

Wolfgang Sucrow und Björn Girgensohn

## Die Synthese von 5 $\alpha$ -Stigmastadien-(7.25)-ol-(3 $\beta$ )

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

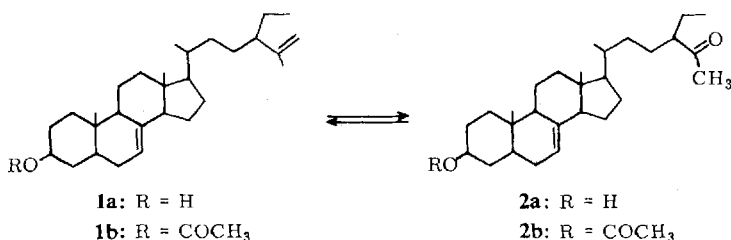
(Eingegangen am 7. Oktober 1969)

Das Titelsterin (**1a**) wird aus 3 $\beta$ -Acetoxy-22.23-dinor-5 $\alpha$ -cholen-(7)-aldehyd (**3**) über den homologen Aldehyd **5**, den Ketoester **9** und das Abbau-Ketolacetat **2b** des Naturstoffs nach bekannten Methoden synthetisch dargestellt.

### The Synthesis of 5 $\alpha$ -Stigmasta-7,25-dien-3 $\beta$ -ol

The title sterol **1a** is synthesised by known methods from 3 $\beta$ -acetoxy-22,23-dinor-5 $\alpha$ -chol-7-enaldehyde (**3**) via the homologous aldehyde **5**, keto ester **9**, and ketol acetate **2b**, a degradation product of the natural sterol.

5 $\alpha$ -Stigmastadien-(7.25)-ol-(3 $\beta$ ) (**1a**) isolierten wir erstmals aus *Momordica charantia* L. und sicherten seine Konstitution auf chemischem Wege und mit Hilfe physikalischer Methoden<sup>1)</sup>. Zentrales Abbauprodukt war das 27-Nor-5 $\alpha$ -stigmasten-(7)-ol-(3 $\beta$ )-on-(25) (**2a**). Später wiesen wir **1a** auch als Inhaltsstoff von in Europa heimischen Cucurbitaceen nach<sup>2)</sup>.



Die Synthese von **1a** folgt dem von uns bei der Synthese des  $\Delta^5$ -analogen Sterins vorgezeichneten Weg<sup>3)</sup>. 3 $\beta$ -Acetoxy-22.23-dinor-5 $\alpha$ -cholen-(7)-aldehyd (**3**)<sup>4)</sup> ergibt bei der Wittig-Reaktion mit Methoxymethyl-triphenyl-phosphoniumchlorid<sup>5)</sup> nach Reacetylierung ein Gemisch der *cis,trans*-isomeren Enoläther **4**, das ohne weitere Charakterisierung zum homologen 3 $\beta$ -Acetoxy-23-nor-5 $\alpha$ -cholen-(7)-aldehyd (**5**) verseift wird. Natriumborhydrid-Reduktion von **5** führt zum Alkohol **6**, dessen Tosylat **7** in das 23-Jod-3 $\beta$ -acetoxy-24-nor-5 $\alpha$ -cholen-(7) (**8**) umgewandelt wird. **8** eignet sich

