

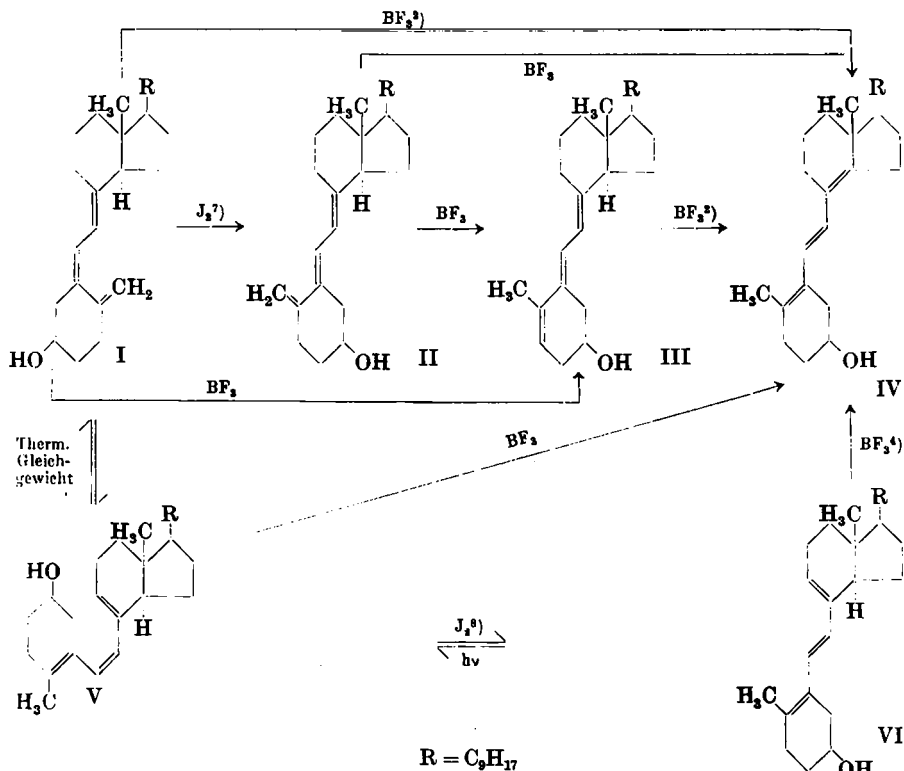
### 322. Hans Herloff Inhoffen, Gerhard Quinkert, Hans-Jürgen Hess und Hans-Martin Erdmann: Studien in der Vitamin-D-Reihe XVI<sup>1)</sup>: Die chemische Isomerisierungs-Reihe des Vitamins D<sub>2</sub>

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]  
(Eingegangen am 25. Juni 1956)

Durch chemische Isomerisierung mit Bortrifluorid und Jod wurden aus *cis*-Vitamin D<sub>2</sub> das *trans*-Vitamin D<sub>2</sub>, das *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> und das bereits bekannte *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> gewonnen und ihre Struktur im einzelnen diskutiert.

Bereits vor einiger Zeit hatten wir über die mit Hilfe von Bortrifluorid-ätherat in Benzol vorgenommene chemische Isomerisierung des Vitamins D<sub>2</sub> (I) zum *all-trans* konfigurierten *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) berichtet<sup>2)</sup>. Dieses letztere, durch ein charakteristisches UV-Absorptionsspektrum ausgezeichnete 9.10-*seco*-Steroid kann ferner unter den gleichen Bedingungen aus dem partial-synthetisch zugänglichen *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III)<sup>2)</sup> und dem Tachysterin (VI)<sup>3)</sup>

Chemische Isomerisierungen in der Reihe der 9.10-*seco*-Steroide



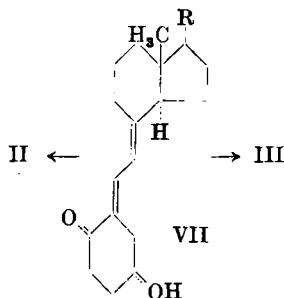
<sup>1)</sup> XV. Mittel.: H. H. Inhoffen u. K. Irmscher, Chem. Ber. 89, 1833 [1956].

<sup>2)</sup> H. H. Inhoffen, K. Brückner u. R. Gründel, Chem. Ber. 87, 1 [1954].

<sup>3)</sup> A. Windaus, F. v. Werder u. A. Lüttringhaus, Liebigs Ann. Chem. 409, 188 [1932].

gewonnen werden<sup>4)</sup>. Offensichtlich stellt also *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) für 9.10-*seco*-Triene vom Typus des Vitamins D<sub>2</sub> (I)<sup>5)</sup> das relativ stabile Endprodukt chemischer Isomerisierung dar und sollte gleichfalls aus dem durch die hervorragenden Untersuchungen von Velluz und Mitarbeitern<sup>6)</sup> entdeckten und in seiner Konstitution aufgeklärten Praecalciferol (V) erhalten werden können. Tatsächlich läßt sich auch dieses letztere konjugierte Trien in IV überführen.

Zu dem vorerwähnten *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) sind wir seinerzeit durch aufeinanderfolgende Umsetzung des partialsynthetisch zugänglichen C<sub>27</sub>-Ketons (VII)<sup>2)</sup> mit Lithiummethyl und Dehydratisierung des entstandenen Carbinols gelangt. Außerdem war von uns kürzlich aus dem gleichen C<sub>27</sub>-Keton mit Hilfe der Wittigschen Phosphinmethylen-Methode<sup>9)</sup> ein als 5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub><sup>10)</sup> bezeichnetes 9.10-*seco*-Steroid gewonnen worden.



