

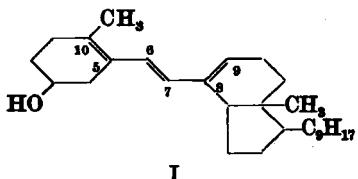
201. Hans Herloff Inhoffen, Klaus Brückner, Klaus Irmscher und Gerhard Quinkert: Studien in der Vitamin D-Reihe, XII¹⁾: Die Konstitution des Tachysterins, zugleich Darstellung des *u*-Tachysterins, eines neuen 9,10-seco-Steroid-triens

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

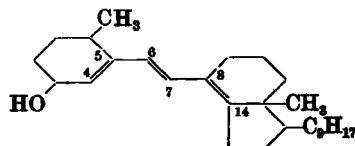
(Eingegangen am 14. Juni 1955)

Die bereits vor einiger Zeit bewiesene Konstitution des Tachysterins wird nochmals diskutiert und bestätigt und im Zuge der Prüfung einer Annahme von Braude das *u*-Tachysterin dargestellt.

Tachysterin²⁾ hatten wir in unserer V. Mitteilung³⁾ als 9,10-seco- $\Delta^{10.5,6.7}$ -trans- $^{8.9,22.23}$ -Ergostatetraen- β -ol gekennzeichnet. Die wichtigste uns noch offen scheinende Frage, nämlich die einer *cis*- oder *trans*-Anordnung an der 6.7-Doppelbindung, haben wir durch spektralen Vergleich mit dem Tachysterin analogen Modellsubstanzen sowie durch Heranziehung des IR-Spektrums (Bande bei 955 cm⁻¹) eindeutig im Sinne der Formel I beantworten können. Hierbei waren wir davon ausgegangen, daß die Lage der 10,5-Doppelbindung feststehe (s. weiter unten) und daß demzufolge auch die letzte Doppelbindung des Trienchromophors als 8,9-ständig geklärt sei, da die noch mögliche 8,14-Lage vom *iso*-Tachysterin besetzt ist.



I



II

Nun haben E. A. Braude und O. H. Wheeler⁴⁾ in einer soeben erschienenen Arbeit die Tachysterin-Formel I abgelehnt und eine neue Formel II vorgeschlagen. Gegen Formel I führt Braude die folgenden beiden Argumente an:

1. Als Derivat des 1-Methyl-2-vinyl-cyclohexens dürfe Tachysterin (I) kein Maleinsäure-anhydrid addieren. Hierbei wird von Braude irrtümlich unterstellt, daß das Addukt am Dienssystem 10–7 reagiert habe. Wie wir weiter unten zeigen werden, reagiert Tachysterin höchstwahrscheinlich mit der Dien-Gruppierung 6–9.

2. Die UV-Absorption vom Tachysterin (I) sei im Vergleich zu den Modellsubstanzen unverständlichlicherweise bathochrom verschoben. Wir möchten zunächst darauf hinweisen, daß für die Modelltriene von Braude mehrere von-

¹⁾ XI. Mitteil.: H. H. Inhoffen, K. Brückner, G. F. Domagk u. H.-M. Erdmann, Chem. Ber. 88, 1415 [1955]; voranstehend.

²⁾ A. Windaus, F. v. Werder u. A. Lüttringhaus, Liebigs Ann. Chem. 499, 188 [1932].

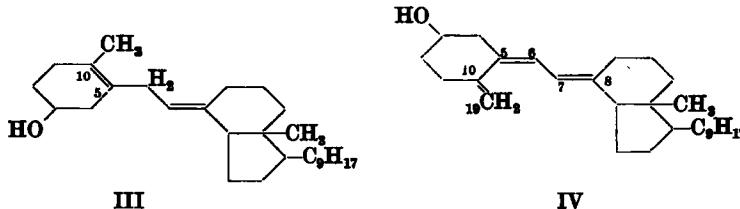
³⁾ H. H. Inhoffen, K. Brückner, R. Gründel u. G. Quinkert, Chem. Ber. 87, 1407 [1954]. ⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1955, 320.

einander abweichende Werte sowohl für λ_{\max} als auch für ϵ angegeben worden sind. Unsere Modelle, die sich von Braudes Stoffen dadurch unterscheiden, daß sie durch die Art ihrer Darstellung ein jeweils eindeutig festgelegtes *cis*- bzw. *trans*-Triensystem aufweisen, lassen hier keinen Widerspruch erkennen.

