

126. Über Δ^7 -Cholestenol-(3)

von D. H. R. Barton und W. J. Rosenfelder.

(25. II. 49.)

*Plattner, Heusser, Troxler und Segre*¹⁾ haben kürzlich die Herstellung eines interessanten neuen Cholestenols-(3) durch thermische Zersetzung der Benzoessäure- oder Anthrachinon- β -carbonsäure-ester des 3 β -Acetoxy-7-, β^{C} -oxy-cholestans beschrieben. Auf Grund chemischer Beweise, wovon die wichtigsten die Oxydation zum 7-Keto-3 β -acetoxy-cholestan und die Umlagerung zu einem weiteren neuen Cholestenol-(3) durch Hydrierung in saurer Lösung sind, vermuteten *Plattner* und Mitarbeiter, dass das Produkt der thermischen Zersetzung das reine Δ^7 -Cholestenol-(3) sei.

Wenn auch dieser Schluss eine logische Folgerung der veröffentlichten Ergebnisse ist, lässt er doch die Struktur der γ - und α -Stenole, die bisher als Δ^7 -respektive Δ^8 ⁽¹⁴⁾-Stenole betrachtet wurden und in gleicher Weise miteinander verwandt sind, wie die zwei neuen Cholestenole von *Plattner*, unerklärt.

Die Formulierung der isomeren Stenole wurde von uns auf Grund der Regelmässigkeiten der molekularen Drehungen an anderer Stelle²⁾³⁾ ausführlich behandelt. Einige der in bezug auf dieses Problem wichtigeren molekularen Drehungen sind in den Tabellen I und II zusammengefasst. Diese Ergebnisse wurden, sofern nichts anderes bemerkt ist, an sorgfältig gereinigten Substanzen, bei verschiedenen Konzentrationen, in der Nähe von $c = 2,00$ erhalten. Man sieht, dass die verschiedenen Lagen der Doppelbindung scharf charakterisiert sind: 1. durch die Δ -Werte bei Acylierung und Oxydation, wobei sich viele Werte infolge der „Vizinal-Wirkung“⁴⁾ von denen der gesättigten Stenole unterscheiden (Tabelle I) und 2. hauptsächlich durch die molekularen Drehungs-Differenzen zwischen den ungesättigten und den entsprechenden gesättigten Stenolen (Tabelle II). Im ganzen genommen vermindert sich die „Vizinal-Wirkung“ mit zunehmender Distanz, was mit theoretischen Betrachtungen übereinstimmt⁴⁾⁵⁾⁶⁾. In dieser Beziehung unterscheidet sich *Plattners* neues Stenol auffallend von den anderen isomeren Stenolen.

Plattner und Mitarbeiter¹⁾ haben vermutet, dass das früher beschriebene γ -Cholestenol inhomogen sei. Obwohl wir diese Substanz nicht im einzelnen untersucht haben, so haben wir doch besondere Aufmerksamkeit dem γ -Ergostenol gewidmet und haben dessen Homogenität, sowie die früheren molekularen Drehungen von *Windaus* und *Langer*⁷⁾ und von *Reichel*⁸⁾ bestätigt. Die molekulare Drehungs-Differenz zwischen γ -Cholestenol und γ -Ergostenol (Tabelle I) hat mit derjenigen zwischen Cholestanol und Ergostenol

¹⁾ *Pl. A. Plattner, H. Heusser, F. Troxler, A. Segre*, *Helv.* **31**, 852 (1948).

²⁾ *D. H. R. Barton*, *Soc.* **1945**, 813; **1946**, 512, 1116.

³⁾ *D. H. R. Barton, J. D. Cox*, *Soc.* **1948**, 1354, 1357; **1949**, 214, 219.

⁴⁾ *D. H. R. Barton, J. D. Cox*, *Nature* **159**, 470 (1947); *Soc.* **1948**, 783.

⁵⁾ *W. J. Kauzmann, J. E. Waller, H. Eyring*, *Chem. Rev.* **26**, 339 (1940); *S. Bernstein, W. J. Kauzmann, E. S. Wallis*, *J. Org. Chem.* **6**, 319 (1941).

⁶⁾ Dieses bedeutet nicht, dass unsere frühere Angabe²⁾, „ α - and β -stenol double bonds exert a vicinal action at the 3 position“, falsch ist. Diese Angabe wird durch die Benzoat-Werte demonstriert; die Verringerung der Vizinal-Wirkung mit der Entfernung gilt für die Acetate und Ketone. Diese Verringerung zeigt sich bei allen drei Typen von Derivaten, wenn man die Doppelbindung in der Seitenkette ebenfalls in Betracht zieht. (*D. H. R. Barton, J. D. Cox, N. J. Holness*, *Soc.*, im Druck.)