Es erhob sich nun für uns die Frage nach einem genetischen Zusammenhang zwischen den so nahe verwandten 5.6-*cis*-, 5.6-*trans*- und *iso*-Vitamin-D<sub>2</sub>-Isomeren. Eine chemische Isomerisierung auch des 5.6-*trans*-Vitamins D<sub>2</sub> (II) in *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) wurde den oben ausgesprochenen Erfahrungen zufolge unterstellt, und die aufgeworfene Fragestellung präziserte sich auf den Versuch einer schrittweisen Umwandlung der drei Vitamin D<sub>2</sub>-Isomeren I, II und III in *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV).

Die experimentelle Durchführung dieses Planes setzte die Handhabung milder Isomerisierungsbedingungen voraus, und neben der Herabsetzung der auf das jeweilige 9.10-*seco*-Steroid bezogenen Bortrifluorid-ätherat-Konzentration in Benzol wurde von der das Isomerisierungsagens abschwächenden Zugabe wechselnder Mengen Diäthyläther Gebrauch gemacht. Man darf annehmen, daß hierdurch die Dissoziation des Bortrifluorid-ätherats in Benzol zurückgedrängt wird, und sich somit die durch Komplexbindung des Bortrifluorids mit der zu isomerisierenden Doppelbindung bewirkte Umlagerungsgeschwindigkeit verringert.

Da jedes der hier interessierenden Isomeren ein ihm eigentümliches UV-Absorptionsspektrum besitzt, sollte das Fortschreiten der Umlagerung spek-

<sup>4)</sup> H. H. Inhoffen, K. Brückner, R. Gründel u. G. Quinkert, Chem. Ber. 87, 1407 [1954].

<sup>5)</sup> Die Seitenkettendoppelbindung kann hier außerhalb der Diskussion gelassen werden.

<sup>6)</sup> L. Velluz, A. Petit, G. Michel u. G. Rousseau, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 226, 1287 [1948]; L. Velluz, A. Petit u. G. Amiard, Bull. Soc. chim. France 1948, 1115; L. Velluz u. G. Amiard, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 228, 692, 853, 1037 [1949]; L. Velluz, G. Amiard u. A. Petit, Bull. Soc. chim. France 1949, 362, 501; L. Velluz u. G. Amiard, ebenda 1955, 205; L. Velluz, G. Amiard u. B. Goffinet, ebenda 1955, 1341; C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 240, 2076, 2156, 2326 [1955].

<sup>7)</sup> A. Verloop, A. L. Koevoet u. E. Havinga, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 1125 [1955].

<sup>8)</sup> A. L. Koevoet, A. Verloop u. E. Havinga, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 788 [1955].

<sup>9)</sup> G. Wittig u. U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 [1955].

<sup>10)</sup> H. H. Inhoffen, J. Kath u. K. Brückner, Angew. Chem. 67, 276 [1955].

tral gut zu verfolgen sein. Durch eine Vielzahl von mit Bortrifluorid-ätherat/Äther in Petroläther oder Benzol am 5,6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) ausgeführten Isomerisierungsversuchen wurde die experimentelle Feststellung erhärtet, daß zeitlich aufeinanderfolgend Absorptionsmaxima bei 272–275, 287 und 289 bis 290 m $\mu$  durchlaufen werden (Tafel 2, S. 2282).

5,6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II) absorbiert bei 272–273 m $\mu$ , *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) bei 287 m $\mu$  und *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) bei 289,5 m $\mu$  am intensivsten, so daß die spektralen Veränderungen in Abhängigkeit von der Zeit durch einen successiven Übergang von I über II und III in IV interpretierbar erschienen. Die zur eindeutigen Sicherung dieser Annahme notwendige Isolierung und Identifizierung der verschiedenen Isomerisierungsprodukte bereitet insofern Schwierigkeiten, als ein 100-proz. scharfer Übergang von der einen zur nächsten Stufe nicht erwartet werden kann, sondern der darauffolgende Isomerisierungsschritt bereits in Erscheinung tritt, bevor der voraufgehende vollständig abgeschlossen ist.

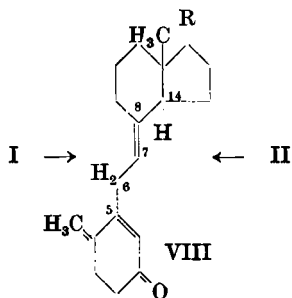
Je höher die Absorptionsintensität eines bestimmten Isomerisierungsproduktes, desto sicherer ist die tatsächliche Anwesenheit der betreffenden Verbindung bei der für ihr Absorptionsmaximum charakteristischen Wellenlänge im Isomerisierungsgemisch zu erkennen. Andererseits kann jedoch ein Vorhandensein der gewünschten Substanz durch ein bestimmtes Gemisch bei kürzeren und längeren Wellenlängen absorbierender Isomere vorgetäuscht werden. Bei der durch Bortrifluorid-ätherat bewirkten Isomerisierung des 5,6-*cis*-Vitamins D<sub>2</sub> (I) lassen sich *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) und *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) in Substanz isolieren und durch Derivatbildung identifizieren, sofern nach Erreichen maximaler Absorptionsintensität des Reaktionsgemisches bei 287 bzw. 289 m $\mu$  der Umlagerungsprozeß unterbrochen wird. 5,6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II) ist aus der Reaktionslösung, sobald sie die für das erstrebte Produkt eigentümliche maximale Absorption bei 273 m $\mu$  aufweist, nicht zu isolieren, sondern wir erhalten eine Mischung von ungefähr 75% 5,6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) und 25% *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III). Die daraufhin vorgenommene Untersuchung der UV-Absorption verschiedener Gemische von I und III ergibt eine sprunghafte Verschiebung des Hauptabsorptionsmaximums von 265 m $\mu$  auf 273–275 m $\mu$  und von dort auf 287 m $\mu$  bei Zunahme der Konzentration an *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) im Gemisch von 0 auf 100% (siehe Tafel 3, S. 2284).