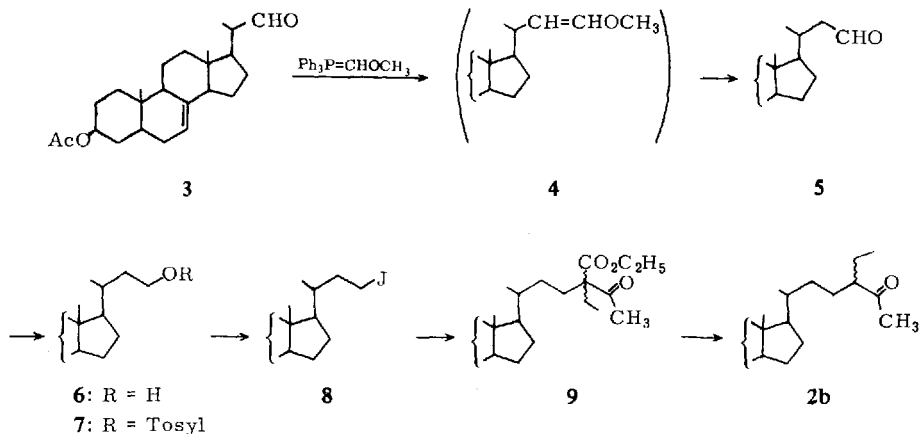
1) W. Sucrow, Chem. Ber. **99**, 3559 (1966).

2) W. Sucrow und A. Reimerdes, Z. Naturforsch. **23b**, 42 (1968).

3) W. Sucrow, Chem. Ber. **99**, 2765 (1966).

4) D. McLean, W. S. Strachan und F. S. Spring, Chem. and Ind. **1953**, 1259; K. Sakai und K. Tsuda, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **11**, 529 (1963), C. A. **59**, 5226 (1963).

5) G. Wittig und M. Schlosser, Chem. Ber. **94**, 1373 (1961).



zur Alkylierung von Äthylacetessigsäure-äthylester. Man erhält den Ketoester **9** und daraus durch Ketonspaltung und Reacetylierung die 24-epimeren Ketolacetate **2b** und eine nicht näher untersuchte Carbonsäure als Nebenprodukt aus der parallel verlaufenden Säurespaltung.

Durch sorgfältige Chromatographie des Ketolacetatgemisches **2b** an Aluminiumoxid lassen sich die beiden Epimeren weitgehend voneinander trennen. Während das weniger polare Epimere einen Drehwert von  $[\alpha]_D = -2.4^\circ$  aufweist, nähert sich der des polarereren mit  $[\alpha]_D = +6.2^\circ$  dem des Abbauproduktes aus dem natürlichen Sterin ( $[\alpha]_D = +8.2^\circ$ ) in befriedigender Weise an. Auch alle anderen Eigenschaften von synthetischem **2b** stimmen mit denen des Abbauproduktes überein.

Im Gegensatz zu den  $\Delta^5$ -analogen Verbindungen<sup>3)</sup> lassen die beiden Epimeren von **2b** einen geringfügigen Unterschied im NMR-Spektrum erkennen. Das Triplett der  $H_3C-29$ -Gruppe im Epimeren mit der natürlichen Konfiguration liegt mit  $\delta = 0.84$  ppm bei etwas tieferer Feldstärke als das des anderen mit  $\delta = 0.83$  ppm. Im Gemisch der Epimeren ist das Triplett entsprechend verbreitert.

Milde Verseifung des Ketolacetats **2b** mit der natürlichen Konfiguration ergibt das Ketol **2a**, das ohne weitere Charakterisierung in die Wittig-Reaktion mit Triphenylphosphoniummethylid eingesetzt wurde. Man erhält so die Titelverbindung **1a** und ihr Acetat **1b**, in allen Eigenschaften mit dem Naturstoff übereinstimmend.

Vergleich von 5 $\alpha$ -Stigmastadien-(7.25)-ol-(3 $\beta$ ) (**1a**) aus *Momordica* und seinem Abbauprodukt **2b** mit Syntheseprodukten

	natürlich <sup>1)</sup>		synthetisch	
	Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp.	$[\alpha]_D$
5 $\alpha$ -Stigmastadien-(7.25)-ol-(3 $\beta$ ) ( <b>1a</b> )	135–142°	+1.2°	139–143°	0.0°
~-acetat ( <b>1b</b> )	154–157°	0.0°	150–154°	-0.8°
Ketolacetat <b>2b</b>	145–148°	+8.2°	138–142°	+6.2°

Wir danken Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann für die stete Förderung unserer Arbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung durch Sachbeihilfen und der Schering AG, Berlin, für die Überlassung von Substanzen.