⁷⁾ *A. Windaus, R. Langer*, *A.* **508**, 105 (1934).

⁸⁾ *S. v. Reichel*, *Z. physiol. Ch.* **226**, 146 (1934).

eine grosse Ähnlichkeit, was darauf hindeutet, dass γ -Cholestenol ebenfalls homogen ist¹⁾. Ferner ist es schwierig zu glauben, dass alle fünf Beispiele von Substanzen vom γ -Typus, γ -Cholestenol, γ -Ergostenol, γ -Spinastenol, α -Dihydroergosterin und α -Spinasterin (und ihre Derivate), die wir untersucht haben, Gemische einer gegenüber Fraktionierung konstanten Zusammensetzung wären, und dass trotzdem die molekularen Drehungswerte miteinander übereinstimmen. Dies ist besonders deshalb der Fall, weil α -Spinasterin ein Naturprodukt ist und erst kürzlich durch Reduktion von 7-Dehydro-stigmasterin hergestellt wurde²⁾, das heisst, durch eine Methode, die mit der für die Herstellung von anderen Verbindungen der γ -Stenol-Gruppe benutzten vergleichbar ist.

Tabelle I.

Substanz	Doppelbindung	[M] _D (CHCl ₃)				A ₁	A ₂	A ₃
		Alkohol	Acetat	Benzoat	Keton			
Cholestanol . . .	—	+ 89	+ 60	+ 94	+162	-29	+ 5	+73
Ergostanol . . .	—	+ 60	+ 27	+ 66	+132	-33	+ 6	+72
Stigmastanol . .	—	+104	+ 73	+109	—	-31	+ 5	—
Cholesterin . . .	5(6)	-154	-188	- 74	- 30	-34	+80	+124
γ -Ergostenol . .	7(8)	- 8	- 18	+ 10	+ 88	-10	+18	+96
γ -Spinastenol ^{a)} .	7(8)	+ 46	+ 36	+ 67	—	-10	+21	—
α -Dihydroergosterin	7(8)	- 76	- 88	- 50	+ 8	-12	+26	+84
α -Spinasterin . .	7(8)	- 12	- 23	+ 10	+ 82	-11	+22	+94
γ -Cholestenol . .	7(8)	+ 8 ^{b)}	+ 4 ^{b)}	+ 34 ^{c)}	+ 96 ^{b)}	- 4	+26	+88
Chondrillasterin .	7(8)	- 4	- 5	+ 21	—	- 1	+25	—
Cholestenol von Plattner et al.	?	- 62	-274	—	-131	-212(!)	—	-69(!)
$\Delta^{8(9)}$ -Cholestenol ^{d)}	8(9)	+193	+146	+201	+277	-47	+ 8	+84
$\Delta^{8(9)}$ -Ergostenol ^{e)}	8(9)	+156	+110	+171	—	-46	+15	—
α -Cholestenol ^{d)} .	8(14)	+ 81	+ 43	+ 39	—	-38	-42	—
α -Ergostenol . . .	8(14)	+ 44	+ 4	\pm 0	+119	-40	-44	+75
α -Stigmastanol . .	8(14)	+ 95	+ 55	+ 52	—	-40	-43	—
β -Cholestenol ^{d)} .	14(15)	+124	+ 94	+157	—	-30	+33	—
β -Ergostenol . . .	14(15)	+ 88	+ 58	+116	+159	-30	+28	+71

a) D. H. R. Barton, J. D. Cox, Soc. 1948, 1354.

b) W. Buser, Helv. 30, 1379 (1947).

c) F. Schenk, K. Buchholz, O. Wiese, B. 59, 2696 (1936).

d) Literaturangaben nach D. H. R. Barton, Soc. 1945, 813.

e) Hergestellt durch Hydrierung von Dehydro- α -ergostenol in neutraler Lösung. (D. H. R. Barton, J. D. Cox, Soc. 1949, 219).

