

Zur gezielten Oxidation der Δ^7 -Doppelbindung in den 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion-Addukten des Vitamin D₃

Strukturelle Abwandlungen am Vitamin D₃: 6. Mitt.¹

Wolfgang Reischl, Elisabeth Altmann und Erich Zbiral*

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 31. März 1981. Angenommen 15. April 1981)

Oxidation of the Δ^7 -Double Bond of 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione-Adducts of Vitamin D₃

The possibility of regio- and stereospecific oxidation of the Δ^7 -double bond of the 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione adducts **1a** and **1b** of Vitamin D₃ is reported. Oxidation of the corresponding benzoates **2a** and **2b** with *m*-Chlorperbenzoesäure yields the two oxirans **3a** and **3b** which in turn with NaI-CH₃COOH-Zn after saponification to **5a** and **5b** lead to the allylic alcohols **6a** and **6b**.

(Keywords: Selective oxidations of 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione adducts of vitamin D₃ resp. its 3- β -benzoates)

Einleitung

Die Auffindung mehrfach hydroxilierter Metaboliten der D-Vitamine in den letzten Jahren hat zu einer wesentlichen Vertiefung der Kenntnisse über die vielfältigen Wechselwirkungen dieses Steroidhormons in lebenden Organismen beigetragen². Darin ist auch der Grund für eine Reihe synthetischer Bemühungen zur Variation von Vitamin D-Strukturen zu sehen³. Gezielte Abwandlungen an einer Doppelbindung des konjugierten Triensystems im Vitamin D sind bisher nur vereinzelt durchgeführt worden^{4,1}.

Unsere bisherigen systematischen Untersuchungen zur gezielten strukturellen Variation an der Vitamin-D-Struktur ließen erkennen,

daß die Strategie der vorherigen Umwandlung in das entsprechende Addukt aus Vitamin D und 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion sich in mehrfacher Weise als sehr nützlich erweist:

1. Die relativ leichte Entfernbarekeit dieser Schutzgruppe ist unter milden basischen Bedingungen möglich. In den bisher beobachteten Fällen ist damit fast immer eine Olefininversion verbunden⁵. Es kam dabei jeweils einheitlich zur Umwandlung von 5-*Z*-Vitamin D₃ und seinen Strukturvarianten in die korrespondierenden 5-*E-trans*-Isomeren. In einem Fall hingegen kam es einheitlich zur Freilegung einer 5-*Z*-Struktur¹.

Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß auch in anderen Arbeitskreisen — allerdings bei analogen Addukten des 7-Dehydrocholesterins — die oben genannten milden Abspaltungsbedingungen angewendet werden⁶.

2. Infolge der ausgeprägteren konformationellen Struktur kommt es zur Gewährleistung einheitlicherer Reaktionsabläufe.

3. Auch die Interpretation von NMR- und Massenspektren gestaltet sich wesentlich einfacher.

Ergebnisse und Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine Methode, die es gestattet, die Δ^7 -Doppelbindung übersichtlich regioselektiv und stereospezifisch zu funktionalisieren. Im Hinblick darauf, daß Epoxidationen in biologischen Matrizen immer wieder beobachtet werden, untersuchten wir die Möglichkeit der gezielten Epoxidbildung an den Addukten **1a** und **1b** (Schema 1).

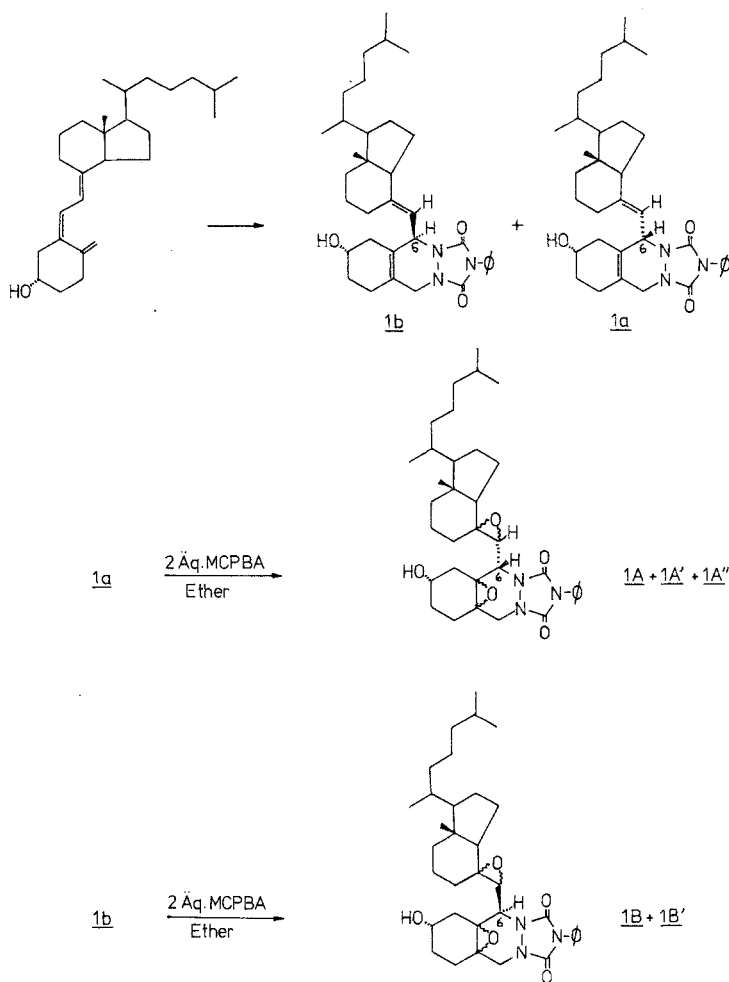
Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß schon früher¹² einmal selektive Epoxidationen am Ergocalciferol und seinem *p*-Nitrobenzoat an C 5 C 6 bzw. C 7 C 8 durchgeführt wurden, allerdings ohne nähere stereochemische Charakterisierung. Ebenso fehlen Daten, die Einheitlichkeit der Reaktionsprodukte betreffend.