5,6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II) ist dagegen mit Hilfe der kürzlich von Havinga und Mitarbb.<sup>7)</sup> publizierten Jod/Pyridin-Isomerisierung von I zugänglich. Es ist präparativ günstiger, an Stelle von freiem 5,6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) das zugehörige *p*-Phenylazo-benzoat einzusetzen. Im Gegensatz zur Isomerisierung mit Bortrifluorid-ätherat<sup>11)</sup> sind die für den freien Alkohol als günstig befundenen Bedingungen unmittelbar auf den Ester übertragbar. Überhaupt unterscheiden sich Jod und Bortrifluorid hinsichtlich ihrer isomerisierenden Wirkung auf 9,10-*seco*-Steroide in der Vitamin D-Reihe. Während einerseits die Isomerisierung von 5,6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) mit Jod/Pyridin zum 5,6-*trans*-Isomeren führt, ist andererseits durch Bortrifluorid-ätherat *iso*-Vitamin D<sub>2</sub>

<sup>11)</sup> C. C. Price u. M. Meister, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1595 [1939].

(III) gut zugänglich. Daß beide Agenzien *cis/trans*-Isomerisierungen bewerkstelligen können, ist bekannt<sup>11,12</sup>). Offensichtlich erfährt aber das *trans*-Isomere unter der Einwirkung von Bortrifluorid schneller eine weitere Stabilisierung, falls sie, wie im vorliegenden Fall, möglich ist\*). Eine unterschiedliche Wirkung von Bortrifluorid und Jod ist verständlich, da im ersteren Fall eine ionische Komplexbildung stattfinden dürfte, während das die Jod-Isomerisierungen begünstigende diffuse Licht<sup>12</sup>) auf einen radikalischen Mechanismus hinweist. Der bedeutungsvolle Einfluß diffusen Lichtes auf die Jod-Isomerisierung geht aus folgenden, bis auf die unterschiedliche Lichteinwirkung übereinstimmenden Isomerisierungsansätzen hervor: Bei vollkommener Ausschaltung von Licht konnte kein kristalliner Azocster von II gewonnen werden. Eine sehr geringe Ausbeute an gewünschtem Produkt wurde bei Einwirkung hellen Sonnenlichtes erhalten, und nur bei gedämpftem, diffusem Tageslicht war das im Versuchsteil beschriebene Ergebnis der Jod-Isomerisierung reproduzierbar.

Zur Sicherung der Konstitution des *trans*-Vitamins D<sub>2</sub> haben wir dessen Oxydation zum Keton herangezogen und hierbei die gleichen Bedingungen verwandt, die zur Bildung des bekannten, konjugierten Ketons aus *cis*-Vitamin D<sub>2</sub><sup>13</sup>) führen. Durch das Hineinwandern in den Ring A verschwindet die Stereoisomerie zwischen den C-Atomen 5 und 6. Die Bildung identischer Ketone VIII beweist zugleich, daß bei der Isomerisierung die Verhältnisse an der 7.8-Doppelbindung sowie am Asymmetriezentrum C<sup>14</sup> unverändert geblieben sind.



Ebenso wie beim 5.6-*cis*-Isomeren gelang es uns, 5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II) durch Einwirkung von Bortrifluorid-ätherat in *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) und *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) überzuführen.

Die bei den einzelnen Isomerisierungsansätzen zwangsläufig auftretenden Isomerengemische müssen durch geeignete, wiederholt ausgeführte Trennungsmethoden zerlegt werden, worunter natürlich die Ausbeute der relativ empfindlichen Substanzen leidet. 5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II) wurde nach Verseifung des durch Umlagerung erhaltenen zugehörigen *p*-Phenylazo-benzoats kristallin gewonnen. Zum ebenfalls kristallinen *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) gelangten wir durch mehrmalige Chromatographie der entsprechenden Isomerisierungs-gemische an Aluminiumoxyd. Die Reihenfolge, mit der die verschiedenen Stoffe eluiert werden, ist folgende: Zunächst treten geringe Mengen bei 247 bis 248 m $\mu$  und bei 250–252 m $\mu$  absorbierender, nicht näher untersuchter Produkte auf, dann schließen sich *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III), *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV), 5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II) und endlich 5.6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) an. *iso*-Tachysterin<sub>2</sub>

<sup>12</sup>) L. Zechmeister, Chem. Reviews **34**, 267 [1944].

\*) Es ist noch möglich, daß sich mit BF<sub>3</sub> erst die exocyclische Doppelbindung in den Ring verlagert und dann *cis/trans*-Umlagerung stattfindet.

<sup>13</sup>) a) A. Windaus u. K. Buchholz, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **256**, 273 [1938]; b) S. Trippett, J. chem. Soc. [London] **1955**, 371.

(IV) wurde durch Hochvakuum-Destillation gereinigt. Während IV günstigerweise durch das zugehörige 4-Methyl-3,5-dinitro-benzoat charakterisiert wird, kann beim *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) das entsprechende *p*-Phenylazo-benzoat gewonnen werden, das allerdings weniger leicht kristallisiert als bei I und II.

5,6-*trans*-(II) und *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) stimmen in der Lage und Intensität ihrer charakteristischen Absorptionsmaxima mit den entsprechenden Daten der früher von uns partialsynthetisch hergestellten Produkte<sup>2,10</sup>) überein, unterscheiden sich von den letzteren jedoch naturgemäß in ihren Schmelzpunkten und spezifischen optischen Drehungsbeträgen, denn im Fall der Partialsynthese liegen C<sup>3</sup>-OH-Isomerengemische vor.