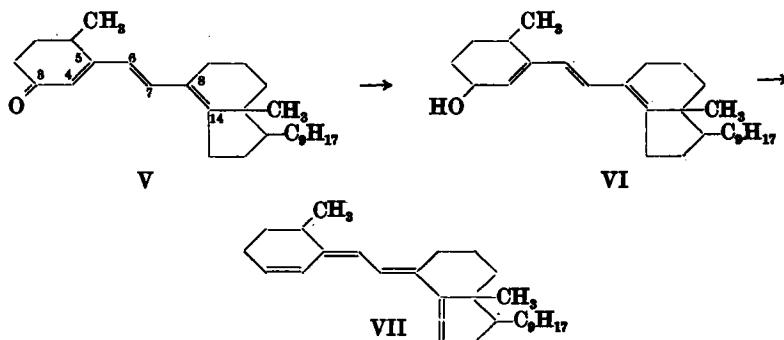
Für seine Formel II führt Braude den Vergleich mit 6-Methyl-1-vinyl-cyclohexen bezüglich einer raschen Dien-Reaktion 4–7 an, sowie ferner, daß die längerwellige UV-Absorption mit der Brückenbindung 8.14 zu erklären sei.

Zu dieser experimentell nicht belegten sowie keineswegs zwingenden Argumentation möchten wir wie folgt Stellung nehmen.

Die 10.5-Lage der Doppelbindung im Ring A des Tachysterins I scheint uns hinreichend durch den alten Göttinger Befund⁵⁾ gesichert, daß sowohl bei der Einwirkung von Natrium/Propanol auf Vitamin D₂ (IV), bei dem die Lage des Triensystems gesichert ist, als auch auf Tachysterin (I) das gleiche Dihydro-Vitamin D₂ I (III) entsteht. Hierbei hat also 1.4-Addition einmal an das Diensystem 19–6 (in IV) und zum anderen an 6–9 (in I) stattgefunden.



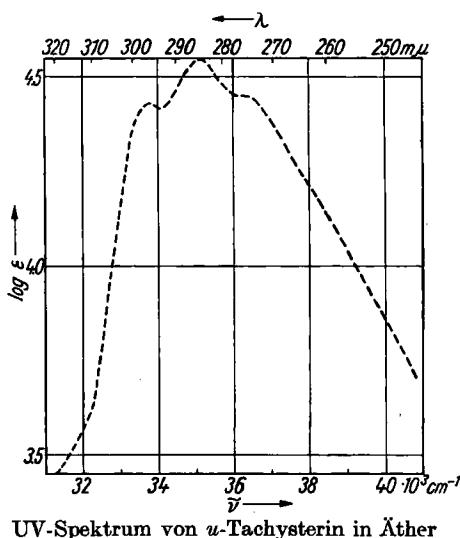
Die Identität der beiden aus I und IV entstehenden Hydrierungsprodukte sowie dessen durch Abbau weitgehend geklärte Struktur lassen kaum einen anderen Verlauf als den durch die Formeln angegebenen zu und schließen damit praktisch die von Braude angenommene 4.5-Lage der Ring-A-Doppelbindung im Tachysterin bereits aus.