Der Umsatz mit zwei Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoesäure (*MCPBA*) führt erwartungsgemäß zu einer Reihe von diastereomeren Diepoxiden (Schema 1). Aufgrund der in der anschließenden Arbeit¹³ präsentierten Röntgenstrukturanalyse einer Spezies der fünf isolierten Diepoxide ist eine Revision betreffend der Chiralität von C 6 diverser Vitamin D₃-4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion-Addukte in früheren Arbeiten^{5a,5b} vorzunehmen, auf die in Lit.¹³ eingegangen wird. In den nachfolgend beschriebenen Ergebnissen wird diese Revision bereits berücksichtigt.

Die gezielte Einbringung einer Oxiranfunktion in der gewünschten Position 7,8 gestaltete sich schwieriger als erwartet. Der Umsatz von **1a**

beziehungsweise **1b** mit einem Äquivalent *MCPBA* in Ether als Lösungsmittel lieferte komplexe Gemische bestehend aus Diepoxiden, 5,10-Monoepoxiden und Ausgangsmaterial; 7,8-Monoepoxide konnten

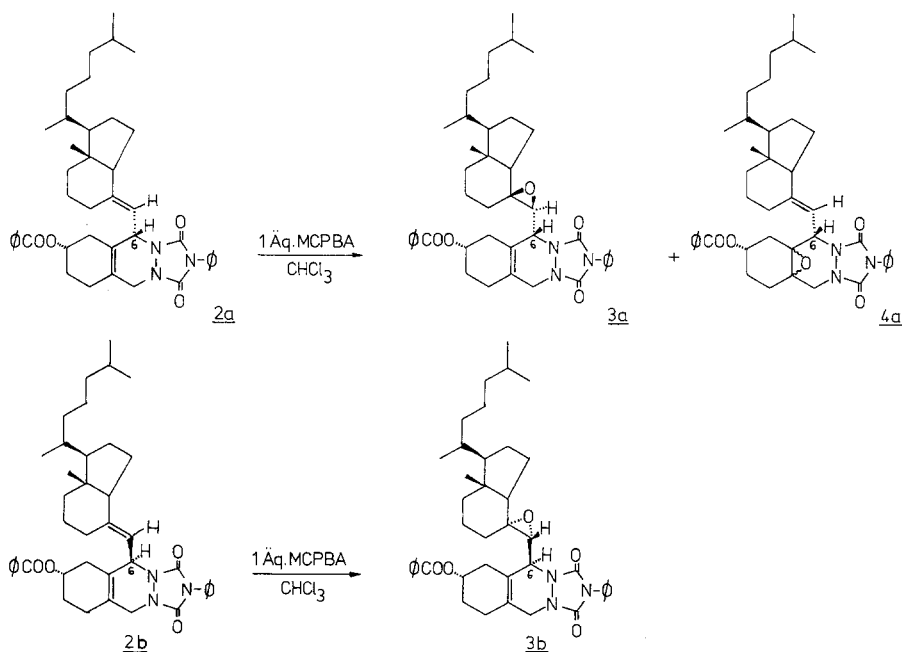
Schema 1



jeweils nur in Spuren aufgefunden werden. Die Richtung der Monoepoxidbildung erfolgt bevorzugt in Position 5,10. Ist diese Doppelbindung oxidiert, so scheint der weitere Angriff auf die Δ^7 -Doppelbindung eher möglich zu sein als auf das Ausgangsmaterial **1a** und **1b** selbst. Die Ursache dieses bevorzugten Angriffs auf die 5,10-Doppelbin-

ung dürfte an einer Wasserstoffbrückenfixierung der Persäure⁷ an die C-3-Hydroxylgruppe liegen. Tatsächlich gelingt es auch durch einfache Benzoylierung diesen Effekt weitgehend zurückzudrängen. Die besten Bedingungen für die selektive Einbringung der Oxiranfunktion in die Position 7,8 liegen bei der Durchführung der Reaktion in Chloroform als Lösungsmittel. Dabei ist eine große Verdünnung (1 mg Substrat/ml) einzuhalten. Beim Einsatz des aus dem β -Addukt **1a** stammenden Bezoates **2a** gelingt so die selektive Monoepoxidation unter Bildung von **3a** in 40–45%iger Ausbeute. Als Nebenprodukt entsteht ein 5,10-Monoepoxid **4a** zu 30%. Das Benzoat **2b** aus **1b** liefert hingegen das gewünschte Oxiran **3b** in 70%iger Ausbeute. Ein zu **4a** analoges Produkt **4b** konnte nicht gefunden werden.

