

87. Zur Konfiguration des Vitamin-D₃-Metaboliten 25,26-Dihydroxycholecalciferol: Synthese von (25*S*,26)- und (25*R*,26)-Dihydroxycholecalciferol

von Richard Barner, Josef Hübscher, John J. Daly und Peter Schönholzer

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(18.II.81)

Configuration of the Vitamin-D₃-Metabolite 25,26-Dihydroxycholecalciferol: Synthesis of (25*S*,26)- and (25*R*,26)-Dihydroxycholecalciferol

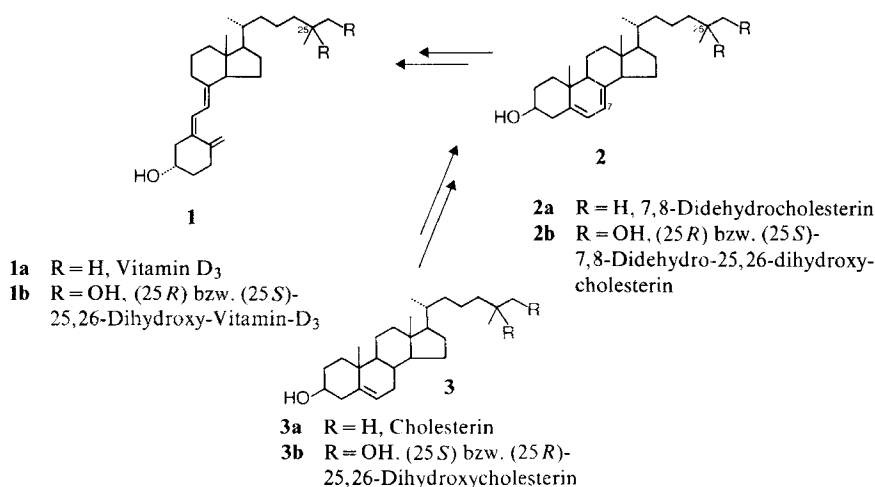
Summary

For selective synthesis of the title compounds, (25*S*)-**1b** and (25*R*)-**1b** (*Scheme 1*), the protected cholesterol precursors (25*S*)-**6** and (25*R*)-**6** were prepared from stigmasterol-derived steroid-units **4a-d** and C₅-side chain building blocks **5a-d** by Grignard- or Wittig-coupling (*Scheme 2*), the configuration at C(25) of the target compounds being already present in the C₅-units. Conversion of the cholesterol intermediates to the corresponding vitamin-D₃ derivatives was carried out *via* the 7,8-didehydrocholesterol compounds (25*S*)-**2b** and (25*R*)-**2b** (*Scheme 1*), using the established photochemical-thermal transformation of the 5,7-diene system to the *seco*-triene system of cholecalciferol. The configuration at C(25) of the cholesterol precursors as assigned on basis of the known configuration of the C₅-units used, was found to be in agreement with the result of a single crystal X-ray analysis on compound **11**. The configuration at C(25) remained untouched on conversion of the cholesterol ring system to the *seco*-triene system of vitamin D₃ as evident from comparison of the lanthanide-induced CD. Cotton effects observed for (25*S*)-**3b** and (25*S*)-**1b**. 25,26-Dihydroxycholecalciferol observed as a natural vitamin-D₃ metabolite has (25*S*)-configuration.

1. Einleitung. – Der Befund, dass das antirachitische Vitamin D₃ (Cholecalciferol; **1a**, *Schema 1*) seine physiologische Wirkung über die Bildung hydroxylierter Metabolite entfaltet [1]¹⁾, hat eine enorme Aktivität bezüglich Identifizierung, Synthese und physiologischer Prüfung solcher Metabolite ausgelöst. Während 25-Hydroxycholecalciferol, **1a**, 25-Dihydroxycholecalciferol und 24,25-Dihydroxycholecalciferol im Hinblick auf ihre physiologischen Eigenschaften und ihre Synthese ausgedehnte Bearbeitung erfahren haben [1c], ist über 25,26-Dihydroxycholecalciferol (**1b**; 25,26-Dihydroxy-vitamin-D₃), einem von *De Luca et al.* [2a] erstmals beschriebenen, weiteren D₃-Metaboliten, bis anhin wenig bekannt.

¹⁾ Vitamin D₃ wird deshalb auch als Prohormon bezeichnet [1].

Schema 1



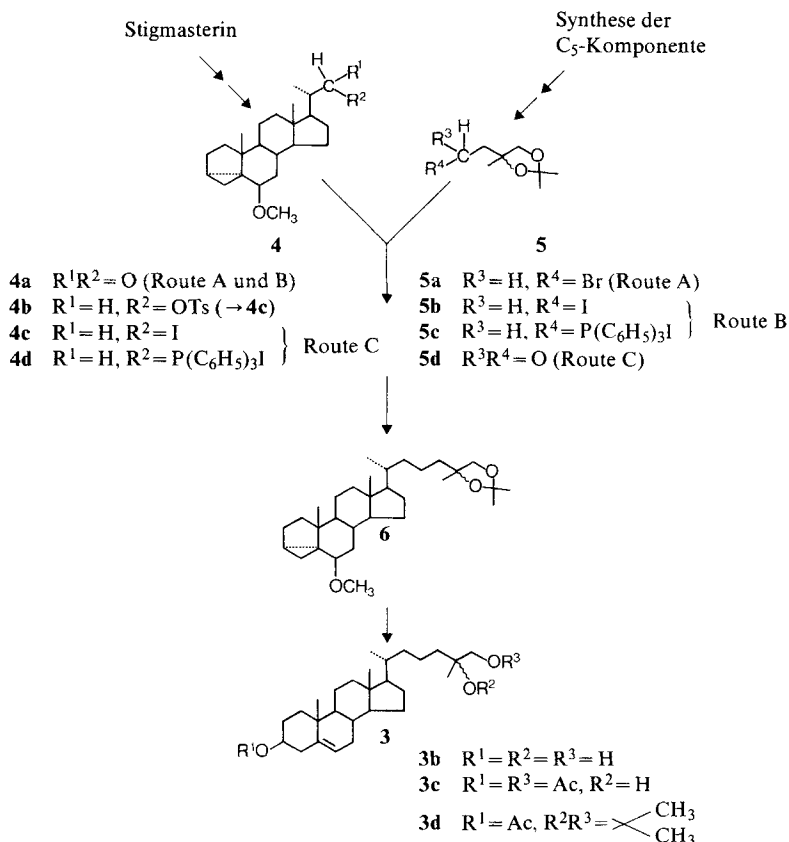
Da Angaben über die Konfiguration an C(25) fehlten und erste Mitteilungen auf ein von den übrigen erwähnten Metaboliten unterschiedliches Wirkungsprofil hindeuteten [2], stellten wir uns die Aufgabe, die beiden C(25)-Epimeren des Metaboliten synthetisch herzustellen; über diese Versuche wird im folgenden berichtet.

Als Synthesekonzept dienten folgende Überlegungen: Geht man aus von der photochemisch-thermischen Umwandlung des 7,8-Didehydrocholesterinsystems **2** (Schema 1) in das *seco*-Triensystem von Vitamin D₃ (**1**) [3], wie sie häufig zur Synthese des Vitamin-D₃-Systems angewendet wird [4], so stellt sich zunächst die Aufgabe der Synthese der entsprechenden 7,8-Didehydrocholesterinverbindung **2** (Provitamin). Dieses 5,7-Dien (Ring B) selbst sollte wieder aus dem Cholesterin-ringsystem durch Einführung der zweiten Doppelbindung in an sich bekannter Weise zugänglich sein [2b], so dass sich als zentrale Aufgabe die Synthese des entsprechenden, in der Seitenkette funktionalisierten Cholesterinderivates **3** ergibt. Zudem haben die Synthesen von 25-Hydroxy- bzw. 24,25-Dihydroxycholecalciferol [1c] gezeigt, dass sich die photochemisch-thermische Umwandlung des 5,7-Dien-systems zum *seco*-Triensystem auch in Anwesenheit von funktionellen Gruppen in der Seitenkette durchführen lässt.

Der genannten Reaktionsfolge entspricht 25,26-Dihydroxycholesterol (**3b**) als Steroidvorläufer für die Herstellung von 25,26-Dihydroxycholecalciferol (**1b**), und die Synthese von (25*S*)- bzw. (25*R*)-25,26-Dihydroxy-vitamin-D₃ erfordert demgemäss die an C(25) entsprechend konfigurierten Steroid-Vorläufer (25*S*)-**3b** und (25*R*)-**3b**.

2. Herstellung der Cholesterin-Derivate. – Für den Aufbau der Cholesterin-Derivate wählten wir einen konvergenten Syntheseweg (Schema 2): Eine das Steroidgerüst darstellende Einheit **4** und ein die Seitenkette liefernder Baustein **5** werden zum Steroidvorläufer **6** verknüpft, wobei die Konfiguration an C(25) von **6**

Schema 2. Herstellung der Cholesterinderivate



im Baustein 5 vorgegeben wird. Als Steroidkomponente wurde der aus Stigmasterin gut zugängliche «Isoäther» 4 gewählt, der einerseits mit $R^1R^2=O$ als «Isoaldehyd» [5] und andererseits $R^1=H, R^2=OTs$ als «Isotosylat» [6] gewonnen werden kann. Die 3-Hydroxyfunktion und die Δ^5 -Doppelbindung des Cholesterinsystems sind in 4 in Form des Isoäthers maskiert, so dass die Funktion an C(20) für die Kopplung mit dem C₅-Baustein der Seitenkette direkt verwendet werden kann. Als C₅-Komponente wählen wir die Verbindung 5, die wir als Aldehyd 5d schon bei unseren Experimenten zum Aufbau des Chroman-Teils von Vitamin E [7] hergestellt hatten und die als Bromid 5a aus dem entsprechenden Alkohol [7] leicht zugänglich war.

Während die C₅-Komponente zur Herstellung von (25S)-25,26-Dihydroxyvitamin-D₃ wie erwähnt aus den Arbeiten zur Vitamin-E-Synthese zur Verfügung stand, wurde die C₅-Komponente für die (25R)-Verbindung aus dem ebenfalls in den Vitamin-E-Arbeiten verwendeten C₄-Stück gewonnen. Die C,C-Verknüpfung der beiden Bausteine 4 und 5 kann verschieden vorgenommen werden, in Abhängigkeit von den Substituenten R¹, R², R³ und R⁴; dementsprechend wird zwischen unmittelbarem Kopplungsprodukt und Verbindung 6 ein zusätzlicher Schritt

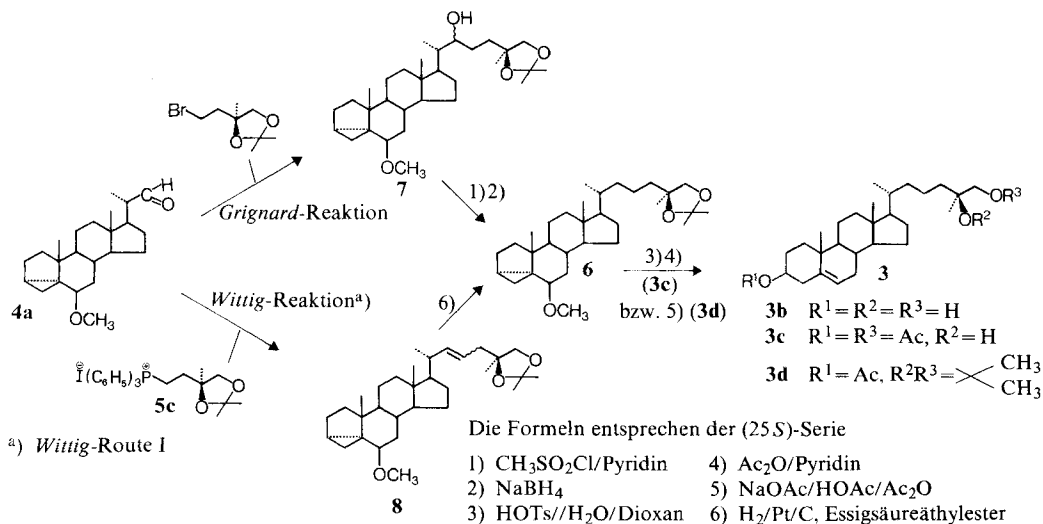
einzuschalten sein je nach Art der gewählten Kopplungsmethode. Der Herstellung von Verbindung **6** wird sich die Freilegung der Δ^5 -Doppelbindung (und damit auch der OH-Gruppe an C(3)) anschliessen, um die Bildung des 5,7-Diensystems in der nächsten Reaktionsstufe zu ermöglichen.

Als Kopplungsverfahren wurden verwendet: 1) die *Grignard*-Reaktion vom Aldehyd **4a** mit dem Bromid **5a** (Route A); 2) die *Wittig*-Reaktion vom Aldehyd **4a** mit dem Phosphoniumsalz **5c** aus Jodid **5b** (Route B: *Wittig*-Route I); 3) die *Wittig*-Reaktion vom Aldehyd **5d** mit dem Phosphoniumsalz **4d** aus Jodid **4c** (Route C: *Wittig*-Route II).

Die Prüfung dieser Kopplungsverfahren erfolgte zunächst mit den entsprechenden racemischen Seitenkettenbausteinen. Auch die Folgereaktionen wurden zunächst mit den Diastereomerengemischen ausgeführt und die Zielmolekel daher zunächst als (25*RS*)-Verbindung erhalten. Der Ausarbeitung der Reaktionsfolge schloss sich dann die Durchführung der Reaktion mit dem optisch aktiven C₅-Baustein an ((25*S*)- bzw. (25*R*)-Serie).