⁵⁾ A. Windaus, O. Linsert, A. Lüttringhaus u. G. Weidlich, Liebigs Ann. Chem. **402**, 226 [1932]; A. Windaus, M. Deppe u. W. Wunderlich, ebenda **583**, 118 [1938]; S. v. Reichel u. M. Deppe, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **289**, 143 [1936]; A. Windaus u. C. Roosen-Runge, ebenda **260**, 181 [1939]; F. v. Werder, ebenda **260**, 119 [1939].

Indessen haben wir hierfür noch einen direkten Beweis. Bei unseren Untersuchungen konnten wir unter anderem einen Stoff beschreiben, das sogenannte *u*-Keton V, das aus *iso*-Tachysterin durch Alkoholat-Oxydation und anschließende Umlagerung gebildet wird³⁾.

Dieses *u*-Keton V enthält nun die drei Doppelbindungen des Triensystems genau in der von Braude für Tachysterin geforderten Lage. Eine Alkoholat-Reduktion müßte also zum Tachysterin-Spektrum zurückführen. Dies war jedoch nicht der Fall. Vielmehr erhielten wir einen neuen Alkohol VI, der sich durch ein Maximum der UV-Absorption bei 285 m μ auszeichnet. Wir möchten dieses 9,10-*sec*- $\Delta^{4,5,6,7,8,14,22,23}$ -Ergostatetraen-ol-(3 β) (VI) kurz als *u*-Tachysterin bezeichnen, wobei die Frage nach der sterischen Lage der OH-Gruppe offen bleibt.



UV-Spektrum von *u*-Tachysterin in Äther

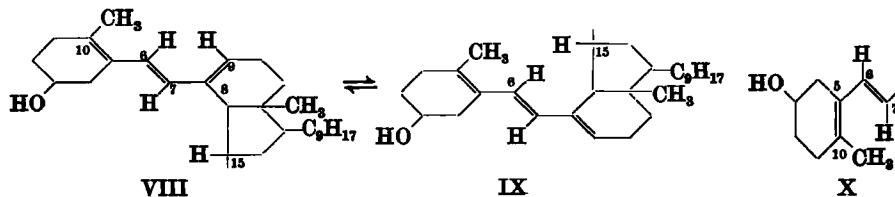
Obwohl *u*-Tachysterin (VI) genau wie Tachysterin (I) 5 Substituenten am chromophoren System aufweist, liegt das Maximum der Absorption um 4 m μ (s. d. Abbild.) bathochrom verschoben. Da keine cisoiden Diensysteme vorliegen (außer *s-cis/s-trans*; s. weiter unten), müssen wir den Schluß ziehen, daß die *u*-Verbindung sterisch etwas freier ist als Tachysterin. Unsere Kenntnisse sind jedoch noch nicht weit genug fortgeschritten, um derartig feine Unterschiede exakt vorhersehen zu können.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft des *u*-Tachysterins ist weiterhin die, daß der Alkohol nicht nur bei der Hochvakuum-Destillation, sondern auch unter mildesten Bedingungen bei Veresterungsversuchen Wasser abspaltet und hierbei in einen Kohlenwasserstoff C₂₈H₄₂ VII übergeht, der ein Maximum der Absorption bei 305 m μ aufweist. Auch dieses vom Tachysterin völlig verschiedene Verhalten schließt eindeutig Braudes Formulierung aus.

Was nun die Dien-Reaktion anbelangt, so ist für die theoretische Be- trachtung der Diels-Alderschen Reaktion bei acyclischen Dienen die Erkenntnis der Existenz energetisch verschiedener Konstellationen, die ineinander über- führbar sind, von Bedeutung. Für den Eintritt der Dien-Synthese ist es

Voraussetzung, daß das normalerweise in der *s-trans*-Form bevorzugt auftretende acyclische Dien aus einer „quasi-cyclischen“ Konstellation heraus reagieren kann. Beim Butadien unterscheiden sich die beiden Isomeren um etwa 2.3 kcal. Da die zu einer Umkehr der Stabilitäten-Reihenfolge erforderlichen Energiebeträge nur geringfügig sind, können z. B. sterische Einflüsse Bedeutung erlangen, indem die *s-trans*-Form mehr behindert ist als die *s-cis*-Anordnung.