Schema 2



Die Zuordnung der Stereochemie der Oxirane erfolgt durch einfache europiuminduzierte Verschiebungsexperimente mittels ^1H -NMR-Spektroskopie. Prinzipiell sind von jedem Addukt zwei isomere Oxirane möglich. Betrachtet man jedoch die relative Lage des Oxiranringes zur C-18-Methylgruppe, so steht der Oxiranring einmal *syn* und einmal *anti*

zu dieser (Schema 2). Dem entspricht ein markanter Unterschied in den Abständen Oxiran-Sauerstoff zur Methylgruppe. Dementsprechend ist darauf das $1/r^3$ -Gesetz anwendbar⁸. Die in Tabelle 1 zusammengestellten Werte der äquimolaren isotropen Verschiebung der C-18-Methylgruppe ermöglichen eine eindeutige stereochemische Zuordnung.

Während für **3a** 2,54 ppm beobachtet wird — dies entspricht einer Stellung des Oxiranringes *syn* zur Methylgruppe —, bleibt in Verbindung **3b** dieses Signal nahezu lagestabil. Gleichzeitig kann mit dieser Methode festgestellt werden, daß es sich bei **3a** und **3b** um einheitliche

Tabelle 1

	2a	2b
Δ_i^{iso}	2,54 ppm	0,2 ppm

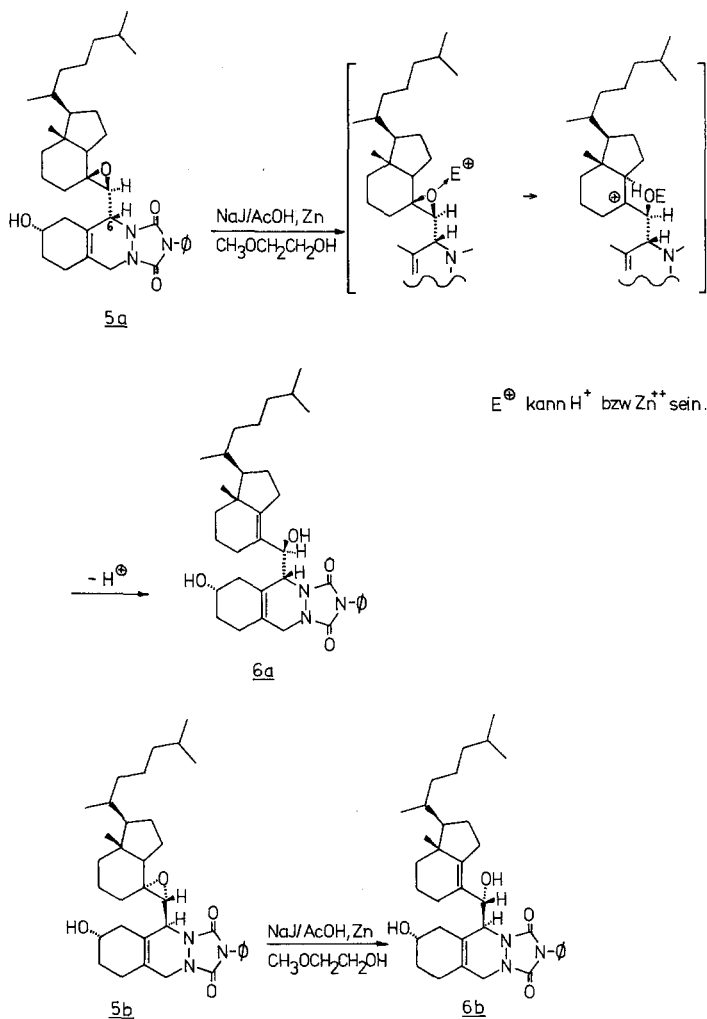
Verbindungen handelt. Die *syn*-Stellung des Oxirans entspricht der 6*R*, 7*S*, 8*S*-Konfiguration, die *anti*-Stellung in **3b** hingegen der 6*S*, 7*R*, 8*R*-Form.

Die vorliegenden Oxirane erwiesen sich als geeignete Vorstufen zur Umwandlung in Strukturen mit der Hydroxylfunktion in Position 7.