2.1. *Grignard-Route* (Route A; *Schema 3*). Das aus dem Bromid (*RS*)-**5a** erhaltene *Grignard*-Reagens²⁾ ergab bei der Umsetzung mit dem Aldehyd **4a** bei 0° bis RT. die Hydroxyverbindung **7** in ca. 55% Ausbeute als Diastereomerengemisch; eine Epimerisierung an C(20) wurde nicht beobachtet. Die Ausführung der Reaktion mit (*S*)-**5a** ergab, dass die Reaktion zur Hauptsache eines der beiden möglichen C(22)-Diastereomeren liefert, wie dies bei anderen Umsetzungen von Isoaldehyd **4a** mit *Grignard*-Reagentien ebenfalls beobachtet wurde [9] (vgl. dazu Kap. 4). Zur Entfernung der in der Kopplungsreaktion eingeführten Hydroxylfunktion an C(22) wurde Verbindung **7** in das Mesylat übergeführt und dieses mit Natriumborhydrid in die Verbindung **6** umgewandelt. Die reduktive Entfernung der Mesyl-

Schema 3

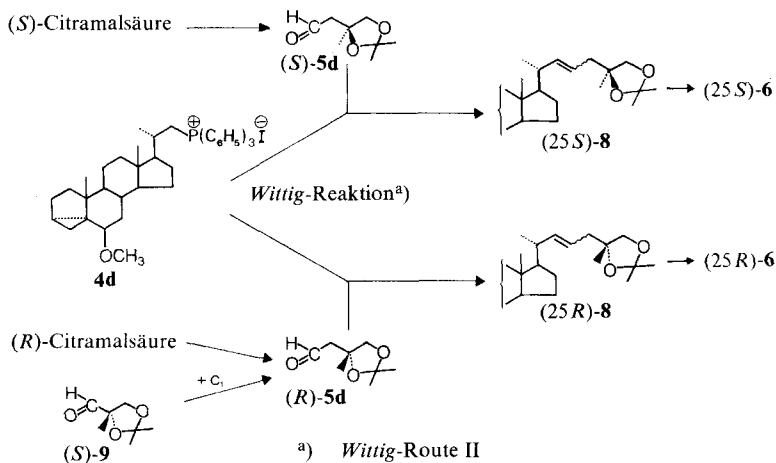


2) Entgegen den Angaben in [8] ist dieses Reagens ohne Schwierigkeiten aus dem Bromid **5a** erhältlich.

gruppe ergab jeweils noch einen geringen Anteil (*ca.* 10%) an Eliminierungsprodukt, das durch Behandeln des Reaktionsproduktes mit H_2/Pt ebenfalls in die gesättigte Verbindung **6** übergeführt wurde. Hydrolytische Spaltung des Acetals (Seitenkette) und des Cyclopropansystems (Ring A) mit Wasser/Dioxan und *p*-Toluolsulfonsäure lieferte das kristalline Triol **3b**. Durch Suspendieren der Kristalle in Methylenchlorid und anschliessendes Filtrieren wurden Spuren des bei der katalytischen Hydrierung entstandenen (20*S*)-Epimeren entfernt³⁾; das Produkt wurde anschliessend noch aus Methanol umkristallisiert (Smp. (25*S*)-**3b**: 179–182°). Zur weiteren Charakterisierung wurde vom Triol (25*S*)-**3b** das 3,26-Diacetat (25*S*)-**3c** hergestellt (Smp. 119–120°; Smp. (25*RS*)-**3c**: 126–130° [2b]).

2.2. *Wittig-Route I.* Als weitere Kopplungsmöglichkeit zwischen dem Aldehyd **4a** und der Seitenketteneinheit **5a** bietet sich die *Wittig*-Reaktion an (*Schema 3*). Die Herstellung des entsprechenden Phosphoniumsalzes gelang durch Umsetzung des Jodids **5b** (erhalten aus dem entsprechenden Tosylat) mit Triphenylphosphin in Acetonitril zum kristallinen Phosphoniumsalz **5c**. Nach Herstellung des Ylids (BuLi, –78°) wurde dieses mit dem Aldehyd **4a** bei –60° bis RT. umgesetzt und das in *ca.* 78% Ausbeute erhaltene Olefin **8** (*cis,trans*-Gemisch) über Platin zur Verbindung **6** hydriert. Es wurde weder Epimerisierung an C(20) noch Spaltung der Acetalgruppierung beobachtet. Das auf diese Weise erhaltene Material erwies sich mit der *via Grignard*-Reaktion gewonnenen Verbindung identisch (DC., ¹H-NMR. sowie Umwandlung in Triol **3b** und Diacetat **3c** zum Vergleich der Schmelzpunkte).

Schema 4



³⁾ Das bei der reduktiven Entfernung der Mesylgruppe als Nebenprodukt entstehende Olefin besteht offenbar im wesentlichen aus der 22,23-Didehydroverbindung. Das (20*S*)-Epimere kann im ¹H-NMR.-Spektrum an der chemischen Verschiebung des Signals von $H_3C-C(20)$ erkannt werden: Gegenüber der (20*R*)-Konfiguration ist das Dublett von $H_3C-C(20)$ um *ca.* 0,1 ppm gegen höhere Feldstärke verschoben (vgl. [10]). Ähnliche Verschiebungen werden auch bei den ¹H-NMR.-Spektren von Cholesterol und Isocholesterol beobachtet [11].

2.3. *Wittig-Route II.* Eine *Wittig*-Kopplung von Steroidteil und Seitenkettenbaustein gelingt auch, wenn die C_5 -Einheit die Aldehydgruppe trägt und die Steroidkomponente als Phosphoniumsalz vorliegt (*Schema 4*). Das entsprechende Phosphoniumsalz **4d** in *Schema 4* wurde durch Umsetzung des Jodids **4c** mit Triphenylphosphin in Acetonitril in 80% Ausbeute als kristalline Verbindung (Smp. 230–231°) erhalten. Dabei war dem Reaktionsgemisch fein pulverisiertes Kaliumcarbonat zugesetzt worden, um eine säurekatalysierte Öffnung des Cyclopropan/Isoäther-Systems zu unterbinden. Die Kopplung des aus **4d** erhaltenen Ylids (BuLi, THF, -70°) mit Aldehyd (*S*)-**5d** (-20°) ergab das Kopplungsprodukt (2*S*)-**8** in 70–75% Ausbeute nach chromatographischer Trennung von Triphenylphosphinoxid mit überwiegender *cis*-Konfiguration an der Doppelbindung. Die Hydrierung der Doppelbindung über Platin führte wieder zu Verbindung (2*S*)-**6**, die sich mit der aus der *Grignard*-Route und *Wittig*-Route I erhaltenen Substanz als identisch erwies (Kontrolle über (2*S*)-**3b** und (2*S*)-**3c**). Die Umsetzung des Ylids aus dem Phosphoniumsalz **4d** wurde auch mit dem Aldehyd (*R*)-**5d** in analoger Weise ausgeführt und dabei nach Hydrierung des Olefins das ölige Acetonid (2*S*)-**6** erhalten. Die Spaltung der Acetalfunktion in der Seitenkette und der Cyclopropylgruppe im Ring A ergab das kristalline Triol (2*R*)-**3b** vom Smp. 188–192°, aus dem durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin das Diacetat (2*R*)-**3c** vom Smp. 148–149° erhalten wurde. Der Aldehyd (*R*)-**5d** konnte auf zwei Arten gewonnen werden: 1) aus (*R*)-Citramalsäure⁴) analog der für (*S*)-Citramalsäure in [7] beschriebenen Methode; 2) durch Verlängerung von C_4 -Aldehyd (*S*)-**9** um ein C-Atom, wobei die Herstellung von (*S*)-**9** wiederum analog derjenigen des Antipoden (*R*)-**9** aus (*R*)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäureäthylester erfolgt, die bereits beschrieben wurde [7].

Die Verlängerung des C_4 -Aldehyds um ein C-Atom erfolgte durch Umsetzung des Aldehyds mit Methylidentriphenylphosphoran, Hydroborierung des erhaltenen Olefins zum primären Alkohol und Oxydation des Alkohols zum C_5 -Aldehyd mit Pyridiniumchlorochromat. Diese Reaktionsfolge ergab für (*R*)-**5d** ein Produkt mit einer optischen Drehung $[\alpha]_D = +36,0$ ($c=3,03$, Hexan); für den C_5 -Aldehyd (*S*)-**5d**, hergestellt aus (*S*)-Citramalsäure, wurde für die optische Drehung der Wert $[\alpha]_D = -38,9^\circ$ ($c=3,0$, Hexan) gefunden.

3. Konfiguration an C(25) der Cholesterinvorläufer. – Die Konfiguration am Asymmetriezentrum der Seitenkettenbausteinen **5a**, **5b** und **5c** bestimmt die Konfiguration an C(25) der Kopplungsprodukte und den daraus erhaltenen Folgeprodukten, vorausgesetzt, dass die Konfiguration an diesem C-Atom durch die Reaktionen nicht tangiert wird. Aus unseren Arbeiten zur Synthese des Chromanteils von Vitamin E [7] kennen wir die absolute Konfiguration am Asymmetriezentrum unserer C_5 -Bausteine⁵). Im weiteren wissen wir aus diesen Arbeiten, dass das Glykolsystem durch die Dimethylacetalfunktion gut geschützt ist und dass

⁴) Ein Verfahren zur mikrobiologischen Gewinnung von (*R*)-Citramalsäure aus (*RS*)-Citramalsäure wurde in der mikrobiologischen Sektion (Leitung Dr. H. Leuenberger) unserer Zentralen Forschungseinheiten von Dr. P. K. Matzinger und Dr. E. Hochuli ausgearbeitet.

⁵) Die Konfigurationszuordnungen wurden durch eine Synthese von (–)-Frontalin sowie von (–)-(*R*)-Linalol bestätigt [12].

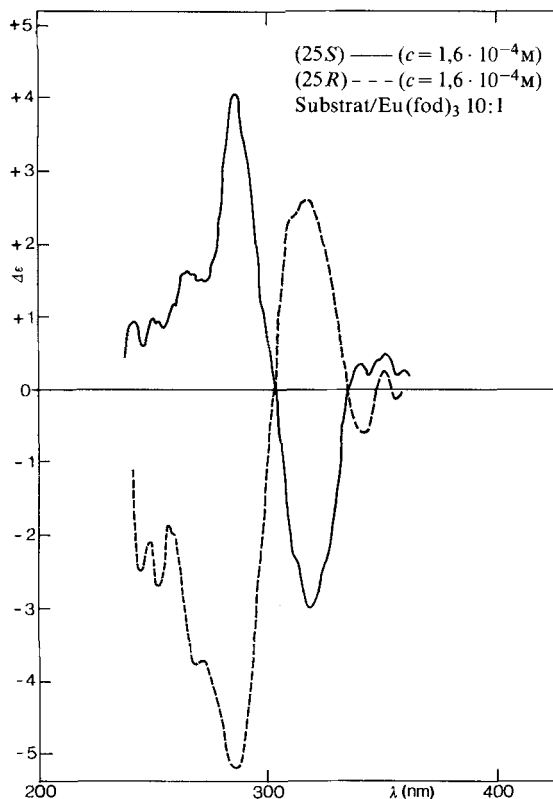


Fig. 1. CD.-Spektren (CH_2Cl_2 , 20°) von (25*S*), 26-Dihydroxycholesterin ((25*S*)-**3b**) und (25*R*), 26-Dihydroxycholesterin ((25*R*)-**3b**) in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{fod})_3$

die Schutzgruppe ohne Racemisierung am tertiären C-Atom wieder hydrolytisch entfernt werden kann. Aus den optisch reinen C_5 -Bausteinen wurden *via* Kopplung mit dem Steroidteil optisch reine Cholesterinderivate erhalten: Wird das ^1H -NMR.-Spektrum von (25*RS*)-**3c** (aus (*RS*)-**5** (a, b, c)) in Gegenwart des Verschiebungsreagenses $\text{Tris}[(3\text{-heptafluorpropylhydroxymethyliden})\text{-}d\text{-camphorato}]\text{europium(III)}$ ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$) [12] aufgenommen, so spaltet sich das Signal von $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(18)$ zu zwei Signalen gleicher Intensität auf (die Aufspaltung weiterer Signale ist ebenfalls erkennbar); dagegen wird bei den Verbindungen (25*S*)-**3c** (aus (*S*)-**5** (a, b, c)) und (25*R*)-**3c** keine Aufspaltung des Signals von $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(18)$ beobachtet.

Dass die Verwendung der optischen Antipoden des Seitenkettenbausteins zu den entsprechenden C(25)-Epimeren der Cholesterinverbindungen führt, zeigen ferner die in *Figur 1* wiedergegebenen CD.-Spektren der Diole (25*R*)-**3b** und (25*S*)-**3b**, aufgenommen in Gegenwart des Chelatisierungsreagenses $\text{Tris}(1,1,1,2,2,3,3\text{-heptafluor-3,2-dimethyl-4,6-octadienato})\text{europium(III)}$ ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) [14], entsprechend der Methode von *Dillon & Nakanishi* [15]⁶⁾.

⁶⁾ Diese Messungen verdanken wir Herrn Dr. K. Noack von unseren Zentralen Forschungseinheiten.

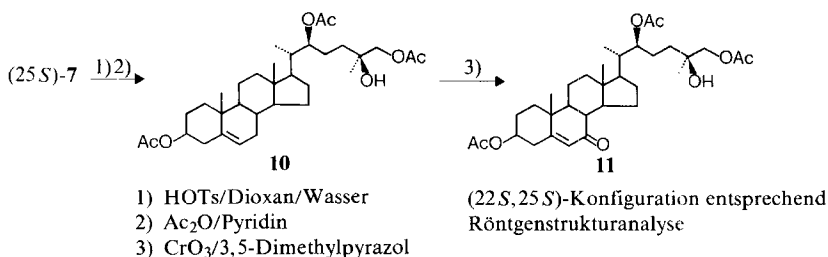
Der in Abhängigkeit zur Wellenlänge nahezu spiegelbildliche Verlauf der beiden $[\Delta\epsilon]$ -Kurven steht im Einklang mit der entgegengesetzten Konfiguration der Diole an C(25). Eine direkte Ableitung der absoluten Konfiguration an C(25) aus den CD.-Kurven ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, da die hierzu verwendeten «Regeln» für sekundär-tertiäre Glykole aufgestellt wurden, während in unserem Fall primär-tertiäre Glykole vorliegen. (Es wurde keine Inversion des Kurvenverlaufs bei tieferen Temperaturen, bis -90° , festgestellt.)

Die von uns für die Verbindungen (25*S*)-**3c** und (25*R*)-**3c** erhaltenen Schmelzpunkte von $119\text{--}120^\circ$ für (25*S*)-**3c** und von $148\text{--}149^\circ$ für (25*R*)-**3c** standen jedoch in Widerspruch zu den Angaben von *Redel et al.* [16] und von *Koizumi et al.* [17], welche die umgekehrte Zuordnung von Schmelzpunkt und Konfiguration an C(25) für diese Verbindungen angeben. Die Verbindungen waren durch chromatographische Trennung (HPLC.) des C(25)-Epimerengemisches gewonnen worden und die Konfiguration an C(25) aufgrund einer Röntgenstrukturanalyse des aus dem höher schmelzenden Diacetat erhaltenen Triols bestimmt worden [16]. Diese Diskrepanz veranlasste uns, die von uns getroffene Zuordnung ebenfalls mit einer Röntgenstrukturanalyse zu überprüfen. Die Herstellung eines für diesen Zweck geeigneten Einkristalles gelang aus Keton **11**, das aus dem Triacetat **10** (Schema 5) durch Oxydation mit Chromtrioxid/3,5-Dimethylpyrazol erhalten wurde (eine solche allylische Oxydation ist jeweils Teilreaktion zur Einführung der Δ^7 -Doppelbindung durch eine *Bamford-Stevens*-Reaktion und wird in Kap. 4 erläutert). Da Verbindung **11** und (25*S*)-**3c** den gemeinsamen Vorläufer (25*S*)-**7** haben und die Reaktionen, welche die Hydroxyfunktion an C(25) involvieren, dieselben sind (Acetalspaltung), muss auch die Konfiguration an C(25) im Diacetat (25*S*)-**3c** derjenigen in Verbindung **11** entsprechen.

