

SYNTHESE VON 3-DESOXY-3-AMINO-VITAMIN D₃ UND 3-DESOXY-3-EPIAMINO-VITAMIN D₃ UND D₂

HANS LOIBNER und ERICH ZBIRAL*
Institut für Organische Chemie der Universität, Wien

(Received in Germany 31 May 1977; Received in the UK for publication 20 September 1977)

Zusammenfassung—Vitamin D₂ und D₃ werden mit Triphenylphosphan-Azodicarbonsäurediäthylester-HN₃ unter Inversion der Konfiguration an C-3 in die epimeren Azidverbindungen 1 und 3 übergeführt. Diese werden mit LiAlH₄ zu 3-Desoxy-3-epiamino-Vitamin D₂ und D₃ 2 und 4 reduziert, welche nach Acetylierung als Acetamide 2a und 4a charakterisiert werden. Weiters wird aus Vitamin D₃ mittels Triphenylphosphan-Azodicarbonsäurediäthylester-*p*-Nitrobenzoesäure Epivitamin D₃-*p*-nitrobenzoat 5 hergestellt, welches nach Verseifung Epivitamin D₃ 5a liefert. Dieses wird nach derselben Methode wie oben in 3-Desoxy-3-amino-Vitamin D₃ 7 reduziert, welches als Acetamin 7a charakterisiert wird.

Abstract—Vitamin D₂ and D₃ are transformed with triphenylphosphane-diethylazodicarboxylate-HN₃ into the epimeric azidoderivatives 1 and 3 with inversion of the configuration at C-3. Reduction with LiAlH₄ yields 3-desoxy-3-epiamino-vitamin D₂ and D₃ 2 and 4, which are characterized as their acetamides 2a and 4a. Furthermore epivitamin D₃-*p*-nitrobenzoate 5 is produced by reaction of vitamin D₃ with triphenylphosphane-diethylazodicarboxylate-*p*-nitrobenzoic acid, which yields epivitamin D₃ 5a after saponification. Utilizing the same method as above leads with epivitamin D₃ to 5a 3-desoxy-3-azidovitamin D₃ 6, which is reduced to 3-desoxy-3-amino-vitamin D₃ 7 by LiAlH₄ and characterized as its acetamide 7a.

Die Entdeckung des eigentlichen Wirkungsprinzips von Vitamin D₃, des 1 α ,25-Dihydroxy-vitamins D₃,¹ das aus ersterem durch Hydroxylierung in Leber und Niere entsteht, löste nicht nur intensive Anstrengungen zur Synthese dieser biochemisch interessanten Verbindung aus,² sondern veranlasste auch mehrere Arbeitskreise, verschiedenartigste Strukturabwandlungen an diesem Steroidvitamin durchzuführen. Bei allen diesen Synthesen stand als strategische Ausgangsposition immer ein intaktes Steroidgerüst zur Verfügung. Erst nach Ausführung der gewünschten chemischen Veränderungen wurde jeweils im Abschlusschritt das Vitamin D-Gerüst durch Photolyse und Isomerisierung aufgebaut. Ein Beispiel, die Präparation von Epi-vitamin D₃, sei stellvertretend für diese Strategie angeführt:³ 7-Dehydrocholesterin $\rightarrow$ 7-Dehydrocholesterin - 4-phenyl - 1,2,4-triazolin - 3,5-dion - Addukt $\xrightarrow{\text{Iones Oxid}}$ Cholesta - 5,7-dien - 3-on - 4-phenyl - 1,2,4-triazolin - 3,5-dion - Addukt $\xrightarrow{\text{NaBH}_4}$ Cholesta - 5,7-dien - 3 α -ol - 4-phenyl - 1,2,4-triazolin - 3,5-dion - Addukt $\xrightarrow{\text{LiAlH}_4}$ Cholesta - 5,7-dien - 3 α -ol $\xrightarrow{\text{hv}}$ epi-Prävitamin D₃ $\xrightarrow{\Delta}$ epi-Vitamin D₃.