Wie aus dem Schema 3 hervorgeht, ist als Voraussetzung für die Transformation von **5a** in **6a** einerseits und **5b** in **6b** andererseits die vorherige Verseifung der 3-Benzoyloxigruppe notwendig. Bemerkenswert an dieser Umwandlung ist die Tatsache, daß die Reaktion regio- und stereospezifisch erfolgt. Die 8,14-Lage der Doppelbindung ergibt sich aus dem jeweiligen Fehlen eines Vinzylprotonensignals in den ¹H-NMR-Spektren. Grundsätzlich wäre gemäß dem im Schema 3 angeführten möglichen Bildungsweg auch an eine Wanderung der Doppelbindung 8,14 auf 13,17 unter gleichzeitiger Wanderung der C-18-Methylgruppe auf das C-14 zu rechnen gewesen. Über eine derartige Reaktion berichteten wir an anderer Stelle¹. Auf Grund vergleichender ¹³C-NMR-Spektroskopie zwischen einem derartigen Strukturelement und der im Schema 3 angeführten Struktur kann jedoch eine solche Gerüstumlagerung ausgeschlossen werden. Man vergleiche dazu die in Tabelle 2 für **6a** und **6b** angeführten Daten mit den in Lit.¹ tabellierten Werten vor allem hinsichtlich der für die Ringe C und D relevanten Signale. Im übrigen steht dies auch mit der Lage des Protonensignals von C-7 (vgl. weiter unten) in Übereinstimmung. Bemerkenswert erscheint die Bildung der sekundären Hydroxylfunktion am C-7, welche bei anderen Öffnungsprozessen nicht zu erwarten wäre⁹.

Die Position der Hydroxylgruppe am C-7 in **6a** und **6b** ergibt sich auf Grund nachstehend im Detail für **6a** beschriebenen ^1H -NMR-Analyse.

Schema 3



Bei 4,44 und 4,64 ppm findet sich je ein Dublett mit $J = 7 \text{ Hz}$, was zusammen ein scharfes AB-System ergibt. Dieses Signal kann nur von C-6H und C-7H hervorgerufen werden. Würde sich statt der Hydroxylgruppe ein zweites Wasserstoffatom am C-7 befinden, so müßte das Aufspaltungsmuster durch eine zusätzliche Kopplung komplizierter werden, abgesehen von einer anderen Resonanzlage dieses Signals. Das gleiche gilt auch, wenn es sich um

Tabelle 2. ¹³C-NMR-Daten von **1 a**, **1 b**, **5 a**, **5 b**, **6 a** und **6 b** in ppm (TMS)

	1 a	1 b	5 a	5 b	6 a	6 b
C-1	29,91	31,70	29,55	30,18	29,62	30,04
C-2	35,32	35,18	30,19	30,00	35,87	36,09
C-3	65,73	66,08	65,91	65,93	65,94	66,00
C-4	40,32	40,17	37,78	36,56	34,50	34,66
C-5	146,85 ⁺	146,91 ⁺	125,00 ⁺	125,30 ⁺	147,99	147,77
C-6	54,61	53,96	56,64	56,65	57,42	59,09
C-7	114,38	114,57	60,76	61,07	74,71	73,82
C-8	125,32	125,44	64,24	65,68	125,37	125,31
C-9	29,81	29,55	20,18	20,19	23,80	24,04
C-10	122,38 ⁺	122,32 ⁺	124,40 ⁺	123,76 ⁺	124,57	124,36
C-11	22,22	22,15	21,37	22,15	22,46	22,72
C-12	46,33	46,45	47,70	47,69	37,91	37,41
C-13	45,50	45,51	45,77	45,61	43,77	43,91
C-14	55,82	55,64	39,34	39,44	125,15	125,18
C-15	23,76	23,86	24,89	25,10	25,41	25,79
C-16	24,46	29,26	27,21	27,17	27,24	27,30
C-17	55,56	56,57	52,47	54,64	46,94	47,33
C-18	11,56	12,08	11,63	12,52	18,04	17,96
C-19	54,61	54,10	53,56	53,88	55,46	55,75
C-20	36,07	36,00	35,57	35,66	37,09	36,97
C-21	18,81	18,86	18,77	18,77	18,90	19,21
C-22	36,07	36,11	36,11	36,04	37,09	36,97
C-23	23,86	23,86	23,81	23,81	24,93	25,03
C-24	39,47	39,50	39,50	39,37	39,46	39,70
C-25	27,57	27,52	27,98	27,97	27,94	28,17
C-26	22,52	22,50	22,55	22,55	22,68	22,84
C-27	22,78	22,80	22,78	22,79	22,87	22,91
Aromat	131,31	131,41	132,00	131,56	131,3	131,60
Aromat	128,92	128,98	129,28	128,99	128,86	129,19
Aromat	127,83	127,85	128,31	127,98	127,62	128,15
Aromat	125,40	125,93	125,60	125,60	124,86	125,80
C=O	151,69	151,58	149,91	151,24	148,7	152,60
C=O	152,58	152,93	151,58	153,77	152,2	151,50

Die mit ⁺ bezeichneten Zuordnungen sind unter Umständen zu vertauschen.

eine umgelagerte Struktur handeln würde, bei der die Doppelbindung in 13,17 zu finden wäre. Auch hier müßte das C-7 H-Signal durch das C-8 H komplizierter aufgespalten sein. Das völlig analoge Muster für **5 b** ist dem experimentellen Teil zu entnehmen. Ferner entsprechen die Fragmentierungsmuster der Massenspektren von **6 a** und **6 b** den Erwartungen (vgl. exp. Teil).