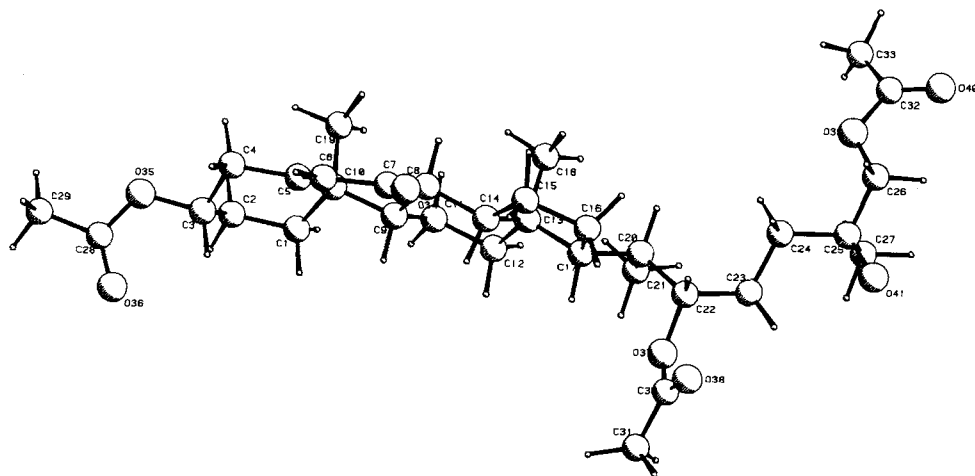
Röntgenstrukturanalyse von 11. Das Ketotriacetat **11**, $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_8$, kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1$ mit $a = 21,016$ (7)⁷⁾, $b = 11,611$ (4), $c = 6,546$ (3) Å, $\beta = 90,24$ (3)°, $U = 1597,3$ Å, $D_{\text{ber.}} = 1195 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$, $\lambda = 0,71069$ Å.

Die Reflexintensitäten wurden bis zu $\theta \leq 28^\circ$ auf einem computer-gesteuerten (PDP8) Vierkreisdiffraktometer (*Hilger & Watts* Y 290) unter Verwendung von zirkon-monochromatisierter Mo- K_α -Strahlung gemessen ($\omega/2\theta$ scan mode). Für die Strukturaufklärung wurden unabhängige Daten für 4050 Ebenen verwendet; davon wurden 1452 mit $J \geq 4,50$ bei der Verfeinerung verwendet. Die Struktur konnte durch die einfache Anwendung der direkten Methoden MULTAN [18] und SHELX [19] nicht gelöst werden.

Schema 5



⁷⁾ Die Standardabweichungen sind in Klammern angegeben in Einheiten der letztangegebenen Stelle.

Fig. 2. PLUTO-Darstellung [31] von **11**

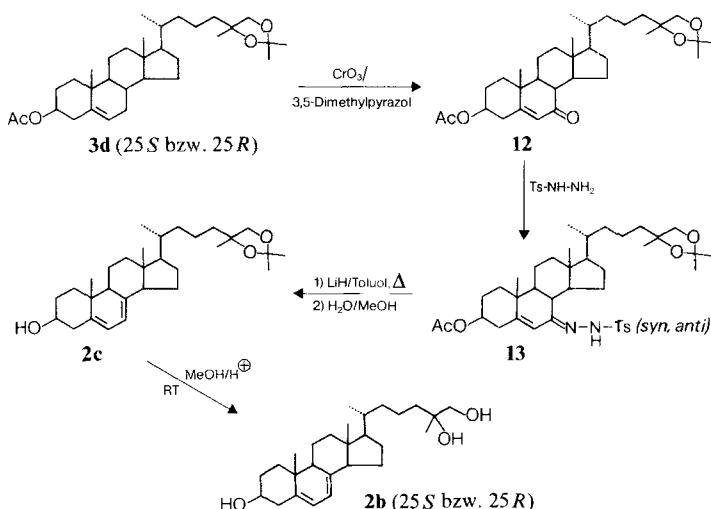
Da der E-Wert des (020)-Reflexes mit 2,0 relativ gross war, schien die Schwierigkeit an ungenügender Enantiomorph-Unterscheidung zu liegen. Es wurde deshalb die Methode von *Hauptman & Green* [20] herangezogen und unter den Reflexen mit E-Werten von $\geq 2,0$ nach solchen gesucht, deren Phase $\pi/2$ sein sollte, oder solchen, die bei gegebenem K-Wert sich in der Phase um $\pi/2$ unterscheiden. Auf diese Weise wurden 6 Reflexe gefunden, 2 davon mit $K=1$ und vermuteter Phase $\pi/2$, 2 davon mit $K=1$ und vermuteter Phasendifferenz $\pi/2$, und schliesslich 2 mit $K=4$ und vermuteter Phasendifferenz $\pi/2$. Die Eingabe dieser Reflexe zusammen mit 3 Bezugspunktreflexen in das MULTAN-Programm ergab eine zur Verfeinerung geeignete Struktur. Diese wurde mit dem SHELX-Programmsystem nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate unter Verwendung von isotropen Temperaturfaktoren bis zu einem R-Wert von 0,080 verfeinert.

Die wesentlichen Ergebnisse, wie Atomkoordinaten, Bindungslängen, Bindungswinkel und einige Torsionswinkel sind in den *Tabellen 1–4* (s. exper. Teil) angegeben. Die Struktur der Molekel ist in *Figur 2* dargestellt (zusammen mit der verwendeten Numerierung). Da die absolute Konfiguration des Steroidteils der Molekel bekannt ist, ergibt diese Strukturanalyse nicht nur die relative Konfiguration der chiralen Zentren, sondern erlaubt auch die Angabe der absoluten Konfiguration an C(22) und an C(25) als beide (*S*). Die aus der Konfiguration unserer C_5 -Vorläufer abgeleitete Konfiguration an C(25) der entsprechenden Cholesterinderivate wird damit bestätigt, und dem Diacetat **3c** vom Smp. 119–120° kommt tatsächlich die (25*S*)-Konfiguration zu.

Nach Abschluss unserer Arbeiten wurde die von *Redel et al.* getroffene Zuordnung durch die Autoren korrigiert [21], ebenso die daraus abgeleitete Konfiguration an C(25) des natürlichen Metaboliten 25,26-Dihydroxy-vitamin- D_3 [22][23].

4. Überführung der Cholesterinderivate in die 7,8-Didehydrocholesterine (5,7-Dien). – Die zur Einführung der zweiten Doppelbindung in das Cholesterinsystem zum 5,7-Dien übliche Methode [24] ist die allylische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid, gefolgt von Dehydrobromierung mit 2,4,6-Trimethylpyridin (*s*-Collidin). Der Nachteil dieser Methode besteht darin, dass neben dem gewünschten

Schema 6



5,7-Dien auch das 4,6-Dien gebildet wird, das abgetrennt werden muss. Eine einfache Entfernung dieses Nebenproduktes kann häufig dadurch erfolgen, dass durch Erwärmen des Reaktionsgemisches in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure eine Umwandlung des 4,6-Diens in das 2,4,6-Trien erfolgt, das sich durch Chromatographie leicht von dem unveränderten 5,7-Dien trennen lässt.

Eine Alternativmethode (Schema 6), welche das Entstehen des unerwünschten 4,6-Diens vermeidet, ist die *Bamford-Stevens*-Reaktion [25a], bei der durch Behandeln eines Tosylhydrazones mit einer Base Olefinbildung eintritt (unter Abspaltung von Toluolsulfonat und Stickstoff), wobei die eingeführte Doppelbindung vom ursprünglichen Carbonyl-C-Atom ausgeht. Die aprotische Variante [25b] der *Bamford-Stevens*-Reaktion mit Lithiumhydrid in Toluol als Base hatte bei ihrer Anwendung auf 7-Oxocholesterin eine Ausbeute von ~80% an 7,8-Didehydrocholesterin ergeben [25c]. Die Anwendung dieser Reaktion erfordert zunächst die allylische Oxydation zum 7-Oxocholesterin, eine bis anhin nur mit ungenügenden Ausbeuten durchführbare Reaktion.

Die kürzlich beschriebene Verwendung von 3,5-Dimethylpyrazol anstelle von Pyridin als Komplexbpartner für die Oxydation [26] ergibt hohe Ausbeuten der 7-Oxoverbindung. Die Übertragung dieser Methode auf unsere Verbindungen **3c** ergab die 7-Oxoverbindungen (25*S*)-**12** und (25*R*)-**12**; die Umwandlung der Ketone in die Tosylhydrazone (**13**) erfolgte in üblicher Weise [27], und die durch Erhitzen der Tosylhydrazone mit Lithiumhydrid in Toluol (heterogene Reaktion) in guter Ausbeute (ca. 80%) gewonnenen 5,7-Diene **2c** waren frei von den entsprechenden 4,6-Dienen⁸⁾. Die 5,7-Diene **2c** wurden für die anschliessende photo-

⁸⁾ Auf die Anwendung der «Bromierung-Dehydrobromierung» zur Gewinnung der 5,7-Diene wurde daher verzichtet. Die heteroannularen 4,6-Diene sind aufgrund der UV.-Absorption deutlich von den homoannularen 5,7-Dienen unterscheidbar: während die 5,7-Diene durch Maxima bei 271, 281 und 293 nm charakterisiert sind, zeigen die 4,6-Diene Maxima bei 232, 240 und 248 nm.

chemisch-thermische Umwandlung von der Acetalschutzgruppe befreit (Um-acetalisierung mit Methanol, katalysiert durch sauren Ionenaustauscher). Die Diene ((25*S*)-**2b** und (25*R*)-**2b**) fielen als kristalline Verbindungen an und konnten dank ihrer Schwerlöslichkeit in Dichlormethan leicht rein erhalten werden.

5. Photochemisch-thermische Umwandlung der 5,7-Diene in die Vitamin-D₃-Derivate; Charakterisierung der Endprodukte. – Die photochemische Umwandlung der 5,7-Diene in die entsprechenden Prävitamine und deren thermische Umlagerung in die entsprechenden Vitamine (*Schema 7*) erfolgte nach bekannten und in der Literatur mehrfach beschriebenen Verfahren [3] [28]. Für die Reinigung der Endprodukte erwies sich die Chromatographie an *Sephadex* geeignet (hohe Polarität der Verbindungen), wie auch die Verwendung der *Reversed-Phase*-Chromatographie. Die Endprodukte konnten aus Ameisensäuremethylester kristallisiert und umkristallisiert werden. (25*S*)-**1b**: Smp. 139–140°. (25*R*)-**1b**: Smp. 126–128° [30].

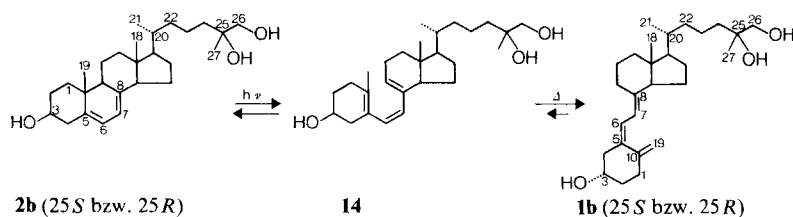
Die Struktur der Endprodukte, wie sie aufgrund des Syntheseweges zu formulieren ist, wird durch folgende charakteristische Daten gestützt:

Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei 265 nm ($\epsilon=17,700$) und ein Minimum bei 228 nm, wie es für das Triensystem von Vitamin D₃ typisch ist. Das ¹H-NMR.-Spektrum (270 MHz) zeigt das zu erwartende Absorptionsmuster des Triensystems: Zwei Dublette für das *AB*-System von H–C(6) und H–C(7) bei 6,03 und 6,25 ppm ($J=12$ Hz) und zwei Dublette für das *AB*-System der beiden Protonen an C(19) bei 4,85 und 5,07 ppm ($J=3$ Hz), das axiale H–C(3) als Multipllett bei 3,95, das *AB*-System an 2 H–C(26) bei 3,45 (4 Linien, die beiden äusseren sehr schwach; $J=12$, $\Delta\nu=16$), die Absorptionen der CH- und CH₂-Gruppen im Bereich 2,9–1,0, die CH₃-Gruppen an C(25) als Singulett bei 1,2, die H₃C(21)-Gruppe als Dublett bei 0,95 ($J=7$) und die H₃C(18)-Gruppe als Singulett bei 0,54 ppm.

Das Massenspektrum zeigt den korrekten Molekular-Ionen-Pik ($m/z=416$) und ein Fragmentierungsmuster, das mit der formulierten Struktur im Einklang steht und welches für das Vitamin-D₃-System typisch ist [29]: m/z 383, $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$; m/z 271, $M^+ - \text{Seitenkette}$; m/z 253, $M^+ = \text{Seitenkette} - \text{H}_2\text{O}$; m/z 136, A-Ring + C(6) + C(7) (A-Ringfragment⁺); m/z 118, A-Ringfragment⁺ – H₂O.

Die Annahme, dass die Konfiguration an C(25) der Seitenkette des Vitamin-D₃-Derivates identisch ist mit derjenigen des entsprechenden Cholesterinvorläufers (wie sie dem Synthesekonzept aufgrund der bisherigen Erfahrungen zugrunde gelegt wurde) lässt sich wie folgt bestätigen: Die nach Komplexierung der Glykole ((25*S*)-**3b** und (25*R*)-**3b** (Cholesterinderivate) mit Eu(fod)₃ aufgenommenen CD.-Spektren zeigen je nach Konfiguration an C(25) einen verschiedenen Verlauf. Die Kurve für die (25*S*)-Verbindung zeigt ein positives Maximum bei 286 nm und ein negatives Maximum bei 319 nm, während die (25*R*)-Verbindung ein negatives Maximum bei 286 nm zeigt und ein positives Maximum bei 319 nm.

Schema 7



Bei gleicher Konfiguration im Endprodukt und Vorläufer sollten auch in der CD-Kurve der $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Komplexe (Seitenkette) die Maxima und Minima bei ungefähr gleicher Wellenlänge liegen. Für einen solchen Vergleich wird aber nur die langwelligere Absorption bei 319 nm in Frage kommen, da bei kurzwelligeren (286 nm) Überlagerung mit der Absorption des Triensystems zu erwarten ist. Die Verbindung (25*S*)-**1b** zeigt bei der Messung der CD-Kurve des $\text{Eu}(\text{fod})_3$ -Komplexes ein negatives Maximum bei 319 nm ((entsprechend (25*S*)-**3b**) und (25*R*)-**1b** ein positives Maximum ((entsprechend (25*R*)-**3b**) bei 319 nm, womit gezeigt ist, dass die Konfiguration an C(25) der synthetisierten Vitamin-D₃-Derivate derjenigen ihrer zugehörigen Cholesterinvorläufer entspricht, welche ihrerseits durch chemische Korrelation der Seitenkettenbausteine und eine Röntgenstrukturanalyse belegt ist.