## Beschreibung der Versuche

Wenn nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren in Tetrachlorkohlenstoff mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian A 60 oder HA 100, die Massenspektren im MS 9 der Firma AEI mit Direkteinlaß bei 70 eV und 180° in der Ionenquelle und die optischen Drehungen in Chloroform mit dem Zeiss LEP A 1 gemessen. Die  $[\alpha]_D$ -Werte sind extrapoliert. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt. Zur Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel G nach E. Stahl, die Flecke wurden heiß mit Chromschwefelsäure sichtbar gemacht, zur Säulenchromatographie diente Aluminiumoxid „Giulini“, neutral, Akt.-St. III.

Wir danken Frau Dr. U. Faass für die Mikroanalysen und Herrn Dr. D. Schumann für die Massenspektren.

*3 $\beta$ -Acetoxy-23-nor-5 $\alpha$ -cholen-(7)-aldehyd (5)*: Zu 4.1 g *Methoxymethyl-triphenyl-phosphoniumchlorid* in 40 ccm absol. THF tropfte man bei  $-15^\circ$  langsam 18.8 ccm einer 0.62 m Lösung von *Butyllithium* in Petroläther und rührte 5 Min. bei Raumtemp. Dann wurde die Lösung von 1.05 g *3 $\beta$ -Acetoxy-22.23-dinor-5 $\alpha$ -cholen-(7)-aldehyd (3)*<sup>4)</sup> in 10 ccm THF zuge tropft. Man rührte 1 Stde., arbeitete mit Wasser und Essigester auf und reacylierte den Rückstand mit Pyridin/*Acetanhydrid* (2 : 1). Bei der Chromatographie an 150 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> eluierte man mit Petroläther nach etwas unumgesetztem Ausgangsmaterial 600 mg des Enoläthergemisches 4.

Man löste in 26 ccm Dioxan, gab 6 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu und rührte 30 Min. im 70°-Ölbad. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser chromatographierte man den Rückstand an 60 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und eluierte mit Petroläther/3% Äther 525 mg 5 (49%, bez. auf 3). Kristalle aus Petroläther, Schmp. 159–162°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-24.7^\circ$  ( $c = 1.00$ ).

IR: 2720, 1740, 1250/cm.

NMR: H<sub>3</sub>C-18 s  $\delta$  0.58; H<sub>3</sub>C-19 s 0.81; H<sub>3</sub>C-21 d 1.04 ( $J = 6$  Hz); -OAc s 2.01;  $\text{>CH-O}$  m 4.4–4.9;  $-\text{CH}=\text{C}$  m 5.17;  $-\text{CHO}$  t 8.96 ppm ( $J = 2$  Hz).

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (386.6) Ber. C 77.67 H 9.91 Gef. C 77.89 H 10.22

*3 $\beta$ -Acetoxy-24-nor-5 $\alpha$ -cholen-(7)-ol-(23) (6)*: 470 mg 5 wurden in 5 ccm warmem Essigester gelöst. Man gab 100 ccm Methanol und 600 mg *Natriumborhydrid* zu und rührte 1 Stde. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser erhielt man 455 mg (96%) 6, das für die Weiterverarbeitung genügend rein war. Zur Analyse kristallisierte man aus Methanol, Schmp. 162–164°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+1.4^\circ$  ( $c = 1.54$ ).

IR:  $-\text{OH}$  3640;  $-\text{OAc}$  1740, 1250/cm.

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> (388.6) Ber. C 77.28 H 10.38 Gef. C 77.20 H 10.74

*Tosylat 7*: Die Lösungen von 440 mg 6 und 825 mg *p-Toluolsulfochlorid* in je 5 ccm absol. Pyridin wurden vereinigt und 4 Std. bei 0° und nach Zusatz eines Körnchens Eis noch 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung mit Äther und Wasser ergab 600 mg (97%) schon sehr reines 7. Kristalle aus Methanol, Schmp. 115–118°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+7.8^\circ$  ( $c = 2.10$ ).