Die Tatsache, daß jeweils aus **5 a** bzw. **5 b** nur eine stereochemische Spezies, nämlich **6 a** und **6 b**, entsteht, betrachten wir als schlüssig für die stereochemische Zuordnung.

Dank

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projektes 2966. Für die Bereitstellung von Förderungsmitteln danken wir der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien und der Oesterreichischen Nationalbank (Projekt 996). Die Hoffmann-La Roche & Co AG stellte in dankenswerter Weise Vitamin D₃ zur Verfügung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem *Kofler*-Apparat bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian EM 360 bzw. mit einem XL 100-Spektrometer, die der ¹³C-NMR-Spektren mit einem XL 100-Spektrometer jeweils in Deuteriochloroform mit TMS als inneren Standard (chemische Verschiebung δ , Kopplungskonstanten J in Hz). Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer 377 (Lösungsmittel CH₂Cl₂, Angabe der Banden in cm⁻¹), die optischen Drehungen $[\alpha]_D$ mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 aufgenommen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem Spektrometer Varian CH-7 [Angabe von m/e , in Klammern die Intensitäten in % bezogen auf den Basispeak (= 100%)]. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten mit Kieselgel 60 F-254 der Fa. Merck verwendet. Die Flecken wurden, wenn möglich, durch UV-Licht sichtbar gemacht, ansonsten durch Besprühen mit 2%iger Ce(NO₃)₄-Lösung in 2N-H₂SO₄ und anschließendes Verkohlen auf einer Heizplatte. Zur Säulenchromatographie unter Normaldruck (Stufensäulen¹⁰) wurde Kieselgel (Korngröße 0,063—0,200 mm) der Fa. Merck verwendet. Für die Mitteldruckchromatographie wurden Merck-Fertigsäulen der Größe C bzw. Säulen nach ¹¹ verwendet. Als Pumpe diente die FMIRP-D lab pump. Alle Reaktionen wurden unter Argon ausgeführt.

Allgemeine Darstellung der Triazolindionadduktbenzoate

Die Herstellung der 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion-addukte **1a** und **1b** und deren Auftrennung erfolgte nach ¹¹. Das Ausgangsmaterial wird in absol. Ether gelöst und im Überschuß mit Benzoylchlorid und absol. Pyridin im Verhältnis 1:1 versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht stehengelassen. Der Umsatz ist vollständig. Die Reaktionslösung wird mit H₂O und Ether versetzt und mit NaHCO₃ und ges. NaCl/H₂O neutralgewaschen und anschließend die organische Phase mit NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotavapor abdestilliert. Die Reinigung der Benzoate erfolgt entweder durch Kristallisation aus Methanol oder durch Säulenfiltration über Kieselgel mit Benzol:Aceton 99:1 als Laufmittel.

β -Adduktbenzoat **2a**

Schmp. 162—164 °C (Methanol), $[\alpha]_D^{20} = +188,5^\circ$ ($c = 0,815$, CHCl₃), $R_F = 0,24$ (Benzol:Aceton 95:05).

IR (CH₂Cl₂): 2960, 2880, 1775, 1720, 1605, 1510, 1455, 1420, 1320, 1280, 1260, 1240, 1180, 1145, 1120, 1100, 1070, 1050, 1030, 855 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 0,50$ (s; 3H, 3H-C-18), 0,83 (d; $J = 6$ Hz, 9H, 3H-C-26, 3H-C-27, 3H-C-21), 3,87 (d; $J = 16$ Hz, 1H, H-C-19), 4,27 (d; $J = 16$ Hz, 1H, H-C-19) zusammen AB-System, 4,78 (d; $J = 10$ Hz, 1H, H-C-6), 5,07 (d; $J = 10$ Hz, 1H, H-C-7) zusammen AB-System, 5,40 (m; $W_{1/2} = 13$ Hz, 1H, H-C-3), 7,77 (m; 1 OH, Aromat).

α-Adduktbenzoat **2b**

Schmp. 84 °C (Methanol), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -117^\circ$ ($c = 1,005$, CHCl₃), $R_F = 0,30$ (Benzol:Aceton 95:5).

IR: 3080, 2980, 2880, 1775, 1720, 1605, 1510, 1455, 1420, 1380, 1320, 1280, 1260, 1180, 1145, 1120, 1105, 1075, 1045, 1030, 980, 855 cm⁻¹.

¹H-NMR (60 MHz): $\delta = 0,58$ (s; 3 H, 3 H-C-18), 0,83 (d; $J = 6$ Hz, 9H, 3H-C-26, 3H-C-27, 3H-C-21), 3,87 (d; $J = 16$ Hz, 1H, H-C-19), 4,27 (d; $J = 16$ Hz, 1H, H-C-19) zusammen AB-System, 4,82 (d; $J = 10$ Hz, 1H, H-C-6), 5,10 (d; $J = 10$ Hz, 1H, H-C-7) zusammen AB-System, 5,33 (m; $W_{1/2} = 14$ Hz, 1 H, H-C-3), 7,80 (m; 10H, Aromaten).