Die Identität von (25*S*)-**1b** mit den natürlichen Metaboliten wurde durch unsere Kollegen in *Nutley* gezeigt [30]. Die Tris(trimethylsilyl)äther von (25*S*)-**1b** und (25*R*)-**1b** wurden in ihrem Eluierungsverhalten bei der Hochleistungsflüssigchromatographie mit dem Tris(trimethylsilyl)äther von natürlichem, aus Blutserum isolierten 25,26-Dihydroxy-vitamin-D₃ verglichen und dabei gezeigt, dass das (25*S*)-TMS-Derivat mit dem TMS-Derivat des natürlichen Metaboliten eluiert, wobei (25*S*)-**1b**- und (25*R*)-**1b**-Derivat bei dem verwendeten System getrennt eluiert werden.

Das physiologische Verhalten beider Vitamin-D₃-Derivate und insbesondere des natürlichen Metaboliten werden gegenwärtig untersucht.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Siehe [7] sowie folgende Ergänzungen: Die CD.-Spektren wurden bei Raumtemperatur am *Roussel-Jouan*-Dichrograph-II, Modell 185, bestimmt. Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC.) wurde auf einem *Kontron*-System ausgeführt (Pumpe: Altex 110 A; Detektor: Uvikon 725) unter Verwendung von *Hibar*-Fertigsäulen (*Merck*, 250 × 4 mm) beschickt mit *LiChrosorb* Si 60 (10 µm) oder *LiChrosorb* RP-8 (10 µm). Für die *Reversed-Phase*-Chromatographie unter Normaldruck und leichtem Überdruck wurde *LiChroprep* RP-8 (*Merck*; 40–63 µm) verwendet.

1. *Herstellung von (S)-4-(2-Bromäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan ((S)-5a).* Zu einer Lösung von 23 g (124 mmol) (S)-4-(2-Hydroxyäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan [7] (Reinheit 86%, GC.: OV 1) und 38 g (145 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei 0° 23,2 g (130 mmol) *N*-Bromsuccinimid innert 15 Min. gefügt und das Gemisch anschliessend noch 1 Std. gerührt. Nach Zugabe von 300 ml Hexan und Filtrieren über 100 g Kieselgel ergab das Eindampfen des Filtrates i. RV. 20,9 g (65%) (S)-**5a** als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +2,89^\circ$ ($c = 4,1$, Chloroform).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (223,11) Ber. C 43,07 H 6,78 Br 35,81% Gef. C 43,39 H 6,83 Br 35,94%

2. *Herstellung von (RS)-4-(2-Bromäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan (RS-5a).* Die Herstellung von (RS)-**5a** aus rac. 4-(2-Hydroxyäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan erfolgte in Analogie zum vorigen Abschnitt. Die chemische Identität wurde durch ¹H-NMR. und GC.-Vergleich (OV 1) bestimmt.

3. *Herstellung von (S)-4-(2-Jodäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan ((S)-5b).* Die Lösung von 4,38 g (S)-4-(2-Hydroxyäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan und 5,50 g Toluolsulfonylchlorid in 10 ml Methylenchlorid wurde bei 0° tropfenweise mit 4 ml Pyridin versetzt und 1 Std. bei 0° und 1 Std. bei RT. stehengelassen. Nach Zugabe von 100 g Eis und dann von 100 ml 1*N* H₂SO₄ wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen wurden 6,5 g (97%) (S)-4-(2-Tosyloxyäthyl)-2,2,4-trimethyl-dioxolan erhalten. Dieses Material wurde 1 Std. mit 50 g Natriumjodid und 500 ml Aceton unter Rückfluss erhitzt, anschliessend eingedampft und ein Rückstand in 100 ml Toluol suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 6 g (97%) (S)-4-(2-Jodäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan ((S)-**5b**) erhalten wurden. Sdp. 105°/0,4 Torr.

4. Herstellung von 2-[(S)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]äthyl-triphenylphosphoniumjodid ((S)-5c). Die Lösung von 6,0 g (S)-4-(2-Jodäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan und 10 g Triphenylphosphin in 200 ml Acetonitril wurde 70 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das nach dem Eindampfen zurückgebliebene viskose Öl wurde mit Äther versetzt, wobei allmählich Kristallisation eintrat. Nach mehrstündigem Stehen wurden die Kristalle abfiltriert, mit Äther gewaschen und i.HV. getrocknet. Es wurden auf diese Weise 10,6 g (91%) (S)-5c erhalten: hygroskopische Kristalle, Smp. 66–69°.

5. Herstellung von (R)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-acetaldehyd ((R)-5d). – 5.1. Aus (S)-Benzyloxy-methylmalonsäure-monoäthylester [7]. – 5.1.1. Herstellung von (S)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd ((S)-9). (S)-Benzyloxy-methylmalonsäure-monoäthylester wurde analog der für die (R)-Verbindung beschriebenen Reaktionsfolge [7] in (S)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolancarbonsäure-äthylester übergeführt ($[a_D] = +6,2^\circ$ ($c = 1,9$, Äthanol)). Von diesem Ester wurden 4,5 g (23,7 mmol) ebenfalls analog zur (R)-Verbindung (*loc. cit.*) mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) bei -70° zu (S)-9 reduziert. Die dabei erhaltene ätherische Lösung (ca. 100 ml) von (S)-9 wurde nach Trocknen mit Natriumhydrid direkt für die anschließende Wittig-Reaktion eingesetzt.

Ein anderer Ansatz wurde unter Isolierung des Aldehyds durch Destillation (Sdp. ca. $80^\circ/\text{ca.}$ 100 Torr) aufgearbeitet, wobei (S)-9 in 78% Ausbeute (Reinheit laut GC. 96%) erhalten wurde. – Die Verbindung (S)-9 war im IR.- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (R)-9 (*loc. cit.*) nicht unterscheidbar.

5.1.2. Herstellung von (R)-4-Vinyl-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan. Zu einer Suspension von 16 g (44,8 mmol) Methyl-triphenyl-phosphoniumbromid in 150 ml trockenem THF wurden bei 0° 16 ml 2M Butyllithium in Hexan getropft und das Gemisch anschliessend 30 Min. bei 0° gerührt. Zu der so hergestellten Lösung von Methylidenphosphoran wurde die Lösung des C₄-Aldehyds (S)-9 aus der vorangehend beschriebenen Reaktion (Kap. 5.1) unter Rühren bei 0° langsam gefügt, wobei die gelbe Ylidfarbe weitgehend verschwand. Das Gemisch wurde anschliessend über Nacht gerührt und allmählich auf RT. erwärmt. Die nach Filtration an Hyflo erhaltene Lösung⁹⁾ wurde im Kolben einer Kurzweg-Destillationsapparatur mit Natriumstückchen versetzt, mit Trockeneis gekühlt, und bei verschlossener, evakuierter (Ölpumpe) Apparatur unter Magnetührung langsam erwärmt und in die mit Trockeneis gekühlte Vorlage transferiert. Letzte Destillatmengen wurden mit dem Heissluftföhen übergetrieben. Die so erhaltene Lösung des Olefins wurde direkt für die unter 5.3 beschriebene Reaktion eingesetzt.

5.1.3. Herstellung von (R)-4-(2'-Hydroxyäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan. Die aus der voranstehend beschriebenen Reaktion erhaltene Lösung des C₅-Olefins wurde bei 0° mit 30 ml 1M Boran in THF versetzt und das Gemisch 4,5 Std. bei 0° gerührt (laut DC. war schon nach 2 Std. kein Olefin mehr vorhanden). Dann wurde bei 0° eine Lösung von 1 g NaOH in 8 ml Wasser und 10 ml 30proz. Wasserstoffperoxidlösung langsam zugefügt, wobei starke Gasentwicklung auftrat. Die Lösung wurde 48 Std. bei -20° stehengelassen, dann mit 20 g wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, anschliessend filtriert und der Rückstand 3mal mit je 150 ml Äther gewaschen. Die vereinten Filtrate wurden i.RV. eingedampft und der Rückstand bei $65^\circ/0,4$ Torr destilliert, wobei 1,2 g ca. 70proz. (GC.) Rohprodukt (ca. 31% bezogen auf eingesetzten C₄-Ester) erhalten wurden. Das Produkt wurde dann an Kieselgel mit Methylenchlorid/Äther 1:1 chromatographiert und anschliessend im Kragenkölbchen destilliert (45° Badtemperatur, 0,1 Torr). Es wurden auf diese Weise 650 mg der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (Reinheit laut GC.: 99,7%). $[a_D]^{25} = 8,02^\circ$ ($c = 2,1$, Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$.: 1,35 (s, 3 H, H₃C–C(4)); 1,42 (s, 6 H, 2 H₃C–C(2)); 1,65–2,0 (m, 2 H–C(1')); 2,60 (br. s, OH); 3,60–4,05 (m, 4 H, 2 H–C(5) und 2 H–C(2')).

Im Gegensatz zur (RS)-Verbindung [7] zeigte die Substanz im $^1\text{H-NMR}$. bei der Zugabe der 4fachen Gewichtsmenge Eu(hfc)₃ keine Aufspaltung der Signale für 2 H–C(5).

5.1.4. Oxydation des Alkohols (s. Kap. 5.3) zum Aldehyd (R)-5d. Die Oxydation wurde nach der in [7] für die (S)-Verbindung angegebenen Methode (Pyridiniumchlorochromat) ausgeführt und der Aldehyd (R)-5d nach 2maliger Destillation im Kragenkölbchen (15 Torr, ca. 90° Badtemp.) rein erhalten (GC.-Kontrolle). $[a_D] = 36,01^\circ$ ($c = 3,03$, Hexan) (für (S)-5d war $[a_D] = -38,9^\circ$ gefunden worden [7]). – $^1\text{H-NMR}$. identisch mit demjenigen von (RS)-5d.

⁹⁾ Wegen der hohen Flüchtigkeit des Reaktionsproduktes gelingt dessen Isolierung aus der Lösung nur mit grossen Verlusten, und es wird deshalb die Lösung des Reaktionsproduktes direkt für die nächste Reaktionsstufe (Hydroborierung) eingesetzt.

5.2. Aus (R)-Citramalsäure. Die durch mikrobiologische Racematspaltung von (RS)-Citramalsäure erhaltene (R)-Citramalsäure zeigte (als Dinatriumsalz) $[\alpha]_D = -29,6^\circ$ ($c = 0,5$, Wasser) (für das Dinatriumsalz der (S)-Verbindung: $[\alpha]_D = +30,1^\circ$ ($c = 0,5$, Wasser)).

Die Überführung von (–)-(R)-Citramalsäure in den Aldehyd (R)-5d erfolgte gemäss dem für die Herstellung von (S)-5d aus (+)-(S)-Citramalsäure beschriebenen Verfahren [7]. Der auf diesem Weg gewonnene Aldehyd (R)-5d erwies sich in allen Vergleichen mit dem durch Kettenverlängerung des C₄-Aldehyds erhaltenen Material identisch (Kap. 5.1).

6. Herstellung von [(20S)-6β-Methoxy-20-methyl-3a,5-cyclo-5a-pregnan-2-yl]-triphenylphosphonium-jodid (4d). Die Lösung von 9,35 g (20,5 mmol) (20S)-21-Jod-6β-methoxy-20-methyl-3a,5-cyclo-5a-pregnan (4c) und 6,64 g (25,3 mmol) Triphenylphosphin in 17 ml Acetonitril wurde zusammen mit 6,6 g (47,8 mmol) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat 12 Std. bei 100° (Badtemp.) kräftig gerührt. Nach Abkühlen auf RT. wurde das Gemisch mit 300 ml Aceton verrührt, filtriert, der Rückstand mit Aceton gewaschen und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene viskose Öl wurde mit Äther verrührt, wobei Kristallisation eintrat; die Kristalle wurden abfiltriert und mit Äther gewaschen. Zur Reinigung wurde das Phosphoniumsalz (13,25 g) in 175 ml Aceton gelöst und mit 500 ml Äther wieder gefällt, abfiltriert, mit Äther gewaschen und i.HV. getrocknet: 11,7 g (79,5%) 4d als farblose Kristalle, Smp. 230–231°. DC. (Essigsäureäthylester/Aceton/Ameisensäure 8:1:1): Rf 4d: 0,4; Rf 4c: 0,9. – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,3–0,75 (*m*, 2 H–C(4)); 0,55 (*s*, 3 H–C(18)); 0,95 (*d*, *J* = 6, 3 H–C(21)); *ca.* 0,95 (*s*, 3 H–C(19)); *ca.* 1,0–2,0 (*m*, CH und CH₂); 2,8 (*t*-artiges *m*, H–C(6)); 3,3 (*s*, OCH₃); 2,9–4,4 (*m*, 2 H–C(22)); 7,8 (*m*, 15 H, H-arom.).

7. Herstellung von (22RS,25S)-25,26-(Isopropylidendioxy)-6β-methoxy-22-hydroxy-3a,5-cyclo-5a-cholestan ((25S)-7) (Grignard-Route zu (25S)-6). In einem ausgeheizten, mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehenen Kolben wurden 6 g (27,0 mmol) Bromid (S)-5a zu einer Suspension von 0,8 g (33,3 mmol) Magnesiumspänen (mit Jod aktiviert) in 30 ml abs. Äther getropft. Nach 30 Min. Erhitzen unter Rückfluss wurde diese Lösung auf 0° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 9,2 g (26,7 mmol) 4a, in 20 ml Äther unter Rühren versetzt. Nach beendetem Zutropfen wurde weitere 3 Std. bei 0°, dann 15 Std. bei RT. gerührt. Das nach Zugabe von 50 ml gesättigter wässriger Ammonchloridlösung und anschliessender üblicher Aufarbeitung erhaltene ölige Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Toluol/Essigester 2:1 chromatographiert, wobei 6,8 g (52%) (25S)-7 als viskoses Öl erhalten wurden. $[\alpha]_D = +33,4^\circ$ ($c = 1,7$, Chloroform). DC. (Toluol/Essigsäureäthylester 2:1): Rf 7: 0,2; Rf 4a: 0,7. – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,3–0,9 (*m*, 2 H–C(4)); 0,74 und 0,75 (2 *s*, 3 H–C(18); wahrscheinlich C(22)-Epimere); 0,9 (*d*, *J* = 6, 3 H–C(21)); 1,03 (*s*, 3 H–C(19)); 1,28 (*s*, H₃C–C(25)); 1,40 (*s*, (CH₃)₂C); 1,1–2,2 (*m*, CH und CH₂); 2,78 (*m*, H–C(6)); 3,32 (*s*, OCH₃); 3,5–3,9 (*m*, H–C(3)); 3,75 (*AB*-System, *J* = 7, *Δν* = 5,2, 2 H–C(26)).