IR: 1735, 1600, 1190, 1180/cm.

C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>S (542.8) Ber. C 70.82 H 8.54 Gef. C 70.96 H 8.56

*23-Jod-3 $\beta$ -acetoxy-24-nor-5 $\alpha$ -cholen-(7) (8)*: Die Lösung von 580 mg 7 und 615 mg *Natriumjodid* in 10 ccm Aceton wurde 90 Min. zum Sieden erhitzt. Man arbeitete mit Äther

und Wasser auf und kristallisierte aus Äthanol. 410 mg (77%) **8**, Schmp. 158–159°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +21.7° ( $c = 1.50$ ).

IR: 1735, 1250/cm.

$C_{25}H_{37}O_2$  (496.5) Ber. C 60.48 H 7.51 J 25.57 Gef. C 60.66 H 7.80 J 25.48

*3 $\beta$ -Acetoxy-24 $\xi$ -äthoxycarbonyl-27-nor-5 $\alpha$ -stigmasten-(7)-on-(25)* (**9**): Zur Suspension von 430 mg Natriumhydrid in 11 ccm absol. DMF tropfte man unter Eiskühlung 3.2 g Äthylacetessigsäure-äthylester und rührte 30 Min. Dann fügte man 400 mg **8** zu und erhitze 17 Min. auf 105°. Nach üblicher Aufarbeitung verdampfte man den überschüss. Äthylacetessigester i. Hochvak., acetylierte den Rückstand und chromatographierte an 75 g  $Al_2O_3$ . Mit Petroläther/5% Äther eluierte man 320 mg (75%) **9**. Aus Methanol Schmp. 123–125°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +3.1° ( $c = 2.00$ ).

IR: 1740, 1720, 1250/cm.

NMR:  $H_3C-18$  s  $\delta$  0.52;  $H_3C-19$  s 0.80;  $H_3C-29$  t 0.75 ( $J = 7$  Hz);  $H_3C-21$  d 0.93 ( $J = 6$  Hz);  $H_3C-CH_2-O$  t 1.25, q 4.18 ( $J = 7$  Hz);  $-OAc$  s 2.00;  $H_3C-CO-$  s 2.10;  $\text{>CH-O}$  m 4.4–4.9;  $-CH=C\text{<}$  m 5.05–5.25 ppm.

$C_{33}H_{52}O_5$  (528.8) Ber. C 74.96 H 9.91 Gef. C 75.10 H 10.27

*Ketonspaltung von 9*: Die Lösung von 300 mg **9** in 60 ccm Äthanol und 30 ccm 6*n* KOH wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man arbeitete in üblicher Weise auf und acetylierte den Rückstand. Bei der Chromatographie des Rohprodukts an 60 g  $Al_2O_3$  erhielt man mit Petroläther/10% Äther 120 mg (46%) Epimerengemisch von **2b** und mit Petroläther/Äther (1 : 1) 86 mg (32%) vermutlicher 3 $\beta$ -Acetoxy-24 $\xi$ -äthyl-5 $\alpha$ -homocholen-(7)-säure.