C₄₂H₅₃N₃O₄ (663,91). Ber. C 75,98, H 8,05, N 6,33.

2a Gef. C 75,94, H 8,04, N 6,29.

2b Gef. C 75,95, H 8,05, N 6,35.

β-Adduktbenzoat-6(*R*),7(*S*),8(*S*)-epoxid **3a**

0,106 g **2a** (0,16 mmol) wurden in 100 ml CHCl₃ gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren mit einer Lösung aus 0,035 g MCPBA (= 0,98 Äquivalente) in 10 ml CHCl₃ versetzt. Die Reaktionslösung wurde 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen (DC-Kontrolle). Hernach wurde das CHCl₃ im Rotavapor bei Raumtemp. entfernt und der Rückstand sofort in Ether aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung intensiv gerührt. Die organische Phase wurde mit H₂O neutralgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographie über 100 g Kieselgel in Benzol:Aceton = 95:5 ergab 0,041 g (38%) **3a** und 0,035 g (32%) **4a**. **3a**: Schmp. 187—189 °C (Methanol), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +142^\circ$ ($c = 0,59$, CHCl₃), $R_F = 0,32$ (Benzol:Aceton 95:5).

IR (CH₂Cl₂): 3070, 2960, 2880, 1780, 1725, 1610, 1505, 1455, 1420, 1380, 1320, 1260, 1235, 1180, 1150, 1120, 1100, 1075, 1050, 1030, 1010, 985, 925, 905, 830, 810 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz): $\delta = 0,60$ (s; 3H, 3H-C-18), 0,88 (d; $J = 6$ Hz, 9H, 3H-C-26, 3H-C-27, 3H-C-21), 4,24 (d; $J = 8$ Hz, 1H, H-C-7), 4,26 (d; $J = 8$ Hz, 1H, H-C-6) zusammen AB-System, 3,94 (d; $J = 16$ Hz, 1H, H-C-19), 4,26 (d; $J = 16$ Hz, 1H, H-C-19) zusammen AB-System, 5,28 (m; 1H, H-C-3), 7,74 (m; 10H, Aromaten).

MS (70 eV, 200 °C) $m/e =$ kein M^- 402 (5), 280 (70), 105 (100).

β-Adduktbenzoat-5,10-*ξ*-epoxid **4a**

Weißer Schaum, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +142^\circ$ ($c = 0,915$, CHCl₃), $R_F = 0,14$ (Benzol:Aceton 95:5). (C₄₂H₅₃N₃O₅).

IR (CH₂Cl₂): 3070, 3030, 2960, 2880, 1775, 1720, 1610, 1510, 1470, 1455, 1420, 1380, 1370, 1355, 1330, 1310, 1260, 1245, 1220, 1180, 1140, 1115, 1100, 1075, 1060, 1045, 1030, 1010, 970, 950, 850, 820 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz): $\delta = 0,38$ (s; 3 H, 3H-C-18), 0,68 (d; $J = 6$ Hz, 9H, 3H-C-26, 3H-C-27, 3H-C-21), 4,08 (s; 2H, 2H-C-19), 4,90 (d; $J = 10$ Hz, 1H, H-C-6), 5,24 (d; $J = 10$ Hz, 1H, H-C-7), 5,22 (m; 1H, H-C-3), 7,70 (m; 10H, Aromaten).

MS (70 eV, 150 °C) $m/e =$ 679 (M^+ , 3), 557 (1,5), 418 (17), 105 (100).

α-Adduktbenzoat-6(*S*),7(*R*),8(*R*)-epoxid **3b**

0,366 g **2b** wurden in analoger Weise umgesetzt und ergaben nach Chromatographie des Rohmaterials auf Kieselgel in Benzol:Aceton 95:5 0,280 g (74%) **3b** und 0,056 g (15%) Ausgangsmaterial.

3b: Schmp. 160—162 °C (Methanol), $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$ ($c = 1,07$ CHCl₃), $R_F = 0,35$ (Benzol:Aceton 95:5).

IR (CH₂Cl₂): 3 070, 2 970, 2 880, 1 780, 1 725, 1 610, 1 510, 1 460, 1 430, 1 380, 1 370, 1 320, 1 270, 1 220, 1 180, 1 150, 1 120, 1 100, 1 090, 1 075, 1 030, 980, 900 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz): $\delta = 0,75$ (s; 3 H, H-C-18), 0,89 (d; $J = 6$ Hz, 9 H, 3 H-C-26, 3 H-C-27, 3 H-C-21), 3,31 (d; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C-7), 4,42 (d; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C-6) zusammen AB-System, 3,94 (d; $J = 16$ Hz, 1 H, H-C-19), 4,32 (d; $J = 16$ Hz, 1 H, H-C-19) zusammen AB-System, 5,36 (m; $W_{1/2} = 16$ Hz, 1 H, H-C-3), 7,80 (m; 10 H, Aromaten).

MS (70 eV, 180 °C) $m/e = 679$ (M^+ , 4), 402 (45), 280 (100), 105 (74).

C₄₂H₅₃N₃O₅ (679,90). Gef. C 74,20, H 7,90, N 6,19.