¹⁾ Es folgt daraus nicht, dass das γ -Cholestenol, hergestellt nach der Methode von Wintersteiner und Moore (Am. Soc. 65, 1503, 1507 (1943)), auch homogen ist; unsere Angabe bezieht sich streng nur auf γ -Cholestenol, hergestellt aus 7-Dehydrocholesterin durch katalytische Hydrierung in neutraler Lösung oder durch Reduktion mit Natrium und Alkohol. Diese Methode haben wir bei unseren Untersuchungen in diesem Gebiete benutzt.

²⁾ Fieser, Fieser, Chakravarti, Am. Soc., im Druck. Wir danken Herrn Prof. L. F. Fieser herzlich für diese private Mitteilung.

Es bleibt deshalb nur übrig, zu beweisen, dass γ -Typus-Stenole wirklich Δ^7 -Substanzen sind. Die Ergebnisse der Oxydation sind zweideutig¹⁾; die Konstitution ergibt sich jedoch auf Grund der Herstellung aus den entsprechenden 7-Dehydro-Substanzen, deren Struktur unbezweifelt ist. Theoretisch könnte zwar eine Reduktion mit Natrium und Alkohol zu einer Wasserstoff-Addition in den Lagen 5, 6, 7, 8 (1, 2-Addition) und 5, 8 (1, 4-Addition) führen. 7, 8-Addition ist sofort auszuschalten²⁾, aber 5, 8-Addition muss erwogen werden. Letztere könnte zu Δ^6 -ungesättigten Substanzen führen, die leicht hydrierbar sein sollten³⁾. Substanzen von γ -Typen sind jedoch in neutraler Lösung unhydrierbar, und in saurer Lösung werden sie zu den entsprechenden α -Substanzen umgelagert. Ferner erzeugt vollständige Hydrierung von Ergosterin-acetat in neutraler Lösung (welche γ -Ergosterin-acetat ergibt), gefolgt von einer Hydrierung in saurer Lösung, α -Ergosterin-acetat⁵⁾ in fast quantitativer Ausbeute, ohne eine Spur von Ergosterin-acetat, das zu erwarten wäre, wenn die Reaktion zum Teil in einer 5, 8-Addition bestünde.

Tabelle II.

Substanz	Doppelbindung	$\Delta^a)$			
		Alkohol	Acetat	Benzoat	Keton
Cholesterin	5(6)	+ 243	+ 248	+ 168	+ 192
γ -Ergosterin	7(8)	+ 68	+ 45	+ 56	+ 44
γ -Spinasterin	7(8)	+ 58	+ 37	+ 42	—
α -Dihydroergosterin ^{b)}	7(8)	+ 75	+ 54	+ 55	+ 63
α -Spinasterin ^{b)}	7(8)	+ 55	+ 35	+ 58	—
γ -Cholesterin	7(8)	+ 81	+ 56	+ 60	+ 66
Chondrillasterin ^{b)} ^{c)}	7(8)	+ 36	+ 13	+ 22	—
Cholesterin von Plattner et al.	?	+ 151	+ 334	—	+ 293
$\Delta^{8(9)}$ -Cholesterin	8(9)	– 104	– 86	– 107	– 115
$\Delta^{8(9)}$ -Ergosterin	8(9)	– 96	– 83	– 105	—
α -Cholesterin	8(14)	+ 8	+ 17	+ 55	—
α -Ergosterin	8(14)	+ 16	+ 23	+ 66	+ 13
α -Stigmasterin	8(14)	+ 9	+ 18	+ 57	—
β -Cholesterin	14(15)	– 35	– 34	– 63	—
β -Ergosterin	14(15)	– 28	– 31	– 50	– 27

a) $[M]_D$ (Stanol) — $[M]_D$ (Stenol).

b) Die Δ -Werte für diese Substanzen und ihre Derivate sind für Reduktion in der Seitenkette (minus 61) korrigiert. Vgl. *D. H. R. Barton, Soc. 1946, 512*.

c) Berechnet in bezug auf das entsprechende gesättigte Poriferastanol. Literaturangaben nach *D. H. R. Barton, Soc. 1945, 813*.

¹⁾ *D. H. R. Barton, Soc. 1945, 813; 1946, 512, 1116*.

²⁾ Reduktion von 7-Dehydrocholesterin liefert kein Cholesterin, noch ergibt Ergosterin Brassicasterin (7, 8-Dihydroergosterin).

³⁾ Deshalb ergibt Δ^6 -Cholestadiol-(3,5) Cholestadiol-(3,5) (*H. B. Henbest, E. R. H. Jones, Nature 158, 950 (1946); Soc. 1948, 1792*); ebenso wird die Δ^6 -Lage in Isoergosterin mit grosser Leichtigkeit in neutraler Lösung hydriert. (*D. H. R. Barton, J. D. Cox, N. J. Holness, loc. cit.*) ⁴⁾ *H. Wieland, W. Benend, A. 554, 1 (1943)*.