Auch beim Tachysterin lassen sich *s-cis*/*s-trans*-Strukturen formulieren. Der 7.8 *s-cis*-Form VIII entspricht das zugehörige *s-trans*-Isomere IX.



Modellbetrachtungen zeigen, daß beim *s-trans*-Isomeren IX eine größere Behinderung zwischen den H-Atomen an C⁶ und C¹⁵ vorliegt als beim *s-cis*-Isomeren VIII zwischen den H-Atomen an C⁶ und C⁹ bzw. an C⁷ und C¹⁵. Möglicherweise kann dieser Effekt zu einer Anreicherung der *s-cis*-Form im Isomerengleichgewicht führen, indem der Energieunterschied zwischen VIII und IX sich verringert oder die Stabilitätenfolge sich sogar umkehrt. Jedenfalls scheint uns dies eine Deutung der sonst unverständlich niedrigen Extinktion des Spektrums vom Tachysterin und seiner relativ kurzweligen Lage zu sein. Ferner liefert die Annahme eines beträchtlichen Anteils der *s-cis*-Form am Isomerengleichgewicht eine plausible Erklärung für das stark ausgeprägte Reaktionsvermögen des Tachysterins bei der Umsetzung mit Philodienen.

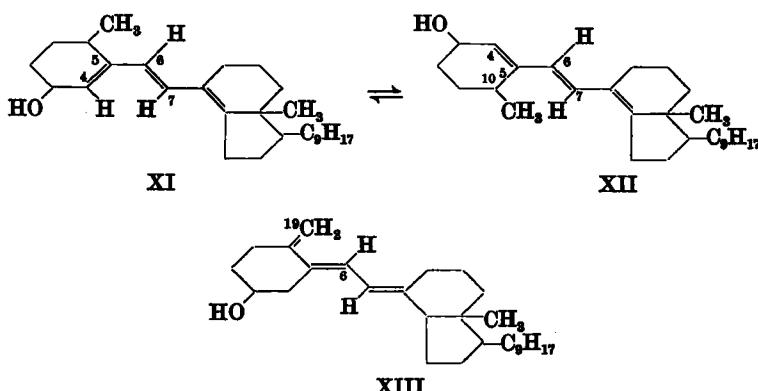
Was schließlich den Ort der eintretenden 1.4-Addition anbetrifft, so ist zunächst daran zu erinnern, daß deren Verlauf beim Tachysterin²⁾ im Gegensatz zum Vitamin D weder strukturell noch sterisch geklärt ist. Es bleibt somit zunächst grundsätzlich noch die Addition an die Doppelbindungs-C-Atome 10–7 zu berücksichtigen. Wegen der beträchtlichen sterischen Hindernis in X zwischen der Methylgruppe an C¹⁰ und dem Wasserstoffatom an C⁷ kommt jedoch beim Tachysterin eine *s-cis*/*s-trans*-Isomerie an der 5.6-Einfachbindung kaum in Betracht.

Anders dagegen bei der von Braude vorgeschlagenen Formel. Hier sollte bevorzugt *s-cis*/*s-trans*-Isomerie XI → XII an der Einfachbindung C⁵–C⁶ von Bedeutung sein und somit Dien-Addition an C⁴ und C⁷ erfolgen.

Da jedoch die Bildung des Dihydro-Vitamins D₂ I (III) aus Tachysterin (I) unter 1.4-Addition an dasjenige Diensystem erfolgt, das aus der mittleren und der im Ring C gelegenen Doppelbindung besteht, kommt diesem Teil des konjugierten Triensystems offenbar größere Reaktionsfähigkeit zu als der C¹⁰–C⁷-Dien-Anordnung, so daß auch die Addition eines Philodiens an das rechte

Dienstsystem, d. h. an C⁶ und C⁹ erfolgen sollte. Wir sehen auch hierin eine unabhängige Bestätigung für die Konstitution I.