C₃₁H₅₂O₄ (488,75) Ber. C 76,18 H 10,72% Gef. C 76,14 H 10,84%

8. Herstellung von (25S)-25,26-(Isopropylidendioxy)-6β-methoxy-3a,5-cyclo-5a-cholestan ((25S)-6). – 8.1. Herstellung von (22RS,25S)-25,26-(Isopropylidendioxy)-6β-methoxy-22-mesyloxy-3a,5-cyclo-5a-cholestan. Die Lösung von 10 g (25S)-7 in einer Mischung von 179 ml Pyridin und 31,4 ml Methansulfonylchlorid wurde über Nacht bei RT. stehengelassen, dann mit 400 g Eis versetzt und 1 Std. gerührt. Das ausgefallene Material wurde abfiltriert und 5mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, danach in Methylenchlorid aufgenommen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach dem Eindampfen i.RV. erhaltene Rohprodukt wurde an 300 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 2:1 chromatographiert und lieferte 10,3 g (89%) Methansulfonsäureester als weisses Pulver, Smp. 118–120°, $[\alpha]_D = +34,8^\circ$ ($c = 2,6$, Chloroform). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,3–0,9 (*m*, 2 H–C(4)); 0,75 (*s*, 3 H–C(18)); 1,0 (*d*, *J* = 7, 3 H–C(21)); 1,04 (*s*, 3 H–C(19)); 1,1–2,1 (*m*, CH und CH₂); 1,3 (*s*, H₃C–C(25)); 1,4 (*s*, (CH₃)₂C); 2,79 (*m*, H–C(6)); 3,02 (*s*, CH₃SO₂); 3,34 (*s*, OCH₃); 3,75 (*AB*-System, *J* = 8, *Δν* = 6,3, 2 H–C(26)); 4,7–4,9 (*m*, H–C(22)).

8.2. Herstellung von (25S)-6 durch reduktive Entfernung der Mesyloxygruppe. Die Lösung von 1,9 g (3,35 mmol) des aus (25S)-7 erhaltenen Methansulfonates wurde 2 Std. zusammen mit 1,9 g (50 mmol) Natriumborhydrid in 40 ml Dimethylsulfoxid auf 90° erhitzt. Nach Abkühlen auf RT., Zugabe von Wasser und anschliessender üblicher Aufarbeitung, wurde das erhaltene Rohprodukt

an Kieselgel mit Toluol/Essigester chromatographiert, wobei 1,49 g öliges Produkt erhalten wurden¹⁰⁾. Dieses Material wurde in 40 ml Dioxan gelöst und 1 Std. in Gegenwart von 400 mg 10proz. Pt/C mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Abtrennung des Katalysators und nach Eindampfen i.R.V. wurden 1,29 g (81%) (25S)-6 als farbloses Öl erhalten, $[\alpha]_D^{20} = +28,4^\circ$ ($c = 3,8$, Chloroform). – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,3–0,9 (*m*, 2 H–C(4)); 0,73 (*s*, 3 H–C(18)); 0,95 (*d*, $J = 6$, 3 H–C(21)); 1,00 (*s*, 3 H–C(19)); 1,3 (*s*, H₃C–C(25)); 1,4 (*s*, (CH₃)₂C); 1,00–2,35 (*m*, CH und CH₂); 2,75 (*t*-artiges *m*, H–C(6)); 3,35 (*s*, OCH₃); 3,75 (*AB*-System, $J = 9$, $\Delta\nu = 6,9$, 2 H–C(26)).

C₃₁H₅₂O₃ (472,75) Ber. C 78,76 H 11,09% Gef. C 78,67 H 11,35%

9. *Herstellung von Essigsäure-[(25S)-25,26-(Isopropylidendioxy)-cholest-5-en-3 β -yl]ester ((25S)-3d).* Die Lösung von 1,28 g (2,72 mmol) (25S)-6 in 50 ml 1M Natriumacetat in Essigsäure/Essigsäureanhydrid 1:1 wurde 6 Std. auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde das Gemisch mit Wasser und Natriumcarbonat versetzt, mit Äther extrahiert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Es wurden 1,32 g (*ca.* 100%) (25S)-3d als farbloses Öl erhalten, das nach längerem Stehen im Kühlschrank bei –4° kristallisierte, Smp. 105–108° (Toluol/Essigester).

10. *Herstellung von (25S)-25,26-Dihydroxycholesterin ((25S)-3b).* Die Lösung von 7,8 g (15,6 mmol) (25S)-6 in 200 ml Dioxan wurde mit 0,3 g *p*-Toluolsulfonsäure in 60 ml Wasser versetzt und 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde der Katalysator durch Zugabe von Natriumcarbonat neutralisiert, die Lösung i.R.V. eingedampft und der Rückstand in Essigester suspendiert. Die ungelösten Salze wurden abfiltriert, der Filtrückstand mit Essigester gewaschen und die vereinigten Essigesterlösungen i.R.V. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in Methylenchlorid suspendiert, abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen und i.H.V. getrocknet, wobei 4,3 g (62%) (25S)-3b vom Smp. 179–182° erhalten wurden, $[\alpha]_D^{20} = -35,8^\circ$ ($c = 0,4$, Äthanol). Umkristallisation aus Methanol. CD-Spektrum siehe *Figur 1*. – ¹H-NMR. (90 MHz, DMSO): 0,65 (*s*, 3 H–C(18)); 0,80 (*d*, $J = 7$, 3 H–C(21)); 0,90 (*s*, 3 H–C(19)); 0,98 (*s*, H₃C–C(25)); *ca.* 1,0–2,3 (*m*, CH und CH₂); 3,1 (*d*, $J = 6$, 2 H–C(26)); 3,9 (*s*, HO–C(25)); 4,4 (*t*, $J = 5,5$ (HO–C(26))); 4,6 (*d*, $J = 4,5$, HO–C(3)); 5,25 (*m*, H–C(6)).

11. *Herstellung von (25S)-25,26-Dihydroxycholesterin-3,26-diacetat ((25S)-3c).* Die Lösung von 3,6 g (8,61 mmol) (25S)-3b in 33 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:2 wurde bei RT. über Nacht stehen gelassen. Nach der Zugabe von 30 ml Eiswasser wurde die ausgefallene Substanz abfiltriert und mit Wasser mehrmals gewaschen, in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen und Trocknen des Rückstandes bei 40° i.H.V. ergaben 3,6 g (25S)-3c als weisses Pulver, Smp. 117–119°; nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan: Smp. 119–120°, $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ ($c = 1,5$, Chloroform). DC. (Toluol/Essigester 2:1): Rf 3c = 0,3; Rf 3b = 0,0. – ¹H-NMR.¹¹⁾ von (25S)-3c (270 MHz): 0,7 (*s*, 3 H–C(18)); 0,9 (*d*, $J = 8$, 3 H–C(21)); 1,03 (*s*, 3 H–C(19)); 1,2 (*s*, H₃C–C(25)); *ca.* 0,9–2,3 (*m*, CH und CH₂); 2,03 und 2,10 (2 *s*, 2 CH₃COO); 3,95 (*AB*-System, $J = 11$, $\Delta\nu = 10$, 2 H–C(26)); 5,3 (*m*, H–C(6)).

C₃₁H₅₀O₅ (502,74) Ber. C 74,06 H 10,03% Gef. C 73,95 H 10,02%

12. *Herstellung von (22Z/E)-(25S)-25,26-(Isopropylidendioxy)-6 β -methoxy-3 α ,5-cyclo-5 α -cholest-22-en ((25S)-8).* – 12.1. *Wittig-Route I.* Zu einer Suspension von 1,1 g (2,07 mmol) [2-((S)-2,2,4-Tri-methyl-1,3-dioxolan-4-yl)äthyl]-triphenylphosphoniumjodid ((S)-5c) in 10 ml trockenem THF wurden bei –10° 1,3 ml (2,6 mmol) Butyllithium in Hexan unter Rühren getropft und zur vollständigen Ylidbildung noch $\frac{1}{2}$ Std. bei –10° gerührt. Zu der orange-roten Lösung des Ylids wurde bei –10° die Lösung von 705 mg (2,05 mmol) (20S)-6 β -Methoxy-20-methyl-3 α ,5-cyclo-5 α -pregnan-21-al (4a) in

¹⁰⁾ Laut ¹H-NMR. enthielt das so gewonnene Material etwa 5–10% Olefin (Eliminierung von Methansulfonsäure), die durch Chromatographie nicht abgetrennt werden konnten.

¹¹⁾ Ein geringer Unterschied in der chemischen Verschiebung (*ca.* 0,02 ppm), wie er für das *AB*-System der beiden Protonen an C(26) in (25S)-3c und (25R)-3c beobachtet wurde [2d] [17] bei Aufnahme der Spektren in CCl₄, wurde ebenfalls in d₆-Benzol beobachtet, nicht jedoch in CDCl₃: das Epimerengemisch zeigt demgemäss für das Signal bei *ca.* 3,95 ppm mehr als 4 Linien in CCl₄ oder Benzol. Die Angaben über die Richtung der Verschiebung sind jedoch in [2d] und [17] widersprüchlich.

2 ml THF langsam gefügt und das Gemisch über Nacht unter Erwärmenlassen auf RT. weitergerührt. Das Gemisch wurde dann mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid in üblicher Weise aufgearbeitet, wobei nach Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Essigester 2:1 780 mg (78%) des Kopplungsproduktes (25S)-8 als farbloses Öl erhalten wurden. DC. (Toluol/Essigsäureäthylester 2:1): Rf (25S)-8: 0,6; Rf 4a: 0,7. Das Produkt wurde direkt zu (25S)-6 hydriert. Siehe Kap. 13.

12.2. *Wittig-Route II.* Zu einer Suspension von 3,59 g (5,00 mmol) 4d in 100 ml trockenem THF wurden bei -78° 3,75 ml von 2M Butyllithium in Hexan (7,5 mmol) innert ca. 15 Min. unter Rühren getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch $\frac{1}{2}$ Std. bei -78° und anschliessend noch $\frac{1}{2}$ Std. bei -25° gerührt. Zu der tief orange-roten Ylidlösung wurde bei -20° die Lösung von 790 mg (5,00 mmol) C₅-Aldehyd (S)-5d in 2 ml THF langsam gefügt (allmähliches Entfärben der Lösung). Nach beendeter Zugabe des Aldehyds wurde das Gemisch noch $\frac{1}{2}$ Std. bei -20° , 1 Std. bei 0° und 4 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde dann mit Wasser versetzt und mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Toluol/Essigester 2:1 chromatographiert, und 1,53 g (75%) (25S)-8 wurden auf diese Weise als leicht gelbliches Öl erhalten, das beim Stehenlassen im Kühlschrank kristallisierte. Smp. $80-84^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = +21,2^{\circ}$ ($c = 0,2$, Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 0,3–0,9 (*m*, 2 H–C(4)); 0,78 (*s*, 3 H–C(18)); 1,0 (*d*, $J = 7$, 3 H–C(21)); 1,03 (*s*, 3 H–C(19)); 1,3 (*s*, H₃C–C(25)); 1,42 (*s*, (CH₃)₂C); *ca.* 1,0–2,5 (*m*, CH und CH₂); 2,8 (*m*, H–C(6)); 3,35 (*s*, OCH₃); 3,78 (*AB*-System, $J = 7$, $\Delta\nu = 7,5$, 2 H–C(26)); 4,75–5,42 (*m*, H–C(22), H–C(23)).

C₃₁H₅₀O₃ (470,74) Ber. C 79,10 H 10,71% Gef. C 78,84 H 10,75%

13. *Hydrierung des Kopplungsproduktes (25S)-8 zu (25S)-6.* – 13.1. Die Lösung von 1,29 g (2,74 mmol) des nach 12.1 erhaltenen Olefins (25S)-8 in 50 ml Essigester wurde über 0,8 g 10proz. Pt/C hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme nach 1 Std. beendet war. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung wurden 1,29 g (*ca.* 100%) (25S)-6 erhalten. Die Vollständigkeit der Hydrierung lässt sich durch DC. kontrollieren: Auf mit AgNO₃ imprägnierten Kieselgelplatten (Toluol/Essigester 2:1 als Laufmittel) sind Olefin (25S)-8 und die hydrierte Verbindung (25S)-6 unterscheidbar: Rf (25S)-6: 0,6; Rf (25S)-8: $<0,6$. Die auf diese Weise erhaltene Substanz erwies sich als mit den in Kap. 8 gewonnenen identisch (DC., $^1\text{H-NMR}$., MS.).

13.2. Das nach 12.2 erhaltene Olefin (25S)-8 wurde analog den obigen Bedingungen (13.1) in (25S)-6 übergeführt. Die auf diese Weise erhaltene Substanz erwies sich ebenfalls als mit den in Kap. 8 gewonnenen identisch (DC., $^1\text{H-NMR}$., MS.).

14. *Herstellung von ((22Z/E)-(25R)-25,26-(Isopropylidendioxy)-6 β -methoxy-3 α ,5-cyclo-5 α -cholest-22-en ((25R)-8).* Nach der in Kap. 12.2 beschriebenen Wittig-Route II; (25R)-8 war im DC. und $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum von (25S)-8 nicht unterscheidbar.

15. *Herstellung von (25R)-25,26-(Isopropylidendioxy)-6 β -methoxy-3 α ,5-cyclo-5 α -cholestan ((25R)-6).* Die Hydrierung des Olefins (25R)-8 erfolgte analog derjenigen von (25S)-8 (vgl. Kap. 13.2), $[\alpha]_D^{20} = +44,6^{\circ}$ ($c = 0,56$, Chloroform). Im DC. und $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz) war (25R)-6 nicht von (25S)-6 unterscheidbar; korrekte Elementaranalyse.

16. *Herstellung von Essigsäure-[(25R)-25,26-(Isopropylidendioxy)-cholest-5-en-3 β -yl]ester ((25R)-3d).* Aus (25R)-6, analog der in Kap. 9 für die entsprechende (25S)-Verbindung gegebenen Methode.

17. *Herstellung von (25R)-25,26-Dihydroxycholesterin ((25R)-3b).* Aus (25R)-6, analog der in Kap. 10 für die entsprechende (25S)-Verbindung gegebenen Methode. Smp. $188-192^{\circ}$. CD.-Spektrum s. Figur 1. Betreffend (25RS)-3b siehe [2b].

18. *Herstellung von (25R)-25,26-Dihydroxycholesterin-3,26-diacetat ((25R)-3c).* Aus (25R)-3b durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin, analog der in Kap. 11 für die Herstellung der entsprechenden (S)-Verbindung beschriebenen Methode. Umkristallisation aus Essigester/Hexan, Smp. $148-149^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -33,5^{\circ}$ ($c = 0,03$, Chloroform). Im DC.- und $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum (CDCl₃) von (25S)-3c nicht unterscheidbar (vgl. dazu ¹¹). Betreffend (25RS)-3c siehe [2b].