Chemische Reaktionen an der Vitamin D-Struktur selbst wurden bisher kaum durchgeführt, möglicherweise deshalb, weil man eine solche Vorgangsweise wegen der vorliegenden Trienstruktur als zu risikoreich empfand. Erst in jünster Zeit wurde mit Hilfe des Prinzips der invertierenden Veresterung mittels Triphenylphosphan-Azodicarbon-säureester - *p*-Nitrobenzoesäure Vitamin D₃ direkt in das *p*-Nitrobenzoat der Epiform umgewandelt.^{4,5c} (Bezüglich der stereochemischen Eindeutigkeit dieses Prozesses finden sich noch weiter unten entsprechende Erörterungen).

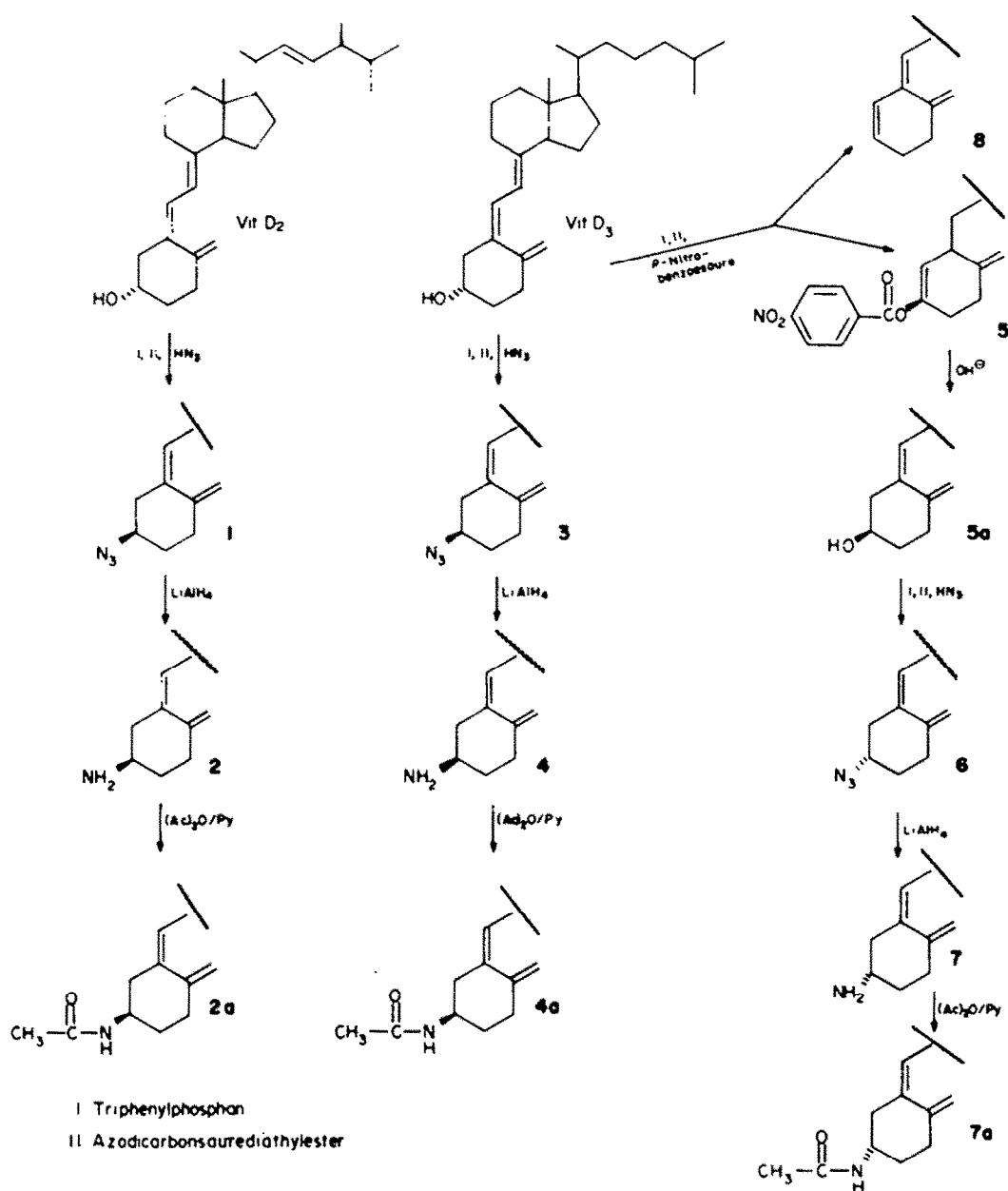
Die in praktisch allen Fällen beobachtbare Gültigkeit⁶ des Prinzips der invertierenden Substitution mit Hilfe

eines Systems von Triphenylphosphan-Azodicarbon-säureester-HX an verschiedenartigsten Hydroxylverbindungen legten es nahe, dieses Reaktionsprinzip auf Vitamin D₂- und D₃ selbst im Hinblick auf die Gewinnung ihrer Aminanalogen via entsprechende Azidvorstufen^{7c} zu übertragen. Die einzelnen Details der Realisation dieses Konzeptes sind dem nachstehenden Schema zu entnehmen.

Der invertierende Einbau einer Azidgruppe mittels Triphenylphosphan - Azodicarbonsäureester - HN₃,^{7c} gelingt ohne jede Schwierigkeit sowohl bei Vitamin D₂ als auch bei Vitamin D₃. Diese 3-Desoxy-3-azido-Vitamin-D-derivate - 1 und 3 lassen sich mit LiAlH₄ in Äther komplikationslos zu den Aminen 2 und 4 reduzieren, ohne dass die Trienstruktur dabei in Mitleidenschaft gezogen wird.

Dass die Hydroxylfunktion am C-3 des Vitamin D möglicherweise für dessen Wirkung gar nicht so bedeutend ist, folgt aus der Tatsache, dass sowohl das 3-Desoxy-Vitamin D₂⁸ als auch das 3-Desoxy-3-Fluoro-Vitamin D₃⁹ antirachitische Eigenschaften aufweisen. Auch an den hier beschriebenen Amino bzw. Acetaminoverbindungen konnten übrigens ebenso dem Vitamin D vergleichbare antirachitische Wirkungen festgestellt werden.⁹ Der Aminfunktion könnte hier jedoch wegen ihrer basischen Funktion und der Möglichkeit der Salzbildung sicher eine weitaus differenziertere Wechselwirkung mit Rezeptorproteinen als der Hydroxylgruppe zugeschrieben werden. Nicht ausser Acht zu lassen sind dabei natürlich auch die vielfältigen Derivatisierungsmöglichkeiten an einer derartigen Gruppierung.

Von Interesse war für uns natürlich auch die Herstellung des Aminanalogs von Vitamin D₃ mit der gleichen Konfiguration am C₃, also mit einer β -ständigen Aminogruppe. Dazu ist eine zweimalige Inversion notwendig. Im ersten Schritt wird Vitamin D₃, wie schon erwähnt,^{4,5c} in das Epivitamin D₃ 5a übergeführt. Dieses



wird nun neuerlich unter invertierender Substitution durch Azid zum 3-Desoxy-3-azido-Vitamin D₃ 6 und schliesslich ebenso mit LiAlH₄ in die Aminoverbindung 7 umgewandelt.

Die einwandfreie spektroskopische Diagnostizierung der stereochemischen Situation am C-3 des Epivitamin D₃, also die Aussage über einen einheitlich abgelaufenen invertierenden Prozessmittels Triphenylphosphan - Azodicarbonsäureester - *p*-Nitrobenzoesäure, bereitet erwartungsgemäss mehr Schwierigkeiten als dies etwa bei der entsprechenden Photolysevorstufe mit intaktem Steroidgerüst der Fall wäre. Im Vitamin D kann der Ring A verschiedene Konfigurationen einnehmen und das H-NMR-Signal des Protons am C-3 ist daher für die beiden Isomeren fast gleich. Es erscheint immer als Septett, die Kopplungskonstante ist bei Vitamin D₃ 3,8 Hz und beim Epivitamin D₃ 4,1 Hz. Mazur postuliert für den von ihm dargestellten *p*-Nitrobenzoesäureester von Epivitamin

D₃ aufgrund von Drehwerten und NMR-Messungen mit Verschiebungsreagentien nur eine 89%-ige Inversionsrate. Sein Drehwert stimmt allerdings nicht mit dem in lit.^{3c} angegebenen überein. Mazur³ gibt ein $[\alpha]_D = -44^\circ$ für das "reine" Epivitamin D₃-*p*-nitrobenzoat an, der in lit.^{3c} aufgeführte Wert lag bei -57° . Der in lit.³ angeführte Drehwert für Epivitamin D₃ (-5.4° bei 26°) deckt sich allerdings nicht ganz mit dem bei anderen Temperatur und Konzentration gemessenen Wert für 5a: hier wurden $+7.5^\circ$ bei 20° gefunden.