Es existiert also eine vom natürlich vorkommenden 5,6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) ausgehende chemische Isomerisierungsreihe (I bis IV, siehe S. 2273), innerhalb derer von links nach rechts jeder Schritt präparativ realisiert werden kann. Sie gestattet eine Beziehung zwischen den Energiegehalten dieser vier 9,10-*seco*-Steroide, indem der stufenweise Übergang vom relativ energiereichen, selbst durch Isomerisierung zugänglichen 5,6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) in *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) durch zunehmende Stabilisierung bedingt ist. Beim ersten Schritt handelt es sich um eine *cis/trans*-Umlagerung an der 5,6-Doppelbindung\*\*). Sodann erfolgen *exo-endo*-Isomerisierungen zunächst der einzelnen exocyclischen 19,10-Doppelbindung und endlich auch der beiden anderen an den Cyclohexanringen A und C exocyclischen Doppelbindungen 5,6 und 7,8 unter Verschiebung des gesamten Trienchromophors. Daß neben *cis/trans*- auch *exo/endo*-Isomerisierungen am Cyclohexanring mit einer Minderung des Energieinhaltes verbunden sind, wurde kürzlich von Brown und Mitarbb.<sup>14</sup>) postuliert und ist durch viele Beispiele belegbar<sup>15</sup>).

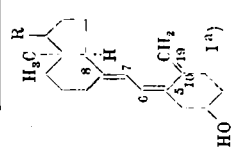

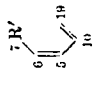
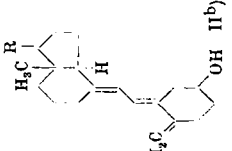

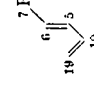
Die Lage der miteinander in Konjugation befindlichen Doppelbindungen in den vier isomeren 9,10-*seco*-Steroiden ist durch deren Partialsynthese bzw. durch Abbaureaktionen festgelegt worden. Die Konfigurationen an den Doppelbindungen (*cis* bzw. *trans*) der konjugierten Triensysteme und die Konstellationen an ihren Einfachbindungen (*s-cis* bzw. *s-trans*), denen teilweiser Doppelbindungscharakter zukommt, die stereochemische Feinstruktur also, erhellt aus physikalischen Messungen (Röntgenstrukturanalyse, UV- und IR-Absorptionsspektren), aus reaktionskinetischen Untersuchungen (Leichtigkeit der Adduktbildung mit Maleinsäure-anhydrid) sowie aus allgemeinen Überlegungen bezüglich der Stabilitätsverhältnisse der durch Synthese oder Isomerisierung zugänglichen Reaktionsprodukte. In Tafel 1 sind die 9,10-*seco*-Triene in ihrer jeweils stabilsten Konstellation wiedergegeben; sie enthält neben den physikalischen Daten (Schmelzpunkt, optische Drehung, UV-Absorptionsmaxima und charakteristische IR-Banden) Angaben über die Leichtigkeit der Adduktbildung mit Maleinsäure-anhydrid und ferner Aussagen über besondere Merkmale des jeweils vorliegenden Trienchromophors, welche einen Einfluß auf die Lage und Intensität der Absorptionsspektren ausüben.

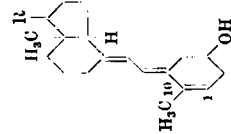
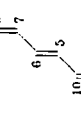
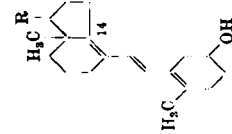
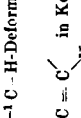
\*\*\*) Vergl. Fußnote \*), S. 2276.

<sup>14</sup>) H. C. Brown, J. H. Brewster u. H. Schechter, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 [1954].

<sup>15</sup>) O. H. Wheeler, Chem. and Ind. 1954, 900, 1020; J. org. Chemistry 20, 1672 [1955].

Tafel I

Verbindung und deren Feinstruktur	Physikalische Daten					Addition von Maleinsäure- anhydrid <sup>c)</sup>		Besondere Merkmale des Trienchromophors <sup>b)</sup>
	Schmp.	opt. Drehung	UV-Absorption	charakt. IR-Banden	relat. Geschw.	Konfiguration des Diens		
 <p>5,6-cis-Vitamin D<sub>2</sub> 5,6-cis; 6,7-s-trans; 7,8-trans</p>	115—116 <sup>b)</sup>  15777)	Hydroxyverbindung +48,2° (Chl.) +85° (Bzl.) <sup>17)</sup>  p-Phenylazo-benzoesä <sup>d)</sup> +178° (Chl.)	265 mμ 18300  289 ± 1 mμ 24400	887 cm <sup>-1</sup> C—H-Deformation von  sehr intensiv	langsam <sup>7, 18)</sup>	cisoides Diensystem mit einem cis-ständigen Substituenten  	Sehr geringe Chromophorlänge / 4 Substituenten am Chromophor / sterische Behinderung der Coplanarität zwischen den H-Atomen an C <sup>18</sup> und C <sup>7</sup> / 3 exocyclische Doppelbindungen an zwei Cyclohexanringen / cisoidale Orientierung zweier exocyclischer Doppelbindungen am Ring A.	
 <p>5,6-trans-Vitamin D<sub>2</sub> 5,6-trans; 6,7-s-trans; 7,8-trans</p>	99—101°  104—106 <sup>17)</sup>	Hydroxyverbindung +228° (Bzl.)  p-Phenylazo-benzoesä <sup>d)</sup> +375° (Chl.)	272-273 mμ 24400  275,5 ± 1 mμ 30750	887 cm <sup>-1</sup> C—H-Deformation von  sehr intensiv	rasch <sup>7)</sup>	cisoides Diensystem mit trans-ständigen Substituenten  	geringe Chromophorlänge / 4 Substituenten am Chromophor / 3 exocyclische Doppelbindungen an zwei Cyclohexanringen / cisoidale Orientierung zweier exocyclischer Doppelbindungen am Ring A.	

