

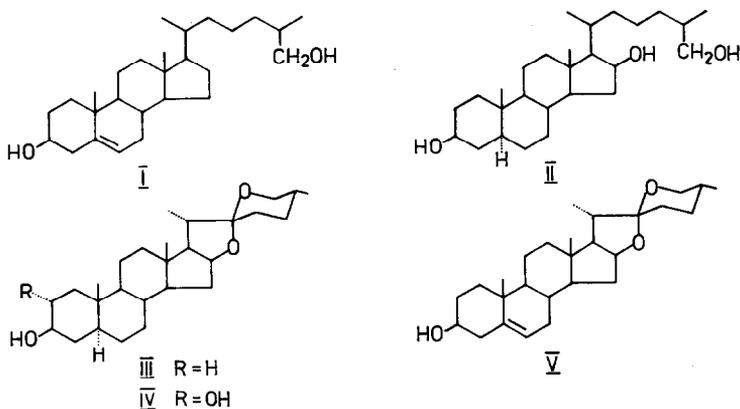
SYNTHESE VON (25S)-16 $\beta$ ,26-DIHYDROXYCHOLESTEROL UND  
(25S)-16 $\beta$ ,26-DIHYDROXY-5 -CHOLESTANOL

R.Tschesche , Y.Saito, A.Töpfer

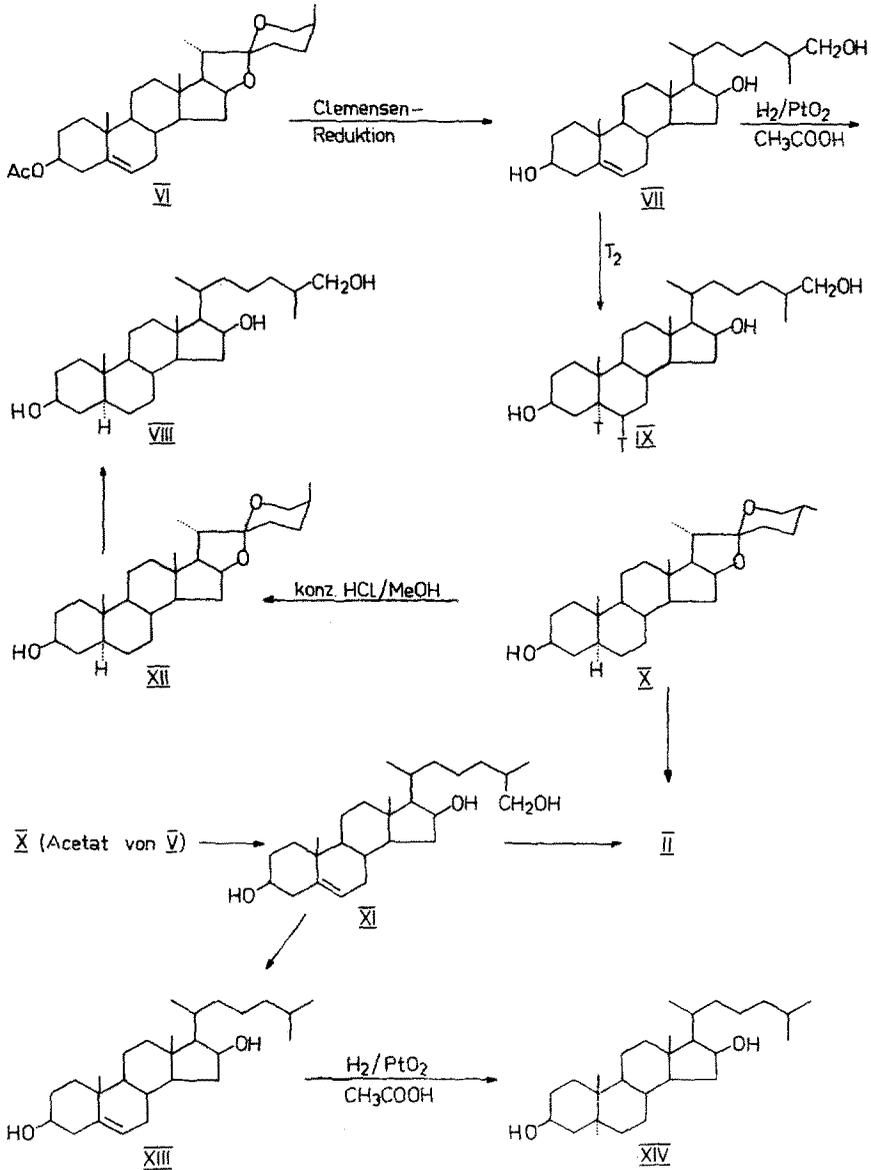
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, B.R.D.