Ber. C 74,12, H 7,85, N 6,18.

Verseifung der Adduktbenzoate, allgemeine Arbeitsvorschrift

Das Adduktbenzoat wird in einem Gemisch aus absol. Methanol, welches eine Spur CH₃ONa enthält, und absol. Ether gelöst und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird mit Ether versetzt und mit HCl/NaCl/H₂O, ges. NaHCO₃ und ges. NaCl/H₂O neutralgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether im Vak. abdestilliert. Gereinigt wird durch Säulenfiltration über Kieselgel in Benzol:Aceton 8:2. Ausbeute quantitativ.

β-Addukt-6(R),7(S),8(S)-epoxid 5a

Weißer Schaum, $[\alpha]_D^{18} = +165^\circ$ ($c = 1,235$, CHCl₃), $R_F = 0,16$ (Benzol:Aceton 9:1).

IR (CH₂Cl₂): 3 610, 3 480, 3 070, 2 960, 2 880, 1 775, 1 720, 1 605, 1 520, 1 460, 1 420, 1 380, 1 340, 1 305, 1 260, 1 235, 1 145, 1 130, 1 075, 1 050, 1 040, 935, 820, 805 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz): $\delta = 0,60$ (s; 3 H, H-C-18), 0,88 (d; $J = 7$ Hz, 9 H, 3 H-C-26, 3 H-C-27, 3 H-C-21), 3,24 (d; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C-7), 4,24 (d; $J = 8$ Hz, 1 H, H-C-6) zusammen AB-System, 3,90 (d; $J = 16$ Hz, 1 H, H-C-19), 4,24 (d; $J = 16$ Hz, 1 H, H-C-19) zusammen AB-System, 4,00 (m; 1 H, H-C-3), 7,46 (s; 5 H, Aromat).

MS (70 eV, 100 °C) $m/e = 575$ (M^+ , 2,4), 298 (75), 27 (100).

β-Addukt-5,10-ξ-epoxid 7

Weißer Schaum, $[\alpha]_D^{22} = +132^\circ$ ($c = 0,56$, CHCl₃), $R_F = 0,24$ (Benzol:Aceton 9:1).

IR (CH₂Cl₂): 3 615, 3 500, 2 960, 2 880, 1 775, 1 720, 1 605, 1 510, 1 425, 1 385, 1 370, 1 335, 1 310, 1 260, 1 180, 1 145, 1 120, 1 070, 1 045, 1 030, 1 010, 970, 950, 910, 860, 850, 820 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz): $\delta = 0,47$ (s; 3 H, 3 H-C-18), 0,89 (d; $J = 7$ Hz, 9 H, 3 H-C-26, 3 H-C-27, 3 H-C-21), 3,96 (m; $W_{1/2} = 16$ Hz, 1 H, H-C-3), 4,00 (s; 2 H, 2 H-C-19), 5,02 (d; $J = 10$ Hz, 1 H, H-C-6), 5,22 (d; $J = 10$ Hz, 1 H, H-C-7) zusammen AB-System, 7,42 (s; 5 H, Aromat).

MS (70 eV, 200 °C) $m/e = 575$ (M^+ , 14), 385 (27), 314 (40), 43 (100).

α-Addukt-6(S),7(S),8(R)-epoxid 5b

Weißer Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -102^\circ$ ($c = 0,84$, CHCl₃), $R_F = 0,33$ (Benzol:Aceton 4:1).

IR (CH₂Cl₂): 3 610, 3 500, 3 070, 2 960, 2 880, 1 780, 1 720, 1 605, 1 520, 1 460, 1 450, 1 420, 1 385, 1 300, 1 260, 1 250, 1 220, 1 145, 1 130, 1 090, 1 075, 1 040, 820, 810 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz): δ = 0,70 (s; 3 H, 3 H-C-18), 0,88 (d; *J* = 6 Hz, 9 H, 3 H-C-26, 3 H-C-27, 3 H-C-21), 3,26 (d; *J* = 7 Hz, 1 H, H-C-7), 4,38 (d; *J* = 7 Hz, 1 H, H-C-6) zusammen AB-System, 3,86 (d; *J* = 18 Hz, 1 H, H-C-19), 4,22 (d; *J* = 18 Hz, 1 H, H-C-19) zusammen AB-System, 3,98 (m; 1 H, H-C-3), 7,44 (m; 5 H, Aromat).

MS (70 eV, 150 °C) *m/e* = 575 (*M*⁺, 2), 298 (25), 84 (100).

C₃₅H₄₉N₃O₄ (575,79). Ber. C 73,08, H 8,58, N 7,30.

5a Gef. C 73,10, H 8,51, N 7,25.

7 Gef. C 73,05, H 8,60, N 7,25.

5b Gef. C 73,05, H 8,49, N 7,25.

β-Addukt-6(*R*),7(*R*)OH-8,14-en **6a**

0,179 g **5a** (0,31 mmol) wurden in 30 ml Methoxyethanol gelöst und 0,150 g NaI, 0,3 ml konz. CH₃COOH und eine Spatelspitze Zn-Staub zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h am Sieden erhalten. Zur Aufarbeitung wird mit Ether versetzt, mit ges. NaHCO₃/H₂O, ges. NaCl/H₂O neutralgewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenchromatographie des Rückstandes über 30 g Kieselgel in Benzol:Aceton 4:1 lieferte 0,138 g (77%) **6a**: Weißer Schaum, *R_F* = 0,24.