Was nun letztlich Braudes Bemerkungen über Vitamin D₂ anbetrifft, so sind wir durch unser neues 5,6-trans-Vitamin D₂ (XIII) in die Lage versetzt, hier gleichfalls weitere Klärung zu schaffen.



Wir sind der Meinung, daß für die kurzwellig liegende UV-Absorption schwacher Intensität des Vitamins D sowohl sterische Hinderung als auch die cisoide 19-6-Dien-Gruppierung verantwortlich zu machen sind, und nicht nur das letztere, wie Braude annimmt. Das von uns soeben bekanntgegebene, aus unserem C₂₇-Keton durch Wittig-Reaktion dargestellte 5,6-*trans*-Vitamin D XIII⁶) weist nämlich bemerkenswerterweise eine gegenüber Vitamin D um 6 m μ bathochrom verschobene UV-Absorption bei 271 m μ auf. Gleichwohl wir auch in der *trans*-Vitamin D-Verbindung das cisoide, den Gesamtchromophor verkürzende 19-6-Diensystem vorliegen haben, ist eine sterische Entspannung im Spektrum sichtbar geworden.

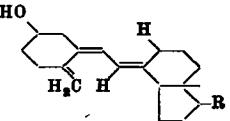
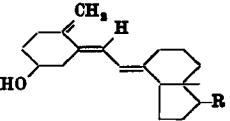
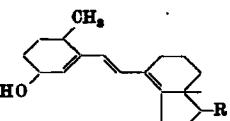
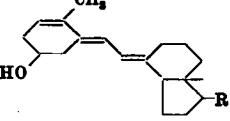
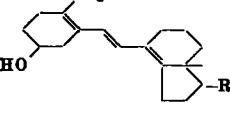
Wenn Braude lediglich auf Grund der Crowfootschen Messung⁷⁾ behauptet, daß Vitamin D₂ ausschließlich in der *s-trans*-Form vorliegt, so möchten wir dagegen annehmen, daß man es auch hier mit einem Gleichgewichtszustand zwischen beiden Formen zu tun hat. Übrigens läßt sich am Modell auch bei der *s-trans*-Form eine beträchtliche Ablenkung aus dem planaren Zustand erkennen, so daß wir hieraus im Zusammenhang mit dem vorstehend Gesagten nicht nur die niedrige Extinktion sondern auch die hypsochrom verschobene UV-Absorption des Vitamins D als erklärt ansprechen möchten.

Zusammenstellung aller bisher bekannten 9,10-*sec*-Triene der Vitamin-D-Reihe (in der Reihenfolge der längerwelligen UV-Absorptionen und somit zunehmender „Entspannung“) (s. S. 1429).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie sowie
der Firma E. Merck, Darmstadt, sage ich meinen aufrichtigen Dank für die großzügige
Unterstützung unserer Arbeiten. H. H. I.

⁶⁾ H. H. Inhoffen, J. Kath u. K. Brückner, Angew. Chem. 67, 276 [1955].

⁷⁾ D. Crowfoot u. J. D. Dunitz, Nature [London] **162**, 608 [1948].

	Hauptmaximum der UV-Absorption m μ	ϵ
	262 (?) 262	9000
Vitamin D ¹⁰⁾ 19.10-5.6-,,cis"-7.8-Trien	265	18300
	271	18620 ¹²⁾
Tachysterin ²⁾ 10.5-6.7-trans-8.9-Trien	281	24600
	285	30700 ¹²⁾
	287	44100
	290	41800

Beschreibung der Versuche

Alle Versuche wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Die UV-Spektren wurden in Photometern von Beckman und Unicam, die IR-Spektren im Spektrographen von Leitz gemessen.

*) Nach neueren Ergebnissen sprechen wir das Pyrotachysterin als identisch mit iso-Vitamin D an.