*Trennung der 24-Epimeren 2b*: 120 mg Epimerengemisch **2b**,  $[\alpha]_D^{20}$ : +1.2° ( $c = 1.98$ ), NMR ( $CCl_4$ ):  $H_3C-18$  s  $\delta$  0.51;  $H_3C-19$  s 0.79;  $H_3C-21$  d 0.91 ( $J = 6$  Hz);  $H_3C-29$  t 0.83 ( $J = 7$  Hz, breite Signale);  $-OAc$  s 1.91;  $H_3C-CO-$  s 2.00;  $\text{>CH-O}$  m 4.35–4.80;  $-CH=C\text{<}$  m 5.0–5.2 ppm, wurden sehr sorgfältig an 70 g  $Al_2O_3$  mit Petroläther/1–2% Äther chromatographiert und in 5 etwa gleich große Fraktionen zerlegt, die folgende  $[\alpha]_D^{20}$ -Werte mit steigender Polarität besaßen:  $-1.5^\circ$ ,  $-0.5^\circ$ ,  $+0.2^\circ$ ,  $+5.4^\circ$ ,  $+6.0^\circ$ . Die Fraktionen mit positiver Drehung wurden zusammengefaßt und abermals in der beschriebenen Weise chromatographiert. Man erhielt so 40 mg **2b** mit der natürlichen Konfiguration an C-24, Kristalle aus Methanol, Schmp. 138–142°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +6.2° ( $c = 1.02$ ).

IR- und NMR-Spektrum genau wie bei **2b** aus natürlichem **1a**<sup>1)</sup>,  $H_3C-29$  t  $\delta$  0.84 ppm (scharf).

$C_{30}H_{48}O_3$  (456.7) Ber. C 78.90 H 10.59 Gef. C 79.12 H 10.76

Die linksdrehende Fraktion wurde ebenso behandelt,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-2.4^\circ$  ( $c = 1.00$ ), NMR-Spektrum wie oben, aber  $H_3C-29$  t  $\delta$  0.83 ppm (scharf), und wie unten beschrieben zu **2a** verseift.

Massenspektrum:  $m/e$  414 ( $M^+$ , 73%); 399 ( $M-CH_3$ , 20%); 396 ( $M-H_2O$ , 8%); 381 ( $M-CH_3-H_2O$ , 8%); 328, 313, 299, 287 (alle < 2%), 273 (20%), 271 (11%), 257 (13%), 256 (56%), 43 (100%).

*3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ -stigmastadien-(7.25)* (**1b**): 40 mg **2b** mit  $[\alpha]_D^{20}$ : +6.2° wurden mit 50 mg Kaliumcarbonat in 2 ccm Methanol und 0.2 ccm Wasser 1 Stde. gekocht. Die so erhaltenen 38 mg **2a** wurden scharf getrocknet, in 1 ccm absol. Äther gelöst und der Ylenlösung aus 360 mg Methyl-triphenyl-phosphoniumbromid und 0.8 ccm 1.25*n* ätherischer Butyllithium-Lösung in 3 ccm absol. Äther zugefügt. Man rührte 1 Stde. bei Raumtemp., zog den Äther i. Vak. ab, gab 3 ccm absol. THF zu und kochte 3 Stdn. unter Stickstoff. Nach Aufarbeitung mit Wasser und Äther chromatographierte man das Rohprodukt mit Petroläther/3% Äther

an 8 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, acetylierte die Sterinfraktion und chromatographierte abermals mit Petroläther an 5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Dabei wurden 30 mg (76%) reines **1b** erhalten, aus Methanol Schmp. 150–154°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.8^\circ$  ( $c = 1.25$ ).

IR- (KBr), NMR-Spektrum und  $R_F$ -Wert (0.46 im System Petroläther/2% Äther, dreimal) genau wie bei natürlichem **1b**<sup>1,3)</sup>.

C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 82.22 H 10.97

5 $\alpha$ -Stigmastadien-(7.25)-ol-(3 $\beta$ ) (**1a**): 20 mg **1b** wurden mit 40 mg Kaliumcarbonat in 2 ccm Methanol und 0.2 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser und Kristallisation des Verseifungsprodukts aus Methanol erhielt man 12 mg **1a**, Schmp. 139–143°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $0.0^\circ$  ( $c = 0.75$ ).  $R_F$ -Wert (0.15 im System Cyclohexan/30% Äther, dreimal), IR- (KBr), NMR- und Massenspektrum genau wie bei natürlichem **1a**<sup>1)</sup>.

[379/69]