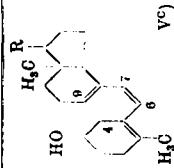
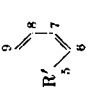
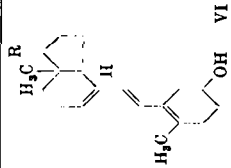
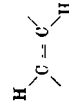
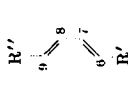
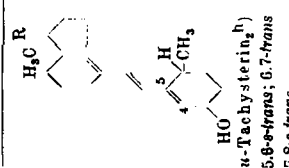
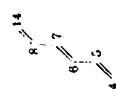
 <p>III</p>	<p>Hydroxyverbindung</p> <p>108-110°</p> <p>+108° (Chlf.)</p> <p>276 mμ 33700; 287 mμ 44100; 296 mμ 32200</p> <p>p-Phenylazo-benzoat<sup>d)</sup></p> <p>59-61°</p> <p>-305° (Chlf.)</p> <p>287 mμ 51000; 299 mμ 45700</p>	<p>regiert nicht<sup>4)</sup>.</p>	<p>kein cisoides Dien-system</p> 	<p>all-trans-konfiguriertes Triensystem / 5 Substituenten am Chromophor / 2 exocyclische und eine endocyclische Doppelbindung in zwei Cyclohexanringen.</p>
 <p>IV</p>	<p>Hydroxyverbindung</p> <p>126 bis 127,5°</p> <p>+55,6° (Chlf.)</p> <p>279 mμ 34500; 289,5 mμ 46300; 302 mμ 33600</p> <p>4-Methyl-3,5-dinitro-benzoat</p> <p>126 bis 127,5°</p> <p>+55,6° (Chlf.)</p> <p>279 mμ 37100; 289 mμ 47300; 301 mμ 34900</p>	<p>regiert nicht<sup>4)</sup></p>	<p>kein cisoides Dien-system</p> 	<p>all-trans-konfiguriertes Triensystem / 6 Substituenten am Chromophor / keine exocyclische, 2 endocyclische Doppelbindungen in verschiedenen Cyclohexanringen, eine exocyclische Doppelbindung am Cyclopentanring.</p>

iso-Vitamin D<sub>2</sub>  
5,6-trans; 6,7-s-trans;  
7,8-trans

iso-Tachysterin<sub>2</sub>  
5,6-s-trans; 6,7-trans;  
7,8-s-trans

16) A. Windaus, O. Linsert, A. Lüttringhaus u. G. Weidlich, Liebigs Ann. Chem. 492, 226 [1932].  
 17) W. Huber, G. W. Ewing u. J. Kriger, J. Amer. chem. Soc. 67, 609 [1945].  
 18) Nach unveröffentlichten Untersuchungen (H.-M. Erdmann, Diplomarbeit, Techn. Hochschule Braunschweig 1954) reagiert V unbedeutend schneller mit Maleinsäure-anhydrid als I.

Fortsetzung der Tafel I

Verbindung und deren Feinstruktur	Schmp.	opt. Drehung	Physikalische Daten		Addition von Malinakturanhydrid <sup>e)</sup>		Besondere Merkmale des Trienchromophors <sup>f)</sup>
			UV-Absorption	charakt. IR-Banden	relat. Geschw.	Konfiguration des Diens	
 Praeociferol <sub>4</sub> (6,7-cis-Tachysterin) 5,6-s-trans; 6,7-cis 7,8-s-cis	101-102 <sup>9)</sup>	Hydroxyverbindung +30° (Bzl.) <sup>9)</sup>  3,5-Dinitro-benzoat +35° (Bzl.) <sup>9)</sup>	262 mμ 9000	charakt. IR-Banden	langsam <sup>10)</sup>	cisoides Diensystem mit einem cis-ständigen Substituenten  	sehr geringe Chromophorlänge / 5 Substituenten am Chromophor / sterische Behinderung der Coplanarität zwischen den H-Atomen an C <sup>4</sup> und C <sup>9</sup> / 2 endocyclische Doppelbindungen in verschiedenen Cyclohexanringen
 Tachysterin <sub>2</sub> 5,6-s-trans; 6,7-trans 7,8-s-cis	154-155 <sup>9)</sup>	Hydroxyverbindung -70° (P.-N.) <sup>9)</sup>  4-Methyl-3,5-dinitro-benzoat	281 mμ 24600	957 cm <sup>-1</sup> C-H-Deformation von  sehr intensiv	rasch <sup>3)</sup>	cisoides Diensystem mit trans-ständigen Substituenten  	kein <i>all-trans</i> -konfiguriertes bzw. ein nicht-coplanares Triensystem <sup>5)</sup> / 5 Substituenten am Chromophor / 2 endocyclische Doppelbindungen in verschiedenen Cyclohexanringen.
 α-Tachysterin <sub>2</sub> b) 5,6-s-trans; 6,7-trans 7,8-s-trans			275-277 mμ 28150; 285 mμ 35300; 296 mμ 26550			kein cisoides Diensystem  	<i>all-trans</i> -konfiguriertes Triensystem / 5 Substituenten am Chromophor / 2 endocyclische Doppelbindungen in verschiedenen Cyclohexanringen, eine exocyclische Doppelbindung am Cyclopentanring.