⁸⁾ A. Windaus u. E. Auhagen, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **196**, 108 [1931].

⁹⁾ L. Velluz, A. Petit, G. Michel u. G. Rousseau, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **226**, 1287 [1948]; L. Velluz u. G. Amiard, ebenda, **228**, 692, 853, 1037 [1949]; L. Velluz, G. Amiard u. A. Petit, Bull. Soc. chim. France **1948**, 1115; **1949**, 501.

¹⁰⁾ A. Windaus, O. Linsert, A. Lüttringhaus u. G. Weidlich, Liebigs Ann. Chem. **492**, 226 [1932].

¹¹⁾ H. H. Inhoffen, K. Brückner u. G. Gründel, Chem. Ber. **87**, 1 [1954].

¹²⁾ „trans“-Vitamin D und *u*-Tachysterin liegen als Öle vor; es ist daher zu erwarten, daß sich die Extinktionen noch erhöhen.

Oxalsäurespaltung des *iso*-Tachysterinketon-semicarbazons zu V: 3.683 g Semicarbazon³) wurden in 105 ccm Eisessig gelöst und mit 9.212 g krist. Oxalsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend nach Eingießen in Wasser wie üblich aufgearbeitet; Rohausb. 2.132 g (66.3% d. Th.). Das Rohprodukt wurde chromatographiert:

Fraktion	Menge	ϵ bei 324 m μ	Nebenmaxima
Petroläther	881 mg	22200	390 m μ
Benzol	578 mg (V)	31500	—
Äther	111 mg	10370	290, 302 m μ

Die Petrolätherfraktion wurde einer Feinchromatographie an reichlich Aluminiumoxyd unterworfen, das durch längeres Erhitzen im Ölumpenvak. auf 100° luftfrei gemacht und unter Stickstoff abgekühlt worden war. Dabei ergab sich folgendes Chromatogramm:

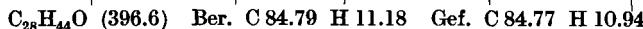
Fraktion	Menge	ϵ bei 324 m μ	ϵ bei 390 m μ
Petroläther/Benzol 4:1 ...	98 mg	—	19200
"	86 mg	16900	13550
"	18 mg	24200	8540
"	12 mg	24200	7580
Benzol	489 mg (V)	27200	—

Die Benzolfraktionen beider Chromatographien ergaben eine Reinausbeute von 1067 mg (33.2% d. Th.).

Reduktion des *u*-Ketons V zu *u*-Tachysterin (VI): Eine Aufschämmung von 410 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ccm absol. Äther wurde auf -45° abgekühlt. Dann wurde eine äther. Lösung von 1024 mg gereinigtem *u*-Keton unter Röhren zuge tropft. Bei Ende des Zutropfens betrug die Temperatur -25°. Es wurde 1 Stde. gerührt, wobei allmähliche Erwärmung auf +5° eintrat. Dann wurde wieder auf -30° gekühlt und tropfenweise mit gesätt. Ammoniumchloridlösung zersetzt. Anschließend wurde mit Äther aufgearbeitet und 877 mg (85.6% d.Th.) eines sehr zähen, gelben Öls erhalten, das in Äther wie folgt absorbierte: $\lambda_{\text{max}} = 275/277 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 28150$ (Haltepunkt); $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 35300$; $\lambda_{\text{max}} = 296 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 26550$.