19. *Herstellung von (25RS)-25,26-(Isopropylidendioxy)-6 β -methoxy-3 α ,5-cyclo-5 α -cholestan ((25RS)-6).* Sowohl nach der Grignard-Route wie auch nach den beiden Wittig-Routen, analog den bereits für die (25S)-Verbindungen angegebenen Verfahren, unter Einsatz der jeweiligen racemischen C₅-Verbindung anstelle des optisch aktiven Bausteins. Das erhaltene Epimerengemisch (25RS)-6 liess sich im DC. und $^1\text{H-NMR}$. von (25S)-6 und (25R)-6 nicht unterscheiden.

20. *Herstellung von Essigsäure-[(25RS)-25,26-(isopropylidendioxy)-cholestan-5-en-3 β -yl]ester ((25RS)-3d). Aus (25RS)-6, analog der in Kap. 9 für die (25S)-Verbindung angegebenen Methode. Im DC. und ¹H-NMR.-Spektrum nicht unterscheidbar von (25R)-3d bzw. (25S)-3d.*

21. *Herstellung von Essigsäure-[(25S)-25,26-(isopropylidendioxy)-7-oxocholest-5-en-3 β -yl]ester ((25S)-12). Zu einer Suspension von 4,5 g (45 mmol) Chromtrioxid in 30 ml Dichlormethan wurden bei –25° unter Rühren 4,5 g (46,9 mmol) 3,5-Dimethylpyrazol [26] gegeben und das Gemisch noch 15 Min. bei –25° gerührt. Dann wurde die Lösung von 1,3 g (2,60 mmol) (25S)-3d in Dichlormethan bei –20° unter Rühren zugetropft und weitere 3 Std. bei –20° gerührt. Nach Aufwärmen auf RT. wurde das Gemisch mit Toluol/Essigester 2:1 durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Abtrennung von Chromverbindungen und 3,5-Dimethylpyrazol¹²⁾) und die Säule mit Toluol/Essigester gründlich nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und dabei 1,28 g (94%) (25S)-12 als weisse Kristalle erhalten. DC. (Toluol/Essigester 2:1): R_f 0,4. – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,70 (s, 3 H–C(18)); 0,95 (d, J = 5,5, 3 H–C(21)); 1,12 (s, 3 H–C(19)); 1,28 (s, H₃C–C(25)); 1,39 (s, (CH₃)₂C); ca. 0,8–2,7 (CH und CH₂); 2,05 (s, CH₃COO); 3,77 (AB-System, J = 8, $\Delta\nu$ = 6,0, 2 H–C(26)); 4,5–5,1 (m, H_{ax}–C(3)); 5,75 (s, H–C(6)).*

22. *Herstellung von Essigsäure-[(25R)-25,26-(isopropylidendioxy)-7-oxocholest-5-en-3 β -yl]ester ((25R)-12). Aus (25R)-3d, analog zur Herstellung von (25S)-12 aus (25S)-3d (vgl. Kap. 21). Die zwei Epimere waren im DC. und ¹H-NMR. nicht unterscheidbar.*

23. *Herstellung von Essigsäure-[(25RS)-25,26-(isopropylidendioxy)-7-oxocholest-5-en-3 β -yl]ester ((25RS)-12). Aus (25RS)-3d, analog zur Herstellung von (25S)-12 aus (25S)-3d (vgl. Kap. 21). Die Verbindung (25RS)-12 war im DC. und ¹H-NMR. von (25S)-12 und (25R)-12 nicht unterscheidbar.*

24. *Herstellung von (22S,25S)-22,25,26-Trihydroxycholesterin-3,22,26-triacetat ((25S)-10). – 24.1. Herstellung von (22S,25S)-22,25,26-Trihydroxycholesterin. Die Lösung von 8,10 g (25S)-7 in 200 ml Dioxan wurde nach Zusatz von 60 ml Wasser und 0,30 g p-Toluolsulfonsäure 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther suspendiert, abfiltriert¹³⁾, mit Äther gewaschen und i.HV. getrocknet, wobei 5,80 g (22S,25S)-22,25,26-Trihydroxycholesterin als Rohprodukt erhalten wurden. Dieses Material wurde direkt in die nächste Stufe zur Acetylierung eingesetzt. Das aus einem anderen Ansatz erhaltene Rohprodukt wurde aus Essigester umkristallisiert, Smp. 220–222°, [α]_D = –36,3° (c = 1,2, Methanol). – ¹H-NMR. (90 MHz, d₆-DMSO): 0,65 (s, 3 H–C(18)); 0,84 (d, J = 6, 3 H–C(21)); 0,91 (s, 3 H–C(19)); 0,97 (s, 3 H–C(27)); ca. 1–2,3 (m, CH und CH₂); 3,13 (s, HO–C(25)); 3,13 (d, J = 3, HO–CH); 4,41 (t, J = 6, HO–C(26)); 4,59 (d, J = 5, HO–CH); 5,28 (m, H–C(6)).*

24.2. *Acetylierung der Trihydroxyverbindung zum Triacetat (25S)-10. Die Lösung von 5,8 g des voranstehend erhaltenen (22S,25S)-22,25,26-Trihydroxycholesterins in 60 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:2 wurde über Nacht bei RT. stehengelassen. Nach der Zugabe von Eis wurde 1 Std. gerührt, die ausgefallene Substanz abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen. Das so erhaltene Produkt wurde an Kieselgel mit Toluol/Essigester chromatographiert und dabei 5,18 g des Triacetates (25S)-10 isoliert, Smp. 135–136°, [α]_D = –49,2° (c = 1,7, Chloroform). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,68 (s, 3 H–C(18)); 1,00 (d, J = 7, 3 H–C(21)); 1,02 (s, 3 H–C(19)); 1,20 (s, 3 H–C(27)); 2,01, 2,04 und 2,10 (3 s, 3 CH₃COO); 1–2,4 (m, CH und CH₂); 3,96 (s, 2 H–C(26)); 4,55 (m, H_{ax}–C(3)); 4,94 (m, H–C(22)); 5,42 (m, H–C(6)).*

C₃₃H₅₂O₇ (560,77) Ber. C 70,68 H 9,35% Gef. C 70,52 H 9,48%

25. *Herstellung von (22S,25S)-25-Hydroxy-27-oxocholest-5-en-3 β ,22,26-triacetat ((25S)-11). Durch allylische Oxydation von (25S)-10 mit Chromtrioxid in 3,5-Dimethylpyrazol, entsprechend der in Kap. 21 gegebenen allgemeinen Vorschrift. Umkristallisation aus Dichlormethan/Hexan, Smp. 189–190°. – ¹H-NMR. (80 MHz): 0,7 (s, 3 H–C(18)); 1,0 (d, J = 7, 3 H–C(21)); 1,2 (s, 3 H–C(19), 3 H–C(25)); 2,01 und 2,06 (2 s, 3 CH₃COO); 1,4–2,6 (m, CH und CH₂); 3,94 (s, 2 H–C(26)); 4,6*

¹²⁾ Die Rückgewinnung des 3,5-Dimethylpyrazols ist möglich, vgl. [26a].

¹³⁾ Laut ¹H-NMR.-Spektrum fand sich im Filtrat ein geringer Anteil des C(22)-Epimeren, während der Rückstand (Rohprodukt) nahezu frei davon war.

(*m*, H–C(22)); 4,9 (*m*, H–C(3)); 5,6 (*m*, H–C(6)). – MS.: 454 (5, *M* – 2 HOAc), 394 (100, *M* – 3 HOAc), 269 (48), 227 (21), 187 (37), 174 (36), 161 (31), 107 (20), 91 (18), 43 (17).

C₃₃H₅₀O₈ (574,73) Ber. C 68,96 H 8,77% Gef. C 68,94 H 8,66%

Für die Gewinnung von Einzelkristallen für die Röntgenstrukturanalyse wurde die Substanz aus Essigsäureäthylester/Heptan bei – 20° umkristallisiert.

Daten zur Röntgenstrukturanalyse (vom Computer gelieferte Tabellen):

Tabelle 1. *Atom-Koordinaten* (mit Standardabweichungen) *und* *isotrope Temperaturfaktoren*

Atom	X	Y	Z	B
C(1)	0,5728 (5)	0,5070 (14)	0,7009 (16)	3,7
H(11)	0,5541	0,4302	0,7715	5,4
H(12)	0,5486	0,5816	0,7609	5,4
C(2)	0,6418 (5)	0,5165 (14)	0,7594 (19)	4,3
H(21)	0,6610	0,5965	0,7024	5,4
H(22)	0,6464	0,5142	0,9238	5,4
C(3)	0,6782 (5)	0,4148 (14)	0,6660 (16)	3,8
H(31)	0,6579	0,3380	0,7324	5,4
C(4)	0,6717 (5)	0,4112 (15)	0,4394 (17)	4,2
H(41)	0,6937	0,4870	0,3753	5,4
H(42)	0,6954	0,3352	0,3824	5,4
C(5)	0,6023 (5)	0,4078 (14)	0,3752 (16)	3,2
C(6)	0,5827 (5)	0,3302 (14)	0,2408 (17)	3,8
H(61)	0,6159	0,2663	0,1865	5,4
C(7)	0,5175 (5)	0,3290 (14)	0,1643 (16)	3,4
C(8)	0,4721 (4)	0,4202 (14)	0,2194 (14)	2,9
H(81)	0,4778	0,4871	0,1062	5,4
C(9)	0,4877 (5)	0,4622 (13)	0,4364 (15)	2,9
H(91)	0,4815	0,3883	0,5344	5,4
C(10)	0,5580 (5)	0,5000 (0)	0,4672 (15)	3,0
C(11)	0,4413 (5)	0,5574 (14)	0,5032 (18)	3,8
H(111)	0,4500	0,6329	0,4112	5,4
H(112)	0,4505	0,5772	0,6618	5,4
C(12)	0,3718 (5)	0,5241 (14)	0,4805 (17)	4,1
H(121)	0,3614	0,4554	0,5864	5,4
H(122)	0,3427	0,5981	0,5159	5,4
C(13)	0,3556 (5)	0,4831 (13)	0,2624 (16)	2,8
C(14)	0,4020 (5)	0,3863 (13)	0,2079 (15)	2,8
H(141)	0,4046	0,3181	0,3199	5,4
C(15)	0,3753 (5)	0,3364 (14)	0,0103 (16)	3,5
H(151)	0,3915	0,3849	– 0,1202	5,4
H(152)	0,3888	0,2472	– 0,0068	5,4
C(16)	0,3022 (6)	0,3478 (15)	0,0353 (18)	4,3
H(161)	0,2817	0,3900	– 0,0965	5,4
H(162)	0,2808	0,2639	0,0536	5,4
C(17)	0,2914 (5)	0,4224 (13)	0,2315 (15)	2,9
H(171)	0,2812	0,3762 (13)	0,3708 (15)	5,4
C(18)	0,3606 (5)	0,5832 (14)	0,1106 (16)	3,4
H(181)	0,4057	0,6264	0,1315	5,4
H(182)	0,3223	0,6434	0,1370	5,4
H(183)	0,3574	0,5505	– 0,0435	5,4
C(19)	0,5743 (6)	0,6172 (14)	0,3646 (18)	4,4
H(191)	0,5440	0,6838	0,4259	5,4

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Atom	X	Y	Z	B
H(192)	0,5668	0,6107	0,2017	5,4
H(193)	0,6235	0,6385	0,3950	5,4
C(20)	0,2296 (5)	0,4911 (15)	0,2215 (17)	3,6
H(201)	0,2324	0,5443	0,0865	5,4
C(21)	0,2205 (6)	0,5763 (16)	0,3979 (19)	5,2
H(211)	0,2610	0,6335	0,4061	5,4
H(212)	0,2164	0,5295	0,5398	5,4
H(213)	0,1778	0,6260	0,3722	5,4
C(22)	0,1722 (5)	0,4069 (14)	0,2042 (16)	3,5
H(221)	0,1802	0,3521	0,0735	5,4
C(23)	0,1073 (5)	0,4616 (14)	0,1647 (18)	3,9
H(231)	0,0995	0,5282	0,2770	5,4
H(232)	0,0712	0,3961	0,1797	5,4
C(24)	0,1021 (5)	0,5147 (14)	–0,0476 (16)	3,8
H(241)	0,1315	0,5910	–0,0518	5,4
H(242)	0,1193	0,4530	–0,1577	5,4
C(25)	0,0338 (5)	0,5488 (13)	–0,1076 (16)	2,8
C(26)	0,0307 (5)	0,5992 (15)	–0,3185 (17)	4,1
H(261)	–0,0182	0,6185	–0,3568	5,4
H(262)	0,0494	0,5380	–0,4270	5,4
C(27)	0,0040 (6)	0,6301 (15)	0,0402 (19)	4,7
H(271)	0,0318	0,7082	0,0483	5,4
H(272)	0,0022	0,5906	0,1894	5,4
H(273)	–0,0437	0,6505	–0,0101	5,4
C(28)	0,7688 (7)	0,3762 (15)	0,8815 (21)	5,0
C(29)	0,8371 (7)	0,3924 (19)	0,9047 (24)	7,2
H(291)	0,8468	0,3764	1,0644	5,4
H(292)	0,8534	0,4777	0,8648	5,4
H(293)	0,8618	0,3294	0,8130	5,4
C(30)	0,1562 (7)	0,2378 (16)	0,4093 (23)	5,7
C(31)	0,1615 (8)	0,1904 (18)	0,6151 (24)	7,2
H(311)	0,1359	0,1109	0,5909	5,4
H(312)	0,1327	0,2486	0,7040	5,4
H(313)	0,2053	0,1727	0,6962	5,4
C(32)	0,0463 (6)	0,7947 (15)	–0,4341 (19)	4,6
C(33)	0,0861 (7)	0,8969 (16)	–0,4005 (22)	6,1
H(331)	0,0806	0,9676	–0,5063	5,4
H(332)	0,1294	0,8507	–0,4342	5,4
H(333)	0,0883	0,9298	–0,2464	5,4
O(34)	0,5024 (4)	0,2461 (11)	0,0498 (12)	4,7
O(35)	0,7460 (4)	0,4236 (13)	0,7107 (12)	5,3
O(36)	0,7351 (5)	0,3246 (13)	0,9966 (15)	6,9
O(37)	0,1698 (4)	0,3500 (12)	0,4011 (12)	4,4
O(38)	0,1443 (6)	0,1846 (15)	0,2580 (18)	8,4
O(39)	0,0675 (4)	0,7025 (12)	–0,3252 (13)	5,1
O(40)	–0,0019 (4)	0,7885 (13)	–0,5297 (14)	5,9
O(41)	–0,0053 (4)	0,4457 (12)	–0,1125 (11)	4,3