## Erläuterungen (kleine Buchstaben) zur Tafel 1:

a) Die für I angegebene Feinstruktur konnte durch Röntgenstrukturanalyse des 4-Jod-5-nitro-benzoats von D. Crowfoot und J. D. Dunitz<sup>19)</sup> nachgewiesen werden. Zwar ist diese Untersuchung naturgemäß an kristallinem Material vorgenommen worden, es spricht jedoch nichts dagegen, auch in Lösung zumindest das Überwiegen der 6.7-*s-trans*-Konstellation anzunehmen.

b) Daß I und II sich nur durch verschiedenartige Konfiguration an der 5.6-Doppelbindung unterscheiden, geht, wie schon gesagt, aus der Bildung identischer Ketone hervor.

c) Das von L. Velluz und Mitarbb.<sup>6)</sup> entdeckte und aufgeklärte Praecalciferol entspricht wohl dem Protachysterin von A. Windaus und E. Auhagen<sup>20)</sup>.

d) Die *p*-Phenylazo-benzoate sind in der letzten Zeit häufig als gut kristallisierende Verbindungen zur Isolierung und Identifizierung der verschiedenartigsten Alkohole verwendet worden<sup>21, 22)</sup>.

Das UV-Spektrum des *p*-Phenylazo-benzoats von III zeigt gegenüber dem der freien Hydroxyverbindung keinerlei Verschiebung der Absorptionsmaxima, sondern weist lediglich eine insgesamt höhere Absorptionsintensität auf. Dagegen liegen die Absorptionsmaxima der analogen Azobenzoate von I und II bei größeren Wellenlängen, als der Hauptabsorption der unveresterten Alkohole entspricht. Die Unterschiede in der UV-Absorption zwischen I, II und III einerseits und ihren entsprechenden *p*-Phenylazo-benzoaten andererseits lassen sich aus einer Überlagerung der Absorption der Trienchromophore durch die Absorption des *p*-Phenylazo-benzoatrestes erklären. Durch Subtraktion des UV-Spektrums des zu diesem Zweck dargestellten *p*-Phenylazo-benzoesäure-methyl-esters von den UV-Spektren der *p*-Phenylazo-benzoate der hier besprochenen 9.10-*sec*-Steroide wurde in jedem Fall das UV-Spektrum des unveresterten Alkohols erhalten.

e) Zur Stereochemie der Dien-Synthese siehe K. Alder und M. Schumacher<sup>23)</sup>.

f) Bewußt wurde darauf verzichtet, die vor allem die UV-Spektren beeinflussenden elektronischen und sterischen Teileffekte gegeneinander abzuwägen, da gerade die in letzter Zeit auf dem Gebiet der 9.10-*sec*-Steroide vorgenommenen willkürlichen Bevorzungen einzelner Einflüsse zu unrichtigen Vorstellungen über die Stereochemie dieser Verbindungen geführt haben. Insbesondere über den Einfluß erhöhter Baeyer- und Pitzer-Spannung auf die Lichtabsorption, die durch am Cyclohexanring exocyclisch orientierte Doppelbindungen bewirkt und als wesentliche Ursache für den Übergang von II zu III und von hier zu IV angesehen wird, liegen noch keine durchschaubaren Ergebnisse vor.

g) Die relativ niedrige Extinktion bei VI führen wir auf das Abweichen von der coplanaren *all-trans*-Form zurück. Dies ist der Fall, wenn man die 7.8-*s-cis*-Konstellation unterstellt<sup>24)</sup>. Analoge spektrale Konsequenzen<sup>25)</sup> ergeben sich grundsätzlich auch aus der infolge sterischer Behinderung zwischen den H-Atomen an C<sup>15</sup> und C<sup>8</sup> nicht ebenen 7.8-*s-trans*-Konstellation.

h) Derivate des *u*-Tachysterins sind nicht erhalten worden, da dieser Allylalkohol unter milden Veresterungsbedingungen ebenso wie bei der Destillation i. Hochvak. Wasser abspaltet<sup>24)</sup>.

<sup>19)</sup> Nature [London] 162, 608 [1948].

<sup>20)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 196, 108 [1931].

<sup>21)</sup> E. O. Woolfolk, F.-E. Beach u. S. P. McPherson, J. org. Chemistry 20, 391 [1955]; E. Hecker, Chem. Ber. 88, 1666 [1955].

<sup>22)</sup> Org. Syntheses 25, 87 [1945].

<sup>23)</sup> Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 10, 1 [1953].

<sup>24)</sup> H. H. Inhoffen, K. Brückner, K. Irmischer u. G. Quinkert, Chem. Ber. 88, 1424 [1955].

<sup>25)</sup> E. A. Braude u. E. S. Waight in „Progress in Stereochemistry“ (W. Klyne, London 1954), S. 139.

## Beschreibung der Versuche

Alle Versuche wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Zu den Isomerisierungen kamen absol. Lösungsmittel zur Anwendung. Die UV-Spektren (Äther diente als Lösungsmittel) wurden in Photometern von Beckman und Unicam, die IR-Spektren im Spektrographen von Leitz gemessen. Sofern nicht anders bezeichnet, wurde Chloroform als Lösungsmittel bei der Ermittlung der spezif. Drehungswerte verwendet. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von den Herren Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, und Dr. Pascher, Bonn, ausgeführt.

Zeitlicher Ablauf des gesamten Isomerisierungsvorganges: Jeweils 1 mg I, II und III wurden in Petroläther gelöst und mit einer Lösung von 0.1 ccm Bortrifluorid-ätherat in 2 ccm Äther versetzt; die Lösungen wurden dann jeweils auf 100 ccm aufgefüllt und gleichen äußeren Bedingungen ausgesetzt. Der zeitliche Isomerisierungsablauf wurde UV-spektroskopisch verfolgt (Tafel 2).

