m	69	1730	C ₃₉ H ₆₈ O ₂ (569.0)	Ber.	82.33 12.05
				Gef.	82.31 12.26
n	73	1735	C ₄₀ H ₇₀ O ₂ (583.0)	Ber.	82.41 12.10
				Gef.	82.83 12.08
o	65	1735	C ₄₂ H ₇₄ O ₂ (611.1)	Ber.	82.56 12.21
				Gef.	82.71 12.37
p	63	1735	C ₄₄ H ₇₈ O ₂ (639.1)	Ber.	82.69 12.30
				Gef.	82.92 12.38
q	69	1600(w), 1705	C ₃₃ H ₄₈ O ₂ (476.8)	Ber.	83.14 10.15
				Gef.	83.94 10.45
r	79	1604, 1700	C ₃₄ H ₅₀ O ₃ (506.8)	Ber.	80.58 9.94
				Gef.	80.31 9.92
s	67	1635, 1710	C ₃₅ H ₄₀ O ₂ (502.8)	Ber.	83.61 10.02
				Gef.	83.48 10.23

- 1) 5. Mitteil.: W. Sucrow und G. Brinkkötter, Chem. Ber. **118**, 4330 (1985), vorstehend.
- 2) D. Demus, H. Demus und H. Zschke, Flüssige Kristalle in Tabellen, 1. Aufl., S. 278, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1974; H. Kelker und R. Hatz, Handbook of Liquid Crystals, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel 1980; G. W. Gray, J. Chem. Soc. **1956**, 3733.
- 3) H. Laurent, Schering AG Berlin, Privatmitteilung.
- 4) H. Dannenberg, H.-G. Neumann und D. Dannenberg-von Dresler, Liebigs Ann. Chem. **674**, 152 (1964).
- 5) K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, G. Anner und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta **45**, 2161 (1962).
- 6) J. Kalvoda, K. Heusler, H. Ueberwasser, G. Anner und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta **46**, 1361 (1963).
- 7) H. E. Hadd, Steroids **31**, 453 (1978).
- 8) P. Kocovsky und V. Černý, Collect. Czech. Chem. Commun. **43**, 327, 1924 (1978).
- 9) Wir danken Herrn Prof. Dr. R. Wiechert, Schering AG, Berlin, für die großzügige Überlassung von 19-Hydroxycholesterylacetat. – R. M. Moriarty und T. D. J. D'Silva, Tetrahedron **21**, 547 (1965).
- 10) M. Akhtar und D. H. R. Barton, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1528 (1964).
- 11) E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. **1975**, 2647; G. Piancatelli, A. Scettri und M. D'Auria, Synthesis **1982**, 245.
- 12) Ciba AG (Erf. O. Jeger und K. Schaffner), D.A.S. 1224311 (8. Sept. 1966); Franz. Pat. 1 138 644 (11. Dez. 1964) [Chem. Abstr. **62**, 14791 (1965)].
- 13) P. Tecon, Y. Hirano und C. Djerassi, Org. Mass Spectrom. **17**, 277 (1982).
- 14) L. Velluz, B. Goffinet, J. Warnant und G. Amiard, Bull. Soc. Chim. Fr. [5] **24**, 1289 (1957).
- 15) S. Popov, R. M. K. Carlson, A. Wegmann und C. Djerassi, Steroids **28**, 699 (1976).
- 16) S. Popov, R. M. K. Carlson, A. Wegmann und C. Djerassi, Tetrahedron Lett. **39**, 3491 (1976).
- 17) P. Sawzik und B. M. Craven in Liquid Crystals, Proc. Int. Conf. Bangalore 1979, Hrsg. S. Chandrasekhar, S. 171, Heyden, London, Philadelphia, Rheine 1980, und dort zitierte Literatur.
- 18) R. E. Lack, J. Nemorin und A. B. Ridley, J. Chem. Soc. **B 1971**, 629.
- 19) F. Tureček und P. Kocovsky, Collect. Czech. Chem. Commun. **45**, 274 (1980).
- 20) A. M. Kirkien-Konasiewicz, R. M. Moriarty, A. G. Loudon und P. M. Cardnell, Org. Mass Spectrom. **1**, 567 (1968).

[9/85]