(Received in Germany 25 January 1974; received in UK for publication 11 February 1974)

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zur Biogenese der Spirostanole bzw. ihrer Vorläufer, der Furostanole, war die Herstellung von Steroidderivaten wünschenswert, die an C-25 eine S-Konfiguration besitzen. Bisher waren nur solche mit R-Konfiguration in Pflanzenversuchen angeboten worden; so haben Bennet<sup>1)</sup> et al. mit (25R)-26-Hydroxycholesterol (I) Erfolge bei *Dioscorea purp.* erzielt, und Tschesche<sup>2)</sup> und Mitarbeiter konnten (25R)-16 $\beta$ ,26-Dihydroxycholestanol (II) erfolgreich an *Digitalis lanata* applizieren, während bei *Solanum lycopersicum* kein Einbau in Tomatidin zu beobachten war. Da in Pflanzen neben den (25R)-Spirostanolen (III, IV, V) auch die Neo-Verbindungen mit 25S-Konfiguration vorkommen und es bisher noch nicht geklärt ist, ob die Chiralität bei der C-26-Hydroxylierung sofort festgelegt wird und folglich eine entsprechende (25S)-Verbindung als Precursor für Tomatidin und Neotigogenin dienen kann, haben wir die Synthese derartiger möglicher Vorstufen in Angriff genommen.



Die Herstellung von (25S)-16 $\beta$ ,26-Dihydroxycholesterol (VII) und (25S)-16 $\beta$ ,26-Dihydroxycholestanol (VIII) sowie deren Strukturaufklärung wurden nach Schema I durchgeführt.



Schema I

Als Ausgangssubstanz diente Diosgenin (V), das man, um eine Dehydratisierung an C-3 weitgehend zu unterdrücken, in Methanol mit  $\text{HCl}^{3)}$  zu Yamogenin (VI) in etwa 10%iger Ausbeute epimerisieren kann. Dessen Abtrennung gelang sowohl durch Umkristallisieren als auch durch Chromatografieren der entsprechenden Acetate. Das erhaltene Yamogeninacetat wurde mit authentischem Material (Merck) verglichen, der Schmelzpunkt ergab keine Depression. Dagegen wurde beim Mischschmelzpunkt mit Diosgeninacetat eine deutliche Depression beobachtet.

Beide Acetate sind dünn-schichtchromatografisch sehr gut zu unterscheiden (Kieselgel Woelm, System:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Aceton, 33 : 1).

Die Clemensen Reduktion<sup>4)</sup> von VI ergab Tetrahydro-yamogenin ((25S)-16 $\beta$ ,26-Dihydroxycholesterol) (VII) mit ca. 40% Ausbeute (Schmp. 179-180°,  $\frac{28,5^\circ}{D} = -13,63^\circ$  (c,1.28 in Methanol),  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$  (418.67), Ber. C, 77.46, H, 11.08, Gef. C, 77.30, H, 11.05%).

Aus VII wurde Tetrahydro-neotigogenin ((25S)-16 $\beta$ ,26-Dihydroxycholestanol) (VIII) durch katalytische Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  als Katalysator in Essigsäure mit ca. 80% Ausbeute hergestellt (Schmp. 184-185°,  $\frac{20^\circ}{D} = +31,05^\circ$  (c,1.05 in Methanol),  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_3$  (420.68), Ber. C, 77.09, H, 11.50, Gef. C, 76.91, H, 11.47%).

Die chemische Struktur, besonders die Konfiguration an C-25 von VII und VIII, wurde folgendermaßen gesichert. Die Mischprobe von VII und XI<sup>5)</sup>, VIII und II zeigte keine Schmelzpunkterniedrigung, doch betrug der Unterschied im molaren Drehwert<sup>+</sup>) zwischen VII ( $M_D - 57^\circ$ ) und 16 $\beta$ -Hydroxycholesterol<sup>5)</sup> (XIII) ( $M_D - 42^\circ$ )  $-15^\circ$ , zwischen XI ( $M_D - 21^\circ$ ) und XIII ( $M_D - 42^\circ$ )  $+21^\circ$ , zwischen VIII ( $M_D + 130^\circ$ ) und 16 $\beta$ -Hydroxycholestanol (XIV) ( $M_D + 157^\circ$ )  $-27^\circ$  und zwischen II ( $M_D + 173^\circ$ ) und XIV ( $M_D + 157^\circ$ )  $+16^\circ$ .

VIII ließ sich auch durch Clemensen Reduktion von Neotigogenin (XII) und II durch das gleiche Verfahren aus Tigogenin (III) erhalten, wobei VIII mit VIII aus XII und II mit II aus III übereinstimmte.

Diese Feststellungen beweisen, daß VII und VIII S-Konfiguration an C-25 besitzen.

<sup>+</sup>) Die Drehwerte wurden jeweils in Methanol aufgenommen.

Durch katalytische Hydrierung von VII mit Pd/C in Äthanol mit  $^3\text{H}_2$  ist nunmehr radioaktives (25S)-5,6- $^3\text{H}_2$ -16 $\beta$ ,26-Dihydroxycholestanol (IX) erhältlich.

Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium (Y.Saito) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

- 
- 1) R.D. Bennet, E. Heftmann and R.A. Jolly, *Phytochemistry*, 9, 349 (1970)
  - 2) R. Tschesche und R. Fritz, *Z. Naturforsch.*, 25b, 590 (1970)
  - 3) M.E. Wall, S. Serota und L.P. Witnauer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 3086 (1955)
  - 4) R.E. Marker and E. Rohrman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 61, 846 (1939)
  - 5) I. Scheer, M.J. Thompson and E. Mosettig, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 4733 (1956)