Tafel 2. Isomerisierungsverlauf, UV-spektroskopisch verfolgt

Zeit	5.6- <i>cis</i> -Vitamin D <sub>2</sub>	5.6- <i>trans</i> -Vitamin D <sub>2</sub>	<i>iso</i> -Vitamin D <sub>2</sub>
10 Min.	265 (19100)	273 (14400)	276, 287 (32600), 299
2.5 Stdn.	266 (17400)	276, 286 (11400)	276, 287 (30700), 299
5 „	266 (15700)		276, 287 (29400), 299
7.5 „	266 (14800)	278, 289 (11700), 301	
25 „	274 (15100)	278, 289 (10200), 301	276, 287 (27800), 299
50 „	276, 287 (21600), 299	278, 289 (10200), 301	277, 287 (27500), 300
75 „	278, 288 (22700), 301		
140 „	278, 289 (31300), 301		278, 289 (27000), 301

Isomerisierung von 5.6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) zu *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III) mit Bortrifluorid-ätherat: Zu einer Lösung von 10 g I in 200 ccm Benzol wurde eine Lösung von 1 ccm Bortrifluorid-ätherat in 200 ccm Benzol und 8 ccm Äther gegeben. Nach 28stdg. Aufbewahren bei Zimmertemp. wurde das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung zeigte das Rohprodukt folgende UV-Absorption: 276 m $\mu$  (23400), 287 m $\mu$  (30600), 299 m $\mu$  (22400).

Isomerisierung des *p*-Phenylazo-benzoats vom 5.6-*cis*-Vitamin D<sub>2</sub> (I) zum entspr. Ester des 5.6-*trans*-Vitamins D<sub>2</sub> (II) mit Jod/Pyridin: 10.57 g *p*-Phenylazo-benzoat von I (Schmp. 157°) wurden in 900 ccm Äther gelöst und mit einer Lösung von 139.5 mg Jod und 159 mg Pyridin in 1 l Äther versetzt. Es ist darauf zu achten, daß kein direktes Sonnenlicht sondern nur indirektes und diffuses Licht zur Einwirkung kommt. Die Lösung wurde gründlich durchgeschüttelt und 40 Min. unter Stickstoff stehengelassen. Anschließend wurde durch eine wäßr. Natriumthiosulfatlösung das Jod entfernt und das Isomerisierungsgemisch wie üblich aufgearbeitet. Das UV-Absorptionsmaximum des Rohproduktes lag bei 276 m $\mu$ . Die Kristallisation aus Aceton ergab folgende Fraktionen:

1. Frakt. 2.72 g, Schmp. 140–148°
2. Frakt. 4.72 g, Schmp. 102–104.5°
3. Frakt. 1.5 g, Schmp. 94–98°

Die 2. Frakt. ergab nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton 3.3 g mit einem Schmp. von 104.5–105.5°; erneutes Umkristallisieren führte zum Ester vom Schmp. 104.5–106° (2.8 g).  $[\alpha]_D$ : +375°.  $\lambda_{\max}$  275.5  $\pm$  1 m $\mu$ ;  $\epsilon$  = 30750.

C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (604.8) Ber. C 81.41 H 8.67 N 4.64 Gef. C 81.43 H 8.56 N 4.64

5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II): Eine Lösung von 1 g des *p*-Phenylazo-benzoats von II (Schmp. 104.5–106°) in 100 ccm einer 12-proz. methanol. Lösung von Kaliumhydroxyd erwärmte man 25 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und die äther. Lösung mehrfach mit Wasser

(unter Stickstoff ausgekocht) gewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung hinterblieben 634 mg eines hochviscosen Öls, das aus Aceton kristallin erhalten werden konnte. Schmp. 99–101°.  $\lambda_{\max}$  272–273 m $\mu$ ;  $\epsilon = 24400$ .  $[\alpha]_D: +223^\circ$  (Bzl.).

$C_{28}H_{44}O$  (396.6) Ber. C 84.79 H 11.18 Gef. C 83.88 H 10.95

Isomerisierung von 5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II) zu *iso*-Vitamin D<sub>3</sub> (III) mit Bortrifluorid-ätherat: Zu einer Lösung von 1.29 g II in 65 ccm Benzol gab man eine Lösung von 0.13 ccm Bortrifluorid-ätherat in 26 ccm Äther und 100 ccm Benzol. Das Gemisch wurde 55 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet. Die Absorptionsmaxima des Rohproduktes lagen bei 276, 287 (37400) und 299 m $\mu$ .

Isomerisierung von 5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> zu *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> mit Bortrifluorid-ätherat: Zu einer Lösung von 910 mg II in 25 ccm Benzol gab man eine Lösung von 0.1 ccm Bortrifluorid-ätherat in 25 ccm Benzol. Nach 20stdg. Aufbewahren bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (800 mg) zeigte folgende UV-Absorption: 279–280, 289 (16000), 301 m $\mu$ .

Isomerisierung von Praecaliferol<sub>2</sub> (V) zu *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV) mit Bortrifluorid-ätherat: Eine Lösung von 0.346 g V<sup>a</sup>) in 18 ccm Benzol ließ man mit 0.035 ccm Bortrifluorid-ätherat 23 Stdn. bei Zimmertemp. stehen. Danach wurde das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen, die erhaltene Lösung zunächst mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie mit Wasser ausgeschüttelt und wie üblich weiter aufgearbeitet. Das erzielte Rohprodukt war ein schwachgelb gefärbtes Glas und zeigte folgende UV-Absorption: 279 (21400), 290 (27700), 302 m $\mu$  (20400).