Das Rohprodukt wurde chromatographiert:

Fraktion	Menge	Stoff	Maxima	Extinktion	Bemerkung
Benzol	55 mg	braunes Glas	325 m μ	12400	
Benzol/Methylen-chlorid 10:1 ...	16 mg	"	325 m μ	12400	
"	16 mg	gelbes Öl	285 m μ	13500	
"	85 mg	"	325 m μ	15200	
"	85 mg	"	285 m μ	22200	
"	85 mg	"	296/297 m μ	17800	Haltepunkt
"	85 mg	"	325 m μ	7600	
Benzol/Methylen-chlorid 1:1	245 mg VI	"	275/276 m μ	28200	Haltepunkt
			285 m μ	35500	
			296 m μ	26800	
Methylenchlorid ..	287 mg VI	"	275 m μ	26500	
			285 m μ	33300	
			296 m μ	25000	
Äther	8 mg	gelbes Glas	285 m μ	17500	



Destillation des *u*-Tachysterins: 150 mg *u*-Tachysterin wurden bei 10^{-3} Torr destilliert. Bei $193\text{--}210^\circ$ ging ein schwach gelbliches Öl über, das in Methanol unlöslich war und in Äther wie folgt absorbierte: $\lambda_{\max} 305 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 26200$. Ausb. 134 mg (94%).

Das Rohprodukt wurde in Petroläther über reichlich Aluminiumoxyd filtriert. Dabei wurden 57 mg (39.7%) des gereinigten Kohlenwasserstoffs als fast farbloses, viscoses Öl erhalten, VII. Absorption in Äther: $\lambda_{\max} = 305 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 30700$.

Versuche zur Veresterung des *u*-Tachysterins mit 3,5-Dinitro-4-methylbenzoylchlorid: 1. 230 mg *u*-Tachysterin wurden in 2.3 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 230 mg Säurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, dann in währ. Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Benzol und Wasser aufgearbeitet. Die getrocknete Benzol-Lösung wurde eingengt und über etwas Aluminiumoxyd filtriert. Dabei wurden 187 mg (85.2%) eines gelbbraunen Öls erhalten. Spektrum in Äther: $\lambda_{\max} 302 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 23300$, VII. Versuche, das Produkt aus Aceton/Methanol zur Kristallisation zu bringen, scheiterten.

Das Öl wurde mit 15 ccm 3-proz. methanol. Kalilauge 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. auf die Hälfte eingengt und mit Äther und Wasser aufgearbeitet. Dabei wurden 66 mg eines fast farblosen Öls erhalten, das in Äther wie folgt absorbierte: $\lambda_{\max} 304 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 21300$.

Bei der nachfolgenden Chromatographie wurde der Stoff durch Petroläther eluiert. Spektrum in Äther: $\lambda_{\max} 303 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 23400$.

2. 287 mg *u*-Tachysterin wurden mit einer Lösung von 298 mg Säurechlorid in 2.9 ccm absol. Pyridin versetzt und $2\frac{1}{2}$ Stdn. stehengelassen. Dann wurde mit Petroläther aufgearbeitet. Die Chromatographie des Rohproduktes ergab weder Kohlenwasserstoff noch Ester. Methylenechlorid eluierte 132 mg Ausgangsprodukt ($\epsilon = 30100$).

3. 132 mg *u*-Tachysterin wurden mit einer Lösung von 150 mg Säurechlorid in 1.5 ccm absol. Pyridin 24 Stdn. stehengelassen. Dann wurde in Hydrogencarbonatlösung gegossen und mit Äther aufgearbeitet. Dabei erhielt man 92 mg Rohprodukt, das chromatographiert wurde. Dabei eluierte Petroläther 44 mg (35.5%) des Kohlenwasserstoffs. Ester wurde nicht erhalten.

Versuch zur Darstellung eines Phenylurethans aus *u*-Tachysterin (VI): 182 mg *u*-Tachysterin wurden in 2.34 ccm Benzol gelöst und nach Zusatz von 0.321 ccm Phenylisocyanat 4 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden das Benzol und das überschüss. Phenylisocyanat i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde mit Petroläther aufgenommen. Dabei blieb ein Teil gelblicher Nadeln ungelöst, die abfiltriert wurden und sich als Diphenylharnstoff erwiesen (57 mg). Das Filtrat ergab 173 mg (99.4%) eines goldgelben, viscosen Öls, das in Äther wie folgt absorbierte: $\lambda_{\max} 304 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 22300$ (VII).