⁵⁾ Versuche von Herrn *N. J. Holness* in diesem Laboratorium.

Das zweite neue Cholestenol von *Plattner* und Mitarbeitern entspricht den α -Stenolen in Hinsicht auf seinen Widerstand gegen Hydrierung und seine Herstellungsart. Die α -Stenole sind eine klar erkennbare Gruppe (Tabellen I und II), und unter ihnen haben wir α -Ergostenol und seine Derivate gründlich untersucht. α -Ergostenol-acetat ist sehr leicht aus Ergosterin-acetat und auch auf andere Weise herzustellen, und wir fanden nie Anzeichen dafür, dass es inhomogen wäre. Die $\Delta^8(14)$ -Lage der Doppelbindung der α -Stenole kann auf indirekte Weise begründet werden. Auch die von *Stavely* und *Bollenback*¹⁾ ausgeführte Oxydation von α -Ergostenol-acetat ist ein Beweis dafür, und wird durch ähnliche, von *Wintersteiner* und *Moore* mit α -Cholestenol-acetat ausgeführte Experimente²⁾ bestätigt.

Es bleibt uns noch übrig, die 8,9-Doppelbindung zu charakterisieren, was bisher unterlassen wurde. Wir haben $\Delta^8(9)$ -Ergostenol nach Methoden hergestellt, die wir am Ende der Tabelle I angeben, und haben gefunden, dass dieses Stenol und seine Derivate eine starke Rechtsdrehung zeigen³⁾. Das $\Delta^8(9)$ -Cholestenol von gleicher Struktur ist ebenfalls stark rechtsdrehend und ist scheinbar identisch mit Zymostenol³⁾. Es ist uns gelungen zu beweisen, dass das anderswo beschriebene δ -Cholestenol⁴⁾ eine Mischung von γ -Cholestenol und $\Delta^8(9)$ -Cholestenol ist. Die starke Rechts-Drehung der wirklichen $\Delta^8(9)$ -Substanzen unterscheidet diese sehr scharf von den Δ^7 - und $\Delta^8(14)$ -Isomeren (Tabelle II).

Vor kurzem haben *W. Bergmann* und *McTigue*⁵⁾ ein weiteres γ -Stenol, Chondrillasterin (24-Epi- α -spinasterin), aus natürlichen Quellen isoliert. Seine Δ -Werte (Tabellen I und II) und sein Verhalten bei der Hydrierung stimmen mit der zugeteilten Struktur überein.

Wir sehen daher keinen Grund, die Richtigkeit der bisher für γ - und α -Stenole angenommenen Strukturen zu bezweifeln, da wir bis jetzt noch keine befriedigende Erklärung für die Ergebnisse von *Plattner* und Mitarbeitern finden können.

Zusammenfassung.

Die Formulierung des von *Plattner*, *Heusser*, *Troxler* und *Segre* durch thermische Zersetzung von 3 β -Acetoxy-7 „ β “-oxy-cholestan-7-benzoat hergestellten Stenols als Δ^7 -Cholestenol-(3) wird kritisch untersucht. Für die Annahme, dass bei Stenolen vom γ -Typus die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 7 und 8 liegt, werden Beweisgründe angegeben. Entsprechend wird für Stenole vom α -Typus gefunden, dass sie, wie bisher, als in der 8(14)-Lage ungesättigt zu betrachten sind.

Department of Chemistry,
Imperial College of Science and Technology,
London S. W. 7.

1) *H. E. Stavely, G. N. Bollenback*, Am. Soc. **65**, 1285 (1943).

2) *O. Wintersteiner, M. Moore*, Am. Soc., **65**, 1513 (1943).

3) *D. H. R. Barton, J. D. Cox*, Soc. **1948**, 1354, 1357; **1949**, 214, 219.

4) *A. Windaus, O. Linsert, H. J. Eckhardt*, A. **534**, 22 (1938); Wir danken Herrn Prof. *A. Windaus* (Göttingen) für das wertvolle Isodehydrocholesterin, aus dem „ δ -Cholestenol“ bereitet wird, das er uns freundlich überlassen hat.

5) *W. Bergmann, F. H. McTigue*, J. Org. Chem. **13**, 738 (1948).