Isolierung von *iso*-Vitamin D<sub>2</sub> (III): Die durch Isomerisierung erhaltenen Rohprodukte von III wurden durch Chromatographie gereinigt. Die Chromatographie eines Ansatzes über eine 50 cm hohe Aluminiumoxyd-Schicht (Woelm, Eschwege, neutral, Akt.-Stufe II) mit einem Gemisch von 4 Tln. Petroläther (40–60°) und 1 Tl. Äther ergab folgende Auftrennung (jede Fraktion bedeutet 200 ccm Eluat):

1 und 2	0.1 g	$\lambda_{\max}$ 240–250 m $\mu$
3 bis 5	1.3 g <sup>a</sup> )	$\lambda_{\max}$ 276, 287, 299 m $\mu$
6 bis 10	2.1 g	$\lambda_{\max}$ 277, 288, 300 m $\mu$
11 bis 12	1.2 g	$\lambda_{\max}$ 278, 289, 301 m $\mu$
13	0.9 g <sup>a</sup> )	$\lambda_{\max}$ 275 m $\mu$
14 bis 19	2.4 g <sup>a</sup> )	$\lambda_{\max}$ 264–266 m $\mu$

<sup>a</sup>) kristallin

Aus den Fraktionen 3 bis 5 konnten nach Umkristallisieren aus wenig Methanol 0.7 g III in Form weißer Nadeln erhalten werden. Der Schmp. lag nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton bei 108–110°.  $\lambda_{\max}$  276 m $\mu$ ,  $\epsilon = 33700$ ; 287 m $\mu$ ,  $\epsilon = 44100$ ; 299 m $\mu$ ,  $\epsilon = 32200$ .  $[\alpha]_D: +108^\circ$ .

$C_{28}H_{44}O$  (396.6) Ber. C 84.79 H 11.18 Gef. C 83.67 H 10.92

Darstellung des *p*-Phenylazo-benzoats von III: Zu einer Lösung von 2.5 g III in einer Mischung von 25 ccm Benzol und 25 ccm Pyridin wurde eine Lösung von 2.5 g *p*-Phenylazo-benzoylchlorid in 25 ccm Benzol hinzugefügt und das Gemisch 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde es auf Eiswasser/Natriumhydrogencarbonat gegeben, mit Äther extrahiert und wie üblich weiter aufgearbeitet. Der Rückstand wurde in wenig Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd (Woelm, Eschwege; neutral, Akt.-Stufe II) filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels betrug die Rohausbeute 1.5 g. Das Produkt wurde noch mehrfach über Kieselgel (Benzol-Suspension, Merck) filtriert und schließlich aus Äthanol/Wasser umgefällt. Schmp. 59–61°.  $\lambda_{\max}$  287 m $\mu$ ,  $\epsilon = 51000$ ; 299 m $\mu$ ,  $\epsilon = 45700$ .  $[\alpha]_D: +305^\circ$ .

$C_{41}H_{52}O_2N_2$  (604.8) Ber. C 81.41 H 8.67 N 4.63 Gef. C 80.91 H 8.73 N 4.79

Isolierung von *iso*-Tachysterin<sub>2</sub> (IV): Die durch Isomerisierung mit Bortrifluorid-ätherat erhaltenen Rohprodukte wurden i. Hochvak. bei 0.001 Torr zwischen 195 und 210° destilliert. Das Destillat zeigte folgende UV-Absorption: 279; 289,  $\epsilon = 42500$ ; 302 m $\mu$ .

Die Charakterisierung von IV erfolgte durch Bildung des 4-Methyl-3.5-dinitrobenzoats<sup>2</sup>), Schmp. 126–127.5°.

Tafel 3. Absorptionsmaxima verschiedener Gemische von 5.6-*cis*- und *iso*-Vitamin D<sub>2</sub>

I	III	UV-Absorption
100 %	0 %	265 m $\mu$ (18900)
90	10	265 m $\mu$ (19400)
80	20	273 m $\mu$ (19700)
70	30	274 m $\mu$ (20200)
60	40	274–275, 286 (24700), 289–299 m $\mu$
50	50	275, 286 (26600), 299 m $\mu$
40	60	275, 286 (29400), 299 m $\mu$
30	70	275, 286 (32700), 299 m $\mu$
20	80	275–276, 287 (34900), 299 m $\mu$
10	90	276, 287 (38200), 299 m $\mu$
0	100	276, 287 (42000), 299 m $\mu$

Oppenauer-Oxydation von 5.6-*trans*-Vitamin D<sub>2</sub> (II): 0.87 g *trans*-Vitamin D<sub>2</sub> wurden in 13 ccm Cyclohexanon und 73 ccm Toluol gelöst und die Lösung durch Abdestillieren von etwa 10 ccm Toluol getrocknet. Dann wurden 0.8 g Aluminiumisopropylat zugesetzt und in einer Stickstoffatmosphäre 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch versetzte man mit Äther, neutralisierte durch Waschen mit Wasser, trocknete und dampfte ein. Die Kondensationsprodukte des Cyclohexanons wurden bei 100° und 10<sup>-3</sup> Torr im Kugelrohr abdestilliert. Der Rückstand, 0.9 g eines gelben Öls ( $\lambda_{\max}$  263 m $\mu$ ,  $\epsilon = 10200$  in Äther), wurde mit einer alkoholischen Semicarbazidlösung versetzt und 20 Min. unter Rückfluß erwärmt. Man erhielt 0.8 g Semicarbazon<sup>13</sup>), das aus Chloroform/Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 209°.  $\lambda_{\max}$  293 m $\mu$  ( $\epsilon = 31300$  i. Chloroform);  $[\alpha]_D$ : +24° (Chloroform). Der Misch-Schmp. mit einer authent. Probe ergab keine Depression:

Semicarbazon des Ketons aus *cis*-Vitamin D<sub>2</sub> Schmp. 210° Misch-Schmp. 210°  
 Semicarbazon des Ketons aus *trans*-Vitamin D<sub>2</sub> Schmp. 209°

Die IR-Spektren der aus *cis*- und *trans*-Vitamin D<sub>2</sub> erhaltenen Ketone wie die ihrer Semicarbazone waren identisch.