

Rudolf Tschesche, Klaus Annen und Peter Welzel

Zur Konfiguration der Jaborosalactone¹⁾, ein neuer Abbauweg für Withanolide

Aus dem Institut für Organische und Biochemie der Universität Bonn

(Eingegangen am 20. Juli 1971)

Die 14 α .17 α H.20S-Konfiguration der Jaborosalactone wurde durch Verknüpfung von Jaborosalacton D (**4a**) mit bekannten Steroiden bewiesen. Es wurde ein neuer Withanolid-Abbau entwickelt, dessen entscheidende Schritte die Reduktion von **6** zu **7**, die Hydrogenolyse von **9** und die Ätheröffnung bei **15** sind.

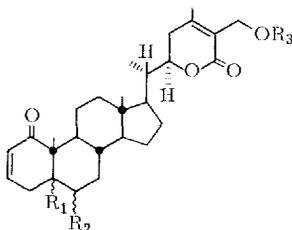
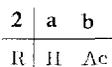
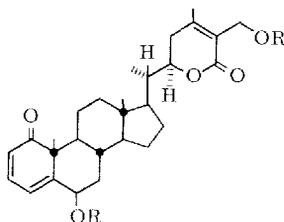
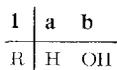
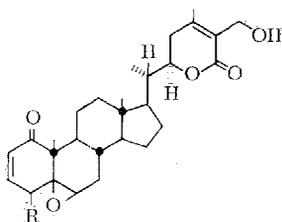
On the Configuration of the Jaborosalactones¹⁾, a New Degradation Scheme for Withanolides

The 14 α .17 α H.20S-configuration in the Jaborosalactones was demonstrated by the degradation of Jaborosalactone D (**4a**) to known steroids. A new degradation scheme was used, the crucial steps of which were the hydrogenation of **6** to give **7**, the hydrogenolysis of **9**, and the ether cleavage in **15**.

Bei der Untersuchung der Inhaltsstoffe von Solanaceen-Arten wurden vor einiger Zeit neuartige C₂₈-Steroide mit einer Lacton-Seitenkette aufgefunden²⁾, die nach *Lavie* Withanolide genannt werden³⁾. Zu diesen Verbindungen gehören auch die Jaborosalactone A–E (**1a**, **2a**, **3**, **4a**, **5**), über deren Isolierung und Konstitutionsermittlung berichtet wurde^{1a-c)}. Unsere bisherigen Untersuchungen ließen noch keine Aussagen über die Konfiguration an C-14, C-17 und C-20 in den Jaborosalactonen zu. Im folgenden beschreiben wir den Abbau von Jaborosalacton D (**4a**) zu bekannten Steroiden. Es zeigte sich dabei, daß die Jaborosalactone, die bereits früher miteinander verknüpft worden sind^{1c)}, alle die 14 α .17 α H.20S-Konfiguration besitzen.

Unser Abbau-Verfahren stellt eine Alternative zu dem von *Lavie* et al.⁴⁾ zur Bestimmung der Stereochemie von Withaferin A (**1b**) entwickelten dar⁵⁾.

- 1) ^{1a)} R. Tschesche, H. Schwang und G. Legler, *Tetrahedron* [London] **22**, 1121 (1966); ^{1b)} R. Tschesche, H. Schwang, H.-W. Fehlhaber und G. Sntzke, ebenda **22**, 1125 (1966); ^{1c)} R. Tschesche, M. Baumgarth und P. Welzel, ebenda **24**, 5169 (1968); ^{1d)} G. Sntzke, H. Schwang und P. Welzel in R. Bonnet und J. G. Davis (Herausgeber), *Some Newer Physical Methods in Structural Chemistry*, S. 159, United Trade Press, London 1967.
- 2) Lit.-Hinweise auf die bisherigen Untersuchungen geben G. Adam und M. Hesse, *Tetrahedron Letters* [London] **1971**, 1199; J. Kirson, D. Lavie, S. M. Albonico und H. R. Juliani, *Tetrahedron* [London] **26**, 5062 (1970).
- 3) J. Kirson, E. Glotter, A. Abraham und D. Lavie, *Tetrahedron* [London] **26**, 2209 (1970).
- 4) D. Lavie, S. Greenfield und E. Glotter, *J. chem. Soc.* [London] **C 1966**, 1753.
- 5) Konstitution und Konfiguration von Withaferin A wurden unabhängig auch durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt⁶⁾.
- 6) S. M. Kupchan, R. W. Doskotch, P. Bollinger, A. T. Mc.Phail, G. A. Sim und J. A. Saenz Renaud, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5805 (1965); A. T. Mc.Phail und G. A. Sim, *J. chem. Soc.* [London] **B 1968**, 962.



	3	4a	4b	5
R ₁	5β-OH	5α-OH	5α-OH	5α-Cl
R ₂	6α-Cl	6β-OH	6β-OAc	6β-OH
R ₃	H	H	Ac	H

Ausgegangen wurde von Dihydrodesoxyjaborosalacton D-acetat (**6**), das aus Jaborosalacton D-diacetat (**4b**) durch katalytische Hydrierung über einem Palladium-Katalysator in neutraler Lösung entsteht^{1c)}. Anschließende Hydrierung von **6** mit Platin/Eisessig in Gegenwart katalytischer Mengen Salzsäure liefert in hoher Ausbeute die Verbindung **7**, deren Struktur aus den spektroskopischen Daten abgeleitet wurde. Die axiale Lage der OH-Gruppe an C-1 ergibt sich aus dem IR-Spektrum, das eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung^{7,8)} anzeigt, die aus räumlichen Gründen nur zwischen der 5α-OH- und der 1α-OH-Gruppe ausgebildet sein kann. Die OH-Bande bei 3620/cm entspricht dem 1α-OH, während die breite Bande bei 3490/cm dem 5α-OH zuzuschreiben ist. Aus Molekülmodellen läßt sich abschätzen, daß in **6** bzw. der am Carbonyl-Sauerstoff protonierten Form⁹⁾ die Unterseite des Moleküls räumlich deutlich stärker abgeschirmt ist. Die Reduktion von oben erscheint deshalb sterisch begünstigt, wodurch sich die ausschließliche Bildung des 1α-Alkohols erklärt.

Die Reduktion des Lactons zum Äther unter den genannten Reaktionsbedingungen entspricht Beispielen aus der Literatur^{10,11)}. Dabei wird der ungesättigte Lactonring

⁷⁾ J. Meinwald und J. A. Yankeelov jr., J. Amer. chem. Soc. **80**, 5266 (1958).

⁸⁾ S. Julia, D. Varech, Th. Bürer und Hs. H. Günthard, Helv. chim. Acta **43**, 1623 (1960).

⁹⁾ J. H. Brewster, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6361 (1954).

¹⁰⁾ J. T. Edward und J. M. Ferland, Chem. and Ind. **1964**, 975.

¹¹⁾ J. T. Edward und P. F. Morand, Canad. J. Chem. **38**, 1325 (1960).

sterisch einheitlich von der Unterseite hydriert. Dies folgt aus einer sorgfältigen NMR-Analyse (s. u.). Im Massenspektrum von **7** liefert das durch α -Spaltung aus dem am Äther-Sauerstoff ionisierten Molekular-Ion entstandene Fragment-Ion **a** (m/e 113) den Basis-Peak.