IR (CH₂Cl₂): 3 600, 3 480, 3 050, 2 970, 2 880, 1 770, 1 715, 1 600, 1 505, 1 460, 1 420, 1 380, 1 335, 1 300, 1 260, 1 230, 1 140, 1 125, 1 075, 1 040, 910, 950, 930, 870, 820, 805 cm⁻¹.

¹H-NMR (100 MHz): δ = 0,60 (s; 3 H, 3 H-C-18), 0,86 (d; *J* = 7 Hz, 9 H, 3 H-C-26, 3 H-C-27, 3 H-C-21), 3,92 (d; *J* = 16 Hz, 1 H, H-C-19), 4,18 (d; *J* = 16 Hz, 1 H, H-C-19) zusammen AB-System, 3,94 (m; 1 H, H-C-3), 4,44 (d; *J* = 7 Hz, 1 H, H-C-7), 4,64 (d; *J* = 7 Hz, 1 H, H-C-6) zusammen AB-System, 7,44 (m; 5 H, Aromat).

MS (70 eV, 190 °C) *m/e* = 575 (*M*⁺, 0,52), 299 (100).

α-Addukt-6(*S*),7(*S*)OH-8,14-en **6b**

0,331 g **5b** (0,58 mmol) wurden in 35 ml Methoxyethanol gelöst, mit 0,6 g NaI, 0,5 ml konz. CH₃COOH und einer Spatelspitze Zn-Staub versetzt und 6 h am Sieden erhalten. Analoge Aufarbeitung wie **6a** lieferte 0,131 g **6b** (40%): Weißer Schaum, *R_F* = 0,20 (Benzol:Aceton 4:1) (C₃₅H₄₉N₃O₄).

¹H-NMR (100 MHz): δ = 0,86 (s; 3 H, 3 H-C-18), 0,88 (d; *J* = 7 Hz, 9 H, 3 H-C-26, 3 H-C-27, 3 H-C-21), 3,82 (d; *J* = 16 Hz, 1 H, H-C-19), 4,16 (d; *J* = 16 Hz, 1 H, H-C-19) zusammen AB-System, 3,82 (m; 1 H, H-C-3), 4,40 (d; *J* = 8 Hz, 1 H, H-C-7), 4,58 (d; *J* = 8 Hz, 1 H, H-C-6) zusammen AB-System, 7,46 (m; 5 H, Aromat).

MS (70 eV, 160 °C) *m/e* = 575 (*M*⁺, 1), 299 (100).

Literatur

5. Mitt.: Reischl W., Zbiral E., Helv. Chim. Acta **63**, 860 (1980).
- De Luca H. F., Vitamin D. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1979.
Träger L., Steroidhormone. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1977.
- Geoghio P. E., Chem. Soc. Rev. **6**, 83 (1977).

- ⁴ *Sheves M., Mazur Y.*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 6249 (1975); *Gielen J. W. J., Koolstra R. B., Jacobs H. J. C., Havinga E.*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **99**, 306 (1980); *Yamada S., Nakayama K., Takayama H.*, Tetrahedron Lett. **49**, 4895 (1978); *Reischl W., Zbiral E.*, Helv. Chim. Acta **62**, 1763 (1979).
- ^{5a} *Reischl W., Zbiral E.*, Liebigs Annalen Chem. **1978**, 745.
- ^{5b} *Aberhart D. J., Hsu A. Ch. T.*, J. Org. Chem. **41**, 2098 (1976).
- ⁶ *Barton D. H. R., Shioiri T., Widdowson D. A.*, J. Chem. Soc. C **1971**, 1968; *Tada M., Oikawa A.*, J. Chem. Soc. Commun. **1978**, 727; *Anastasia M., Derossi M.*, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1979**, 164.
- ⁷ *Henbest H. B., Wilson R. A. L.*, J. Chem. Soc. **1957**, 1958.
- ⁸ *Ammon R. v., Fischer R. D.*, Angew. Chem. **84**, 737 (1972).
- ⁹ *Sakurai H., Sasaki K., Hosomi A.*, Tetrahedron Lett. **21**, 2329 (1980); *Sharpless K. B., Lauer R. F.*, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 2697 (1973); *Murata S., Suzuki M., Noyori R.*, J. Amer. Chem. Soc. **101**, 2738 (1979).
- ¹⁰ *Fischer G. A., Kahara J. J.*, Anal. Biochem. **9**, 303 (1964).
- ¹¹ *Loibner H., Seidl G.*, Chromatographia **12**, 600 (1979).
- ¹² *Le Boulch N., Raoul Y., Ourisson G.*, Bull. Soc. Chim. **1965**, 646.
- ¹³ *Kratky Ch., Reischl W., Altmann E., Zbiral E.*, Monatsh. Chem. **113**, 439 (1982).