26. *Herstellung von Essigsäure-[(25S)-25,26-(isopropylidendioxy)-7-[(p-tolylsulfonyl)hydrazono]-cholest-5-en-3 β -yl]ester ((25S)-13).* Die Lösung von 6,50 g (12,7 mmol) (25S)-12 und 6,50 g (35,0 mmol) p-Tolylsulfonylhydrazin in 175 ml Methanol wurde 7 Std. unter Rückfluss erhitzt, i.RV. eingedampft

Tabelle 2. Bindungslängen (mit Standardabweichungen) in Å

Atoms	Length	Atoms	Length
C(2)–C(1)	1,501 (0,015)	C(16)–C(15)	1,550 (0,015)
C(10)–C(1)	1,562 (0,014)	C(17)–C(16)	1,566 (0,015)
C(3)–C(2)	1,536 (0,017)	C(20)–C(17)	1,525 (0,015)
C(4)–C(3)	1,490 (0,014)	C(21)–C(20)	1,534 (0,017)
O(35)–C(3)	1,457 (0,013)	C(22)–C(20)	1,557 (0,016)
C(5)–C(4)	1,517 (0,015)	C(23)–C(22)	1,526 (0,015)
C(6)–C(5)	1,323 (0,015)	O(37)–C(22)	1,449 (0,013)
C(10)–C(5)	1,543 (0,015)	C(24)–C(23)	1,524 (0,015)
C(7)–C(6)	1,458 (0,015)	C(25)–C(24)	1,537 (0,015)
C(8)–C(7)	1,472 (0,015)	C(26)–C(25)	1,501 (0,015)
O(34)–C(7)	1,260 (0,013)	C(27)–C(25)	1,492 (0,016)
C(9)–C(8)	1,536 (0,013)	O(41)–C(25)	1,453 (0,013)
C(14)–C(8)	1,525 (0,014)	O(39)–C(26)	1,428 (0,014)
C(10)–C(9)	1,553 (0,014)	C(29)–C(28)	1,455 (0,019)
C(11)–C(9)	1,538 (0,015)	O(35)–C(28)	1,334 (0,014)
C(19)–C(10)	1,557 (0,016)	O(36)–C(28)	1,197 (0,015)
C(12)–C(11)	1,518 (0,015)	C(31)–C(30)	1,459 (0,019)
C(13)–C(12)	1,541 (0,014)	O(37)–C(30)	1,335 (0,016)
C(14)–C(13)	1,532 (0,014)	O(38)–C(30)	1,193 (0,016)
C(17)–C(13)	1,534 (0,014)	C(33)–C(32)	1,466 (0,019)
C(18)–C(13)	1,533 (0,015)	O(39)–C(32)	1,360 (0,015)
C(15)–C(14)	1,523 (0,014)	O(40)–C(32)	1,193 (0,014)

und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol/Essigsäureäthylester 2:1 chromatographiert, wobei 8,50 g (98,5%) des Hydrazons (25*S*)-**13** in Form weisser Kristalle erhalten wurden. Es handelt sich dabei mit grosser Wahrscheinlichkeit um ein Gemisch der *syn*- und *anti*-Form des Hydrazons. DC. (Toluol/Essigsäureäthylester 2:1): Rf (25*S*)-**13**: 0,33; (25*S*)-**12**: 0,38. – ¹H-NMR.: 0,7 (s, 3 H–C(18)); 0,97 (d, *J* = 5,5, 3 H–C(21)); 1,12 (s, 3 H–C(19)); 1,3 (s, H₃C–C(25)); 1,42 (s, (CH₃)₂C); 2,05 (s, CH₃COO); 2,45 (H₃C–Ar); 3,75 (*AB*-System, *J* = 8, Δ*v* = 6, 2 H–C(6)); 4,4–4,9 (*m*, H_{ax}–C(3)); 6,05 (s, H–C(6)); 7,61 (*m*, arom. H).

27. Herstellung von Essigsäure-[(25*R*)-25,26-(isopropylidendioxy)-7-[(*p*-tolylsulfonyl)hydrazono]-cholest-5-en-3β-yl]ester ((25*R*)-**13**). Aus (25*R*)-**12**, analog zu Kap. 26. Im DC. und im ¹H-NMR.-Spektrum von (25*S*)-**13** nicht unterscheidbar.

28. Herstellung von Essigsäure-[(25*RS*)-25,26-(isopropylidendioxy)-7-[(*p*-tolylsulfonyl)hydrazono]-cholest-5-en-3β-yl]ester ((25*RS*)-**13**). Aus (25*RS*)-**12**, analog zu Kap. 26. Im DC. und im ¹H-NMR.-Spektrum von (25*S*)-**13** nicht unterscheidbar.

29. Herstellung von (25*S*)-Cholesta-5,7-dien-3β,25,26-triol ((25*S*)-**2b**). – 29.1. Herstellung von (25*S*)-25,26-(isopropylidendioxy)cholesta-5,7-dien-3β-ol ((25*S*)-**2c**). In einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen Rundkolben wurde die Lösung von 10,0 g (14,75 mmol) Tosylhydrazon (25*S*)-**13** in 300 ml Toluol mit 8,5 g (1,06 mmol) fein pulverisiertem Lithiumhydrid versetzt und die Suspension unter kräftigem Rühren 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wurden unter Rühren langsam 100 ml Methanol und 100 ml Eiswasser zur Beseitigung des überschüssigen Lithiumhydrids zugegeben (dabei wurde die 3-Acetoxygruppe zur 3-Hydroxygruppe hydrolysiert). Nach üblicher Aufarbeitung mit Äther wurden 5,67 g (99,5%) Rohprodukt erhalten, die nach Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Essigsäureäthylester 2:1 3,87 g (69%) des 5,7-Diens (25*S*)-**2c** lieferten: farbloses Öl, das beim Stehen im Kühlschrank kristallisierte, Smp. 132–133°. Das Produkt war laut DC. und HPLC. rein. DC. (Toluol/Essigsäureäthylester 2:1): Rf (25*S*)-**2c**: 0,3; (Rf 3-Acetat von (25*S*)-**2c**: 0,7). DC. (Essigsäureäthylester/Methanol 9:1): Rf (25*S*)-**2c**: 0,6. – UV. (λ_{max} in nm(*e*)). Hexan, 3,95 mg%): 271 (7503), 281 (7815), 293 (4733). – ¹H-NMR. (60 MHz): 0,65 (s, 3 H–C(18));

Tabelle 3. Bindungswinkel (mit Standardabweichungen) in Grad

Atoms	Angle	Atoms	Angle
C(10)–C(1)–C(2)	116,3 (0,9)	C(15)–C(14)–C(8)	119,5 (0,8)
C(3)–C(2)–C(1)	108,9 (1,0)	C(15)–C(14)–C(13)	104,1 (0,8)
C(4)–C(3)–C(2)	112,0 (1,0)	C(16)–C(15)–C(14)	103,9 (0,8)
O(35)–C(3)–C(2)	110,8 (0,9)	C(17)–C(16)–C(15)	106,3 (0,8)
O(35)–C(3)–C(4)	106,7 (0,9)	C(16)–C(17)–C(13)	103,4 (0,8)
C(5)–C(4)–C(3)	111,1 (0,9)	C(20)–C(17)–C(13)	120,8 (0,9)
C(6)–C(5)–C(4)	119,8 (1,0)	C(20)–C(17)–C(16)	112,3 (0,8)
C(10)–C(5)–C(4)	117,1 (0,9)	C(21)–C(20)–C(17)	114,5 (0,9)
C(10)–C(5)–C(6)	123,1 (0,9)	C(22)–C(20)–C(17)	109,5 (0,9)
C(7)–C(6)–C(5)	121,6 (1,1)	C(22)–C(20)–C(21)	111,2 (1,0)
C(8)–C(7)–C(6)	121,2 (1,0)	C(23)–C(22)–C(20)	116,3 (1,0)
O(34)–C(7)–C(6)	116,5 (1,0)	O(37)–C(22)–C(20)	104,6 (0,8)
O(34)–C(7)–C(8)	122,3 (1,0)	O(37)–C(22)–C(23)	107,8 (0,9)
C(9)–C(8)–C(7)	108,6 (0,8)	C(24)–C(23)–C(22)	112,6 (0,9)
C(14)–C(8)–C(7)	115,4 (0,9)	C(25)–C(24)–C(23)	113,6 (0,9)
C(14)–C(8)–C(9)	109,3 (0,8)	C(26)–C(25)–C(24)	111,9 (0,9)
C(10)–C(9)–C(8)	114,1 (0,8)	C(27)–C(25)–C(24)	113,1 (0,9)
C(11)–C(9)–C(8)	111,0 (0,8)	C(27)–C(25)–C(26)	109,4 (0,9)
C(11)–C(9)–C(10)	111,3 (0,9)	O(41)–C(25)–C(24)	108,7 (0,9)
C(5)–C(10)–C(1)	107,4 (0,8)	O(41)–C(25)–C(26)	106,1 (0,8)
C(9)–C(10)–C(1)	109,2 (0,8)	O(41)–C(25)–C(27)	107,2 (0,9)
C(9)–C(10)–C(5)	109,2 (0,8)	O(39)–C(26)–C(25)	109,5 (0,9)
C(19)–C(10)–C(1)	109,5 (0,9)	O(35)–C(28)–C(29)	112,7 (1,3)
C(19)–C(10)–C(5)	107,7 (0,9)	O(36)–C(28)–C(29)	125,8 (1,4)
C(19)–C(10)–C(9)	113,8 (0,9)	O(36)–C(28)–O(35)	121,5 (1,3)
C(12)–C(11)–C(9)	113,6 (1,0)	O(37)–C(30)–C(31)	112,9 (1,4)
C(13)–C(12)–C(11)	112,2 (0,9)	O(38)–C(30)–C(31)	125,9 (1,5)
C(14)–C(13)–C(12)	107,7 (0,8)	O(38)–C(30)–O(37)	121,1 (1,4)
C(17)–C(13)–C(12)	117,1 (0,9)	O(39)–C(32)–C(33)	112,0 (1,0)
C(17)–C(13)–C(14)	101,1 (0,8)	O(40)–C(32)–C(33)	127,6 (1,3)
C(18)–C(13)–C(12)	110,5 (0,9)	O(40)–C(32)–O(39)	120,2 (1,3)
C(18)–C(13)–C(14)	111,1 (0,8)	C(28)–O(35)–C(3)	119,2 (1,0)
C(18)–C(13)–C(17)	109,0 (0,8)	C(30)–O(37)–C(22)	119,3 (1,0)
C(13)–C(14)–C(8)	114,5 (0,8)	C(32)–O(39)–C(26)	120,1 (0,9)

0,96 (*s*, 3 H–C(19)); 0,98 (*d*, $J = 5,5$, 3 H–C(21)); 1,28 (*s*, H₃C–C(25)); 1,40 (*s*, (CH₃)₂C); *ca.* 1,0–2,5 (*m*, CH und CH₂); 3,77 (*AB*-System, $J = 8$, $\Delta\nu = 6$, 2 H–C(26)); 5,5 (*m*, H–C(6), H–C(7), 5,7-dien).

29.2. *Entfernung der Isopropyliden-Schutzgruppe: Überführung von (25S)-2c in (25S)-2b.* Die Suspension von 10 g Dowex $\times 8$ (H⁺-Form; 200–400 mesh) in 100 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 3,87 g (8,5 mmol) (25S)-2c in 5 ml Methanol versetzt und 6 Std. bei RT. kräftig gerührt. Das Ionenaustauscherharz wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das gelbliche Filtrat i.R.V. eingedampft, wobei 1,55 g Rohprodukt erhalten wurden. Dieses wurde in Dichlormethan suspendiert, die Kristalle nach 30 Min. abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und i.HV. getrocknet. Auf diese Weise wurden 1,35 g (44%) (25S)-2b in Form weisser Kristalle erhalten, Smp. 164–169°. Nach Chromatographie an *LiChroprep*. RP-2 mit Acetonitril/Wasser 1:1, Smp. 183–186°. DC. (Essigester/Methanol 9:1): Rf (25S)-2b: 0,43; Rf (25S)-2c: 0,6. – UV. ($\lambda_{\max}(\epsilon)$, Äthanol, 6,1 mg%): 271 (12708), 281 (13306), 293 (8597).

Wegen der geringen Löslichkeit von (25S)-2b in CDCl₃ wurde es zur Aufnahme des NMR.-Spektrums in das 3,26-Diacetat übergeführt (analog zu (25S)-3b (Kap. 11)). – ¹H-NMR. (90 MHz): 0,64 (*s*, 3 H–C(18)); 0,95 (*s*, 3 H–C(19)); 0,95 (*d*, $J = 6$, 3 H–C(21)); 1,2 (*s*, H₃C–C(25)); *ca.* 1,1–2,5 (*m*, CH und CH₂); 1,05 und 1,10 (2 *s*, CH₃COO); 3,99 (*s*, 2 H–C(26)); 5,50 (*m*, 4 Linien, H–C(6), H–C(7) und 5,7-Dien).