Eine Klärung der Inversionsrate liess sich von einer genauen ¹³C-NMR-Analyse erwarten. Tatsächlich weisen sich die beiden C-3-Atome von Vitamin D₃ und Epivitamin D₃ (5a) durch eine unterschiedliche, wenn auch ähnliche chemische Verschiebung aus (C-3 von Vitamin D₃ 69.004 ppm, C-3 von Epivitamin D₃ (5a) 69.629 ppm, TMS = Oppm). Bei Mischung der beiden Epimeren sind beide Signale der C-3-Atome deutlich aufgelöst zu

erkennen. Da im Spektrum von Epivitamin D₃ (5a) nirgends ein Satellit sichtbar ist, der einem Signal von Vitamin D₃ entsprechen würde, kann man auf Grund des Signal-Rauschverhältnisses die Aussage treffen, dass das Epivitamin D₃ sicher zu mindestens 95% isomerenfrei ist.

Die eben dargelegte stereochemische Analyse für das epi-Vitamin D₃ lässt auch keine Zweifel mehr über die einheitliche stereochemische Situation bei den diversen Azid- und Aminderivaten der D-Vitamine aufkommen.

Bei 3-Desoxy-3-epiacetamino-Vitamin D₃ 4a und bei 3-Desoxy-3-acetamino-Vitamin D₃ 7a sind die ¹H-NMR-Spektren zwar ähnlich, aber nicht identisch (siehe auch exp. Teil). Deutlich zu erkennen sind die verschiedenen Kopplungskonstanten der Protonen am C-3: Diese erscheinen in beiden Fällen als Nonett (Septett dublettiert mit ca. 8 Hz durch das benachbarte NH); die Kopplungskonstante bei 4a ist 4 Hz, bei 7a 3.7 Hz. Die Erkennbarkeit dieser feinen Unterschiede spricht für isomerenfreie Verbindungen.

Während bei der Darstellung der Azidverbindungen 4a und 7a nur in untergeordnetem Ausmass eine Eliminierung auftritt (ca. 10%), tritt der Kohlenwasserstoff 8 als Folge einer Eliminierung bei der Veresterungsaktion mit *p*-Nitrobenzoesäure oder auch mit Benzoesäure als Hauptreaktionsprodukt auf (ca. 70%). Die im Schema angegebene Struktur lässt sich aus dem ¹H-NMR-Spektrum ableiten. (Siehe exp. Teil).

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofflerapparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer Infracord 237 in Methylenechlorid (Angaben in cm⁻¹), die der ¹H-NMR-Spektren mit einem Varian EM-360 bzw. mit einem Varian XL-100 Spektrometer in Deuteriochloroform. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan. (¹H-NMR-Spektren werden in der Folge mit NMR bezeichnet). Die ¹³C-NMR-Spektren wurden auf einem Varian XL-100 Spektrometer aufgenommen. Chemische Verschiebungen (δ) werden in ppm, Kopplungskonstanten (J) in Hz angegeben; s, Singlett; d, Dublett; t, Triplett; m, Multiplett. Optische Drehungen wurden mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 141 gemessen. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 der Fa. Merck verwendet. Die Sichtbarmachung von Substanzflecken erfolgte, wenn möglich, durch UV-Licht, ansonsten durch Besprühen mit 2 Ce(NO₃)₃-Lösung in 2N-H₂SO₄ und anschliessendes Verkohlen auf einer Heizplatte. Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 (Korngrösse 0.063–0.200 mm) der Fa. Merck durchgeführt. Käufliches Triphenylphosphan wurde einmal aus Athanol umkristallisiert und bei 50°C/0.1 Torr getrocknet.

Azodicarbonsäurediäthylester wurde nach "Organic Synthesis" (Vol. 4, p. 411 Wiley, New York 1963) hergestellt. Die benzolische HN₃-Lösung wurde nach "Organic Reactions" (Vol. 3, p. 327 Wiley, New York 1955) hergestellt. Alle Umsetzungen wurden mit abs. Lösungsmitteln unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Abdestillieren von Lösungsmitteln erfolgte im Rotationsverdampfer (RV.). Alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre und Lichtschutz durchgeführt.

3-Desoxy-3-epiazido-Vitamin D₃ (3)

1 mmol Vitamin D₃ und 1.1 mmol Triphenylphosphan werden in 5 ml abs. Benzol gelöst und 1.1 mmol der benzolischen HN₃-Lösung zugegeben. Anschliessend werden 1.1 mmol Azodicarbonsäurediäthylester unter Rühren bei Raumtemp. zugefügt. Nach 10 Min. ist die Reaktion beendet. DC: R_f 0.45; Eliminierungsprodukt 8, ca. 10% (Beschreibung siehe später); R_f 0.21: 3 (Petroläther). Filtration über 10 g Kieselgel mit Petroläther, bis 8 ausgewaschen ist, anschliessend wird 3 mit Benzol eluiert. Ausbeute 75%. Das Azid (farbloses Öl) zersetzt sich auch

bei einer Aufbewahrung unter Argon bei -15° innerhalb von wenigen Tagen. Daher wurde es nach einer NMR-Aufnahme sofort zum entsprechenden Amin reduziert (siehe unten). NMR (60 MHz): 0.53 (s, H-C(18), 3H), 3.50 (Septett, J = 4.3, H-C(3), 1H), 4.86 (d, J = 2.4, H-C(19)E, 1H) und 5.07 (d, J = 1.8, H-C(19)Z, 1H), zusammen Signal von AB-Typ; 5.93 (d, J = 11, H-C(7), 1H) und 6.27 (d, J = 11, H-C(6), 1H), zusammen Signal von AB-Typ.

3-Desoxy-3-epiamino-Vitamin D₃ (4)

2 mmol Lithiumaluminiumhydrid werden in 5 ml abs. Äther suspendiert und 340 mg 3, in 2 ml Äther zugetropft. Nach 10 Min. wird vorsichtig soviel H₂O zugegeben, dass das Lithiumaluminiumhydrid gerade zerstört ist. Nach Abnutschen des Niederschlages wird die Ätherphase mit H₂O neutralgewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert (RV). Der Rückstand ist ein fast farbloses Öl. Ausbeute nahezu quantitativ. NMR (60 MHz): 0.57 (s, H-C(18), 3H), 4.83 (d, J = 2.4, H-C(19)E, 1H) und 5.05 (d, J = 1.8, H-C(19)Z, 1H), zusammen Signal vom AB-Typ; 5.97 (d, J = 11.5, H-C(7), 1H) und 6.27 (d, J = 12, H-C(6), 1H), zusammen Signal vom AB-Typ.

3-Desoxy-3-epiacetamino-Vitamin D₃ (4a)

250 mg 4 werden in 1 ml abs. Pyridin gelöst und mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 1 h wird das Pyridin/Acetanhydrid bei 0.1 Torr/25° entfernt und der Rückstand mit Äther/Essigester 1:1 über 10 g Kieselgel filtriert. Ausbeute nahezu quantitativ. Man erhält 4a als Festkörper mit kristallartiger Struktur. Bei Umkristallisation aus Petroläther (Kp. 40°) entsteht ein gallertiger Niederschlag mit unbefriedigendem Schmelzpunkt (94–127°), die sonstigen Daten sprechen aber für eine Reinsubstanz. DC: 0.34 (Benzol/Aceton 3:1). [α]_D²⁰ = 35.7° (C = 0.49, CHCl₃); IR: 3420, 3290, 1660, 1510 (Amid); NMR (100 MHz): 0.58 (s, H-C(18), 3H), 1.99 (s, Amid-CH₃), 4.05 (Nonett = Septett, J = 4, dublettiert mit J = 8 vom benachbarten NH, H-C(3), 1H), 4.84 (d, J = 2.4, H-C(19)E, 1H) und 5.06 (d, J = 1.8, H-C(19)Z, 1H), zusammen Signal vom AB-Typ; 5.62 (d, J = 8, NH, 1H); 6.02 (d, J = 11, H-C(7), 1H) und 6.26 (d, J = 11, H-C(6), 1H), zusammen Signal vom AB-Typ. C₂₀H₂₇NO (425.67) Ber. C, 81.82; H, 11.13; N, 3.29. Gef. C, 81.30; H, 10.98; N, 3.26%.

Epi-Vitamin D₃-*p*-nitrobenzoat (5)

15 mmol Vitamin D₃ und 16 mmol Triphenylphosphan werden in 75 ml abs. Benzol gelöst und 16 mmol *p*-Nitrobenzoesäure, gelöst in 20 ml abs. THF, zugegeben. Anschliessend werden 16 mmol Azodicarbonsäurediäthylester, gelöst in 10 ml abs. Benzol, bei Raumtemp. und unter Rühren zugetropft. Nach 14-stündigem Stehen bei RT erfolgt die Aufarbeitung. DC: (Benzol): 0.54: 5, 0.71: Eliminationsprodukt 8 (Beschreibung nachstehend). Die Lösungsmittel werden im RV. abgezogen, der Rückstand in wenig Petroläther digeriert und über 100 g Kieselgel mit Petroläther filtriert, bis 8 ausgewaschen ist. Anschliessend wird 5 mit Benzol eluiert. Man erhält ca. 70% 8 und 23% 5. Daten von 5: [α]_D²⁰ = -57.4° (C = 0.645, CHCl₃). Smp: 111–116°C. Vitamin D₃-*p*-Nitrobenzoat dagegen hat eine Drehung von [α]_D²⁰ = +105.1° (C = 0.705, CHCl₃). NMR (100 MHz): 0.57 (s, H-C(18), 3H), 5.22 (m, (teilweise vom H-C(19)Z überlagert) H-C(3), 1H), 4.92 (d, J = 2.4, H-C(19)E, 1H) und 5.12 (d, J = 1.8, H-C(19)Z, 1H), zusammen Signal vom AB-Typ; 6.05 (d, J = 11, H-C(7), 1H) und 6.27 (d, J = 11, H-C(6), 1H) zusammen Signal vom AB-Typ.

9,10-Secocholesta-3,5,7,10(19)-tetra-en (8)

Dieses fällt zu ca. 70% bei der Veresterung von Vitamin D₃ mit Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester-*p*-Nitrobenzoesäure an. Farbloses Öl, oxidationsempfindlich. NMR (60 u. 100 MHz): 0.56(s, H-C(18), 3H), 2.33 (m, H-C(1) u. H-C(2), 4H), 5.10 (d, J = 2.4 H-C(19)E) und 5.14 (d, J = 2, H-C(19)Z), bei Einstrahlung bei 2.3 ppm (H-C(2)) verschwindet die Kopplung mit 4 Hz, übrig bleibt ein Dublett mit 9.6 Hz, das ein Teil des AB-Systems H-C(3)/H-C(4) ist), 6.1 (d, J = 9.6, H-C(4), 1H); 6.28 (breites s, H-C(6) u. H-C(7), 2H).

Epi-Vitamin D₃ (5a)

1.5 g 5 in 20 ml Äther lösen und 20 ml 1% methanolische KOH

zugeben. Nach 30 Min. stehen bei Raumtemp. 50 ml Äther zugeben und mit 100 ml verd. wässriger NaCl-Lösung schütteln. Gesammelte und neutral gewaschene Ätherphasen trocknen. Laut DC (Benzol, R_f 0.3) ist neben 5a noch *p*-Nitrobenzoesäuremethylester zu finden. Dieser wird durch eine Filtration über 40 g Kieselgel mit Benzol abgetrennt und 5a mit Äther eluiert. Ausbeute 1 g, 93% Schmelz. $[\alpha]_D^{25} = 7.5^\circ$ ($c = 1.79$, CHCl_3) NMR (60 MHz): 0.57 (s, H-C(18), 3H); 3.88 (Septett, $J = 4.1$, H-C(3), 1H); 4.80 (d, $J = 2.4$, H-C(19)E, 1H) und 5.05 (d, $J = 1.8$, H-C(19)Z, 1H) zusammen Signal vom AB-Typ; 5.97 (d, $J = 11$, H-C(7), 1H) und 6.27 (d, $J = 11$, H-C(6), 1H) zusammen Signal vom AB-Typ. ^{13}C -NMR (25.2 MHz): 144.692; 142.014; 135.069; 122.031; 177.356; 112.400; 69.629; (C-3) 56.583; 56.297; 46.029; 45.830; 40.477; 39.431; 36.096; 35.413; 32.288; 28.981; 27.973; 27.576; 23.607; 22.764; 22.516; 22.276; 18.841; 11.950. Im Vergleich dazu das ^{13}C -NMR (25.2 MHz) von Vitamin D_3 : 144.849; 141.621; 135.039; 122.031; 117.422; 112.148; 69.004 (C-3) 56.519; 56.247; 45.685; 40.515; 39.435; 36.066; 35.169; 32.036; 28.965; 27.927; 27.613; 23.826; 23.512; 22.768; 22.520; 22.210; 18.800; 11.954. (Eine Mischung aus Vitamin D_3 und 5a gibt im ^{13}C -NMR unterscheidbare Signale für die C-3 Atome).

3-Desoxy-3-azido-Vitamin D_3 (6a)

2.1 mmol 5a ergeben mit je 2.3 mmol Triphenylphosphan-Azodicarbonsäurediäthylester HN, 71%. Die Reaktion wird völlig analog zu der oben beschriebenen Bildung von 3 durchgeführt, auch die DC ist gleich. NMR (60 MHz): 0.53 (s, H-C(3), 3H); 3.65 (Septett, $J = 4.0$, H-C(3), 1H); 4.80 (d, $J = 2.4$, H-C(19)E, 1H) und 5.0 (d, $J = 1.8$, H-C(19)Z, 1H) zusammen Signal vom AB-Typ; 5.95 (d, $J = 11$, H-C(7), 1H) und 6.23 (d, $J = 11$, H-C(6), 1H) zusammen Signal vom AB-Typ.

3-Desoxy-3-amino-Vitamin D_3 (7)

Eine zur Bildung von 4 völlig analoge Reduktion mit LiAlH_4 liefert aus 616 mg 6 560 mg 7, 97%. NMR (60 MHz): 0.52 (s, H-C(18), 3H); H-C(3) liegt noch unter den Signalen der C-H (wie bei 4), wahrscheinliche Lage: 2.85; 4.77 (d, $J = 2.4$, H-C(19)E, 1H) und 5.0 (d, $J = 1.8$, H-C(19)Z, 1H) zusammen Signal vom AB-Typ; 5.95 (d, $J = 11.5$, H-C(7), 1H) und 6.2 (d, $J = 11.5$, H-C(6), 1H) zusammen Signal vom AB-Typ.

3-Desoxy-3-acetamino-Vitamin D_3 (7a)

300 mg 7 werden, genau wie bei 4a beschrieben, in die Acetaminoverbindung 7a umgewandelt. Umsetzung nahezu quantitativ; DC von 7a ist identisch mit DC von 4a. 7a fällt als amorpher Festkörper an. $[\alpha]_D^{25} = 14.4^\circ$ ($c = 0.56$, CHCl_3); IR: 3420, 3290, 1655, 1500 (Amid); NMR (100 MHz): 0.56 (s, H-C(18), 3H); 1.98 (s, Amid- CH_3), 4.14 (Nonett, = Septett, $J = 3.7$, dublettiert mit $J = 8$ vom benachbarten NH, H-C(3), 1H); 4.84 (d, $J = 2.4$, H-C(19)E, 1H) und 5.07 (d, $J = 1.8$, H-C(19)Z, 1H) zusammen Signal vom AB-Typ; 5.54 (d, $J = 8$, NH); 6.02 (d, $J = 12$, H-C(7), 1H) und 6.26 (d, $J = 12$, H-C(6), 1H) zusammen Signal vom AB-Typ. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}$ (425.67) Ber.: C, 81.82; H, 11.13; N, 3.29. Gef.: C, 81.13; H, 10.99; N, 3.20%.

3-Desoxy-3-epiazido-Vitamin D_3 (1)

1.5 mmol Vitamin D_3 ergeben mit je 1.6 mmol Triphenyl-

phosphan-Azodicarbonsäurediäthylester-HN, 66.5% 1. Die Reaktion wird völlig analog zu der vorher beschriebenen Bildung von 3 durchgeführt. Auch die Aufarbeitung erfolgt in gleicher Weise wie bei den Produkten 3 und 6. DC (Petroläther): R_f 0.45; Eliminierungsprodukt (ca. 10%), R_f 0.17: 1 1, welches als farbloser Öl anfällt, wurde sofort weiter zur Reduktion eingesetzt.

3-Desoxy-3-epiamino-Vitamin D_3 (2)

420 mg 1 werden mit 40 mg LiAlH_4 reduziert (gleiche Arbeitsvorschrift wie bei der Darstellung von 4). Es entstehen 390 mg 2 (98%), welches sofort acetyliert wird.

3-Desoxy-3-epiacetamino-Vitamin D_3 (2a)

Die Acetylierung von 2 erfolgt genauso, wie es für die Bildung von 4a beschrieben wurde und liefert 400 mg 2a (91.5%). DC (Äther/Essigester 1:1): R_f 0.28. Smp: 130–132°. IR: 3420, 3290, 1660, 1510 (Amid); NMR (60 MHz): 0.58 (s, H-C(18), 3H), 1.97 (s, Amid- CH_3), 4.07 (Nonett = Septett $J = 4.1$, dublettiert mit $J = 8$ vom benachbarten NH, H-C(3), 1H); 4.83 (d, $J = 2.4$, H-C(19)E, 1H) und 5.05 (d, $J = 1.8$, H-C(19)Z, 1H) zusammen Signal vom AB-Typ; 5.20 (m, H-C(22) und H-C(23), 2H); 5.80 (d, $J = 8$, NH); 5.98 (d, $J = 11$, H-C(7), 1H) und 6.28 (d, $J = 11$, H-C(6), 1H) zusammen Signal vom AB-Typ. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}$ (437.68) Ber.: C, 82.32; H, 10.82; N, 3.20. Gef.: C, 82.39; H, 10.76; N, 3.13%.

Danksagungen—Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich sei für die Bereitstellung von Sachmitteln im Rahmen des Projektes 2966 sowie die Ermöglichung von Messungen am XL-100 NMR-Spektrometer bestens gedankt. Ferner danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten der Ciba-Geigy AG, Basel.

LITERATURVERZEICHNIS

- ^{1a}M. F. Holick, H. Schnoes, H. F. DeLuca, T. Soda und R. Cousins, *Biochemistry* 10, 2799 (1971); ^bD. Lawson, D. Fraser, E. Kodicek, H. Mores und D. Williams, *Nature* 230, 228 (1971); ^cA. Norman, J. Myrtle, R. Midgett, H. Norwicki, V. Williams und G. Papiak, *Science* 173, 51 (1971).
- ^{2a}M. F. Holick und H. F. DeLuca, *Adv. Steroid Biochem. a. Pharmacol.* 4, III (1974); ^bD. Barton, R. Hesse, M. Pechet und E. Rizzardo, *Chem. Comm.*, 203 (1974); ^cZ. Cohen, E. Keinan, J. Mazur und A. Ulman, *J. Org. Chem.* 41, 2651 (1976).
- ³D. L. Aberhart, J. Yeou-Ruoh-Chu und A. Chi-Tung Hsu, *Ibid.* 41, 1067 (1976).
- ⁴M. Sheves und Y. Mazur, *Tetrahedron Letters* 22, 1913 (1976).
- ^{5a}O. Mitsunobu und M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* 40, 2380 (1967); ^bO. Mitsunobu und M. Eguchi, *Ibid.* 44, 3427 (1971); ^cH. Lobner und E. Zbiral, *Helv.* 59, 2100 (1976); ^dH. Lobner und E. Zbiral, *Ibid.* 60, 417 (1977).
- ^{6a}W. Okamura, M. Mitra, A. Norman, M. Pirio, S. Suie und R. Wing, *Fed. Proc.* 33, 1574 (1974).
- ⁷R. I. Yakhimovich, V. M. Khmashevskij und G. M. Segal, *Khim. Farm. Zh.*, 10, 58 (1976).
- ⁸M. Peterlik, unveröffentlichte Ergebnisse.