Tabelle 4. Einige Torsionswinkel

Atoms	Angle	Atoms	Angle
C(2)((C(1)–C(10))C(19))	– 68,0	C(5)((C(6)–C(7))C(8))	5,5
C(1)((C(2)–C(3))O(35))	177,2	C(6)((C(7)–C(8))C(9))	– 32,6
C(2)((C(3)–O(35))C(28))	89,2	C(7)((C(8)–C(9))C(10))	53,7
C(5)((C(6)–C(7))O(34))	– 174,4	C(8)((C(9)–C(10))C(5))	– 46,9
C(11)((C(12)–C(13))C(18))	– 67,5	C(9)((C(10)–C(5))C(6))	18,6
C(15)((C(16)–C(17))C(20))	151,1	C(10)((C(5)–C(6))C(7))	2,1
C(16)((C(17)–C(20))C(21))	– 173,2	C(8)((C(9)–C(11))C(12))	52,9
C(16)((C(17)–C(20))C(22))	61,2	C(9)((C(11)–C(12))C(13))	– 54,0
C(17)((C(20)–C(22))C(23))	– 172,3	C(11)((C(12)–C(13))C(14))	53,9
C(17)((C(20)–C(22))O(37))	69,0	C(12)((C(13)–C(14))C(8))	– 57,9
C(20)((C(22)–O(37))C(30))	– 140,6	C(13)((C(14)–C(8))C(9))	58,3
C(20)((C(22)–C(23))C(24))	68,4	C(14)((C(8)–C(9))C(11))	– 53,0
C(22)((C(23)–C(24))C(25))	168,5	C(13)((C(14)–C(15))C(16))	– 34,3
C(23)((C(24)–C(25))C(26))	– 179,2	C(14)((C(15)–C(16))C(17))	9,1
C(23)((C(24)–C(25))O(41))	– 62,3	C(15)((C(16)–C(17))C(13))	19,1
C(24)((C(25)–C(26))O(39))	– 62,4	C(16)((C(17)–C(13))C(14))	– 39,6
C(25)((C(26)–O(39))C(32))	– 141,2	C(17)((C(13)–C(14))C(15))	46,5
C(3)((O(35)–C(28))C(29))	– 179,9	C(3)((C(4)–C(5))C(6))	– 130,8
C(3)((O(35)–C(28))O(36))	1,5	C(4)((C(5)–C(6))C(7))	– 175,7
C(22)((O(37)–C(30))C(31))	174,4	C(6)((C(7)–C(8))C(14))	– 155,6
C(22)((O(37)–C(30))O(38))	– 2,2	C(7)((C(8)–C(14))C(15))	– 54,6
C(26)((O(39)–C(32))C(33))	172,4	C(16)((C(17)–C(13))C(12))	– 156,1
C(26)((O(39)–C(32))O(40))	– 2,4	C(17)((C(13)–C(12))C(11))	166,9
C(1)((C(2)–C(3))C(4))	58,3	C(12)((C(11)–C(9))C(10))	– 178,8
C(2)((C(3)–C(4))C(5))	– 55,9	C(11)((C(9)–C(10))C(1))	69,3
C(3)((C(4)–C(5))C(10))	51,3	C(9)((C(10)–C(1))C(2))	166,9
C(4)((C(5)–C(10))C(1))	– 45,3	C(1)((C(10)–C(5))C(6))	136,9
C(5)((C(10)–C(1))C(2))	48,6	C(7)((C(8)–C(9))C(11))	– 179,6
C(10)((C(1)–C(2))C(3))	– 55,9	C(12)((C(13)–C(14))C(15))	169,8

29.3. *Überführung von Tosylhydrazon (25S)-13 in das Dien (25S)-2b mit direkter Weiterverarbeitung der Zwischenverbindung (25S)-2c.* Die Lösung von 17 g (25S)-13 in 250 ml Toluol wurde mit 20 g fein pulverisiertem Lithiumhydrid versetzt und die Suspension 2 Std. unter kräftigem Rühren und unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wurde das überschüssige Lithiumhydrid durch Zugabe von 100 ml Methanol und 100 ml Eiswasser zersetzt und das Gemisch anschliessend mit Essigester im Scheidetrichter extrahiert, wobei nach Trocknung und Eindampfen der vereinigten organischen Extrakte i.RV. 10,35 g (91%) (25S)-2c erhalten wurden. Die Lösung dieses Produktes in 30 ml Chloroform wurde zu einer Suspension von 7,0 g Dowex $\times$ 8 (H⁺-Form, 200–400 mesh) in 70 ml Methanol gegeben und die Suspension 2 Std. kräftig gerührt (Kontrolle des Umsatzes durch DC.). Die Aufarbeitung entsprechend Kap. 29.2 lieferte 8,3 g (80%) (25S)-2b in Form weisser Kristalle, Smp. 165–169°. Laut DC. und HPLC. rein.

Die Chromatographie von (25S)-2c führt offenbar zu Verlusten, ebenso eine längere Einwirkungsdauer des sauren Ionenaustauschers bei der Überführung von (25S)-2c in (25S)-2b (DC.-Kontrolle).

30. *Herstellung von (25R)-Cholesta-5,7-dien-3 β ,25,26-triol ((25R)-2b).* Aus (25R)-13 nach der in Kap. 29 für die (25S)-Verbindung beschriebenen Methode. Die Verbindung unterschied sich im DC. und im ¹H-NMR.-Spektrum nicht von (25S)-2b. Smp. 195–200° [30]. Reinheit durch HPLC. kontrolliert.

31. *Herstellung von (25RS)-Cholesta-5,7-dien-3 β ,25,26-triol ((25RS)-2b).* Aus (25RS)-13 nach Kap. 29 via (25RS)-2c. Die Verbindung unterschied sich im DC. und im ¹H-NMR.-Spektrum nicht von (25S)-2b. Smp. (25RS)-2b: 160–164° ([8]: 165–168°; 174–178°). Reinheit durch HPLC. kontrolliert.

32. *Herstellung von (25S)-25,26-Dihydroxycholecalciferol ((25S)-1b)*. Das durch photochemisch-thermische Umwandlung von 1,35 g «Provitamin» (25S)-2b nach [28]¹⁴⁾ erhaltene Reaktionsgemisch wurde am *Sephadex* LH-20 mit Chloroform/Hexan 65:35 chromatographiert, wobei die Komponenten in der Reihenfolge «Prävitamin», «Vitamin», «Provitamin» eluiert wurden (UV.- und DC.-Kontrolle der Fraktionen). Die das «Vitamin» (25S)-1b enthaltenden Fraktionen wurden zusammengefasst¹⁵⁾ und unter Lichtausschluss i.R.V. eingedampft, wobei zunächst ein gelbes Öl erhalten wurde, das aus Ameisensäuremethylester¹⁶⁾ kristallisiert und umkristallisiert wurde. Auf diese Weise wurden 650 mg (48%) (25S)-1b erhalten: weisse Kristalle, Smp. 134–135°. *Flash*-Chromatographie an Kieselgel (Korngrösse 40–63 μ) unter leichtem Überdruck mit Äther, gefolgt von Rekristallisation des eluierten Produktes aus Ameisensäuremethylester, ergab Kristalle vom Smp. 139–140°, die laut HPLC. keine Verunreinigungen mehr enthielten. CD. Eu(fod)_3 induzierter *Cotton*-Effekt ($c = 1,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$), Methylenchlorid: $\lambda_{\text{max}} = 318$ ($\Delta\epsilon = -3,60$): entsprechend dem Cholesterinvorläufer (25S)-3b (Triol). – UV.: 264 (17700). – $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz): 0,54 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 0,95 (d, $J = 7$, 3 $\text{H}-\text{C}(21)$); 1,2 (s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(25)$); ca. 1,0–2,9 (m, CH und CH_2); 3,45 (AB-System, $J = 12$, $\Delta\nu = 16$, 2 $\text{H}-\text{C}(26)$); 3,95 (m, $\text{H}-\text{C}(3)$); 4,86 und 5,09 (AB-System, $J = 3$, 2 $\text{H}-\text{C}(19)$); 6,03 und 6,25 (AB-System, $J = 12$, $\text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}-\text{C}(7)$). – MS.: identisch mit Angaben für die (25RS)-Verbindung in [2c].

Die Reinigung des aus der photochemisch-thermischen Umwandlung von (25S)-2b erhaltenen (25S)-1b (Abtrennung von nicht umgesetztem Reaktant, Prävitamin und kleinen Anteilen der durch die Methode bedingten Nebenprodukte nach [28a]) kann auch durch «*Reversed-Phase*-Chromatographie» an silanisiertem Kieselgel (*Merck* RP2, 63–200 μ) mit Acetonitril/Wasser 1:1 erfolgen (Zusatz von 1% Triäthylamin zur Stabilisierung). So wurden aus der photochemisch-thermischen Umwandlung von 6,3 g (25S)-2b 3,01 g (48%) (25S)-1b auf diese Weise isoliert unter Rückisolierung von 2,35 g (25S)-2b.

Das oben erhaltene (25S)-1b (2,7 g) wurde durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel (40–63 μ , Säule 20 $\times$ 2 cm) und anschliessende Kristallisation aus 40 ml Ameisensäuremethylester vollends gereinigt: es wurden 1,8 g (70%) reines (25S)-1b erhalten, Smp. 139–140° ([30]: 140–142°). Reinheitskontrolle: HPLC., UV., $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz). DC. (*Reversed phase*): Stationäre Phase; RP 8 *Merck*, Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 9:1. Rf (25S)-1b: 0,05; Rf (25S)-2b: 0,25.

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (416,65) Ber. C 77,84 H 10,65% Gef. C 77,65 H 10,55%

33. *Herstellung von (25R)-25,26-Dihydroxycholecalciferol ((25R)-1b)*. Aus (25R)-2b nach Kap. 32. Smp. 126–128° [30]. Die Verbindung konnte im DC. und $^1\text{H-NMR}$. von (25S)-1b nicht unterschieden werden.

34. *Herstellung von (25RS)-25,26-Dihydroxycholecalciferol ((25RS)-1b)*. Aus (25RS)-2b nach Kap. 32. Die Verbindung wurde als amorpher Schaum erhalten und war im DC. und im $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum nicht von (25R)-1b und von (25S)-1b zu unterscheiden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Siehe z.B. folgende Übersichten: a) *H.F. De Luca*, Fed. Proceed. 33, 2211 (1974); Vitamin D: The Vitamin and the Hormone; b) *P.E. Georghiou*, Chem. Soc. Rev. 6, 13 (1977): The Chemistry of Vitamin D: The Hormonal Calciferols; c) *A.W. Norman, K. Schaefer, J.W. Colburn, H.F. De Luca, D. Fraser, H.G. Grigoleit & D. v. Herrath* (editors), 'Vitamin D: Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism'. W. de Gruyter, Berlin, New York 1977; d) *J. Jones & G.H. Rasmussen*, 'Recent advances in the biology and chemistry of Vitamin D', in «Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe», S. 63f.; W. Herz, H. Grisebach & G.B. Kirby (editors), Springer

¹⁴⁾ Die Bestrahlungen wurden von Herrn *Foricher* in den Laboratorien von Dr. *Pfoertner*, Zentrale Forschungseinheiten, ausgeführt.

¹⁵⁾ Es wurden 0,4 g (25S)-2b zurückisoliert.

¹⁶⁾ Die Kristallisation aus Essigester/Hexan, wie sie zunächst bei kleineren Substanzmengen angewandt wurde, lieferte ein Produkt vom Smp. 73–75°, das Lösungsmittel eingeschlossen hielt (vor allem Hexan) und das erst beim Kristallisieren aus Ameisensäuremethylester als lösungsmittelfreie Verbindung erhalten wurde: Smp. 139–140°.

- Verlag Wien, New York 1980; e) *A.W. Norman*, 'Vitamin D: The calcium homeostatic steroid hormone', Academic Press, New York 1979; f) *D.E.M. Lawson* (editor): 'Vitamin D: Molecular Biology and Clinical Nutrition', Marcel Dekker Inc., New York and Basel 1980; g) *A.W. Norman* (editor), 'Vitamin D: Molecular Biology and Clinical Nutrition', Marcel Dekker Inc., New York and Basel 1980.
- [2] a) *T. Suda, H.F. De Luca, H.K. Schnoes, Y. Tanaka & M.F. Molick*, *Biochemistry* 9, 4776 (1970); b) *J. Redel, P.A. Bell, N. Bazely, Y. Calando, F. Delbarre & E. Kodicek*, *Steroids* 24, 463 (1974); c) *H.-Y. Lam, H.K. Schnoes & H.F. De Luca*, *Steroids* 25, 247 (1975); d) *J. Redel, L. Miravet, N. Bazely, Y. Calando, M. Carré & F. Delbarre*, *C.R. Hebd. Séances Acad. Sci. Série D* 285, 443 (1977).
- [3] *E. Havinga*, *Experientia* 29, 1181 (1973) und dort zitierte Literatur.
- [4] *M.R. Uskoković, J.J. Partridge, T.A. Narwid & E.G. Baggiolini*, 'Vitamin D: Molecular Biology and Clinical Nutrition', A.W. Norman (editor), Marcel Dekker Inc., New York and Basel 1980, S. 1–51 (Synthesis of Vitamin D: Metabolites and Analogs).
- [5] *W.G. Dauben & D.S. Hart*, *J. Org. Chem.* 42, 922 (1977).
- [6] *J.J. Partridge, S. Faber & M.R. Uskoković*, *Helv. Chim. Acta* 57, 764 (1974).
- [7] *R. Barner & M. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 62, 2384 (1979).
- [8] *S.C. Eyley & D.H. Williams*, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1976, 731.
- [9] *D.M. Piatak & M. Wicha*, *Chem. Rev.* 78, 199 (1978); siehe insbes. S. 216.
- [10] *T.A. Narwid, K.E. Cooney & M.R. Uskoković*, *Helv. Chim. Acta* 57, 771 (1974).
- [11] *M. Koreeda & N. Koizumi*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1614.
- [12] *R. Barner & J. Hübscher*, Unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] *H.L. Goering, J.N. Eikenberry & G.S. Koerner*, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5913 (1971).
- [14] *J.J. Partridge, V. Toome & M.R. Uskoković*, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3739 (1976).
- [15] *J. Dillon & K. Nakanishi*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5417 (1975).
- [16] *M. Cesario, J. Guilhem, G. Pascard & J. Redel*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1097.
- [17] *N. Koizumi, M. Morisaki & N. Ikekawa*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2899.
- [18] *G. Germain, P. Main & M.H. Woolfson*, *Acta Crystallogr. A* 27, 368 (1971).
- [19] *G.M. Sheldrick*, Universität Göttingen, SHELX-Programming-System 1977.
- [20] *H. Hauptmann & E.A. Green*, *Acta Crystallogr. A* 34, 224 (1978).
- [21] *M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard & J. Redel*, *Tetrahedron Lett.* 1980, 1588.
- [22] *J. Redel, N. Bazely, Y. Tanaka & H.F. De Luca*, *FEBS Letters* 94, 228 (1978) und 113, 345 (1980).
- [23] *J. Redel, N. Bazely, E.B. Mawer, J. Hann & F.S. Jones*, *FEBS Letters* 106, 162 (1979) und 113, 345 (1980).
- [24] Siehe z.B. *L. Fieser & M. Fieser*, 'Steroids', Reinhold New York 1959, S. 158ff.
- [25] a) *W.R. Bamford & T.S. Stevens*, *J. Chem. Soc.* 1952, 4735; b) *R.H. Shapiro*, *Org. React.* 23, 405 (1976); c) *L. Caglioti, P. Grasselli & G. Maina*, *Chem. Abstr.* 60, 10749 g (1963).
- [26] a) *W.G. Salmond, M.A. Barta & J.L. Havens*, *J. Org. Chem.* 43, 2057 (1978); b) *E.J. Corey & G.W. Fleet*, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4499.
- [27] Siehe z.B. *W.G. Dauben & D.S. Fullerton*, *J. Org. Chem.* 36, 3277 (1971).
- [28] a) *J. Redel, P.A. Bell, N. Bazely, Y. Calando, F. Delbarre & E. Kodicek*, *Steroids* 24, 463 (1974); b) *H.-Y. Lam, H.K. Schnoes & H.F. De Luca*, *Steroids* 25, 247 (1975).
- [29] *H.F. De Luca*, in 'The Vitamins' (W.H. Sebrell, Jr. & R.S. Harris, Eds.), 2nd ed. Vol. III, S. 230–239, Academic Press, New York.
- [30] *J.J. Partridge, S.-J. Shiu, N.K. Chadha, E.G. Baggiolini, J.F. Blount & M.R. Uskoković*, *J. Am. Chem. Soc.* 102, im Druck (1981).
- [31] *W.D.S. Motherwell*, PLUTO Zeichnungsprogramm, Universität Cambridge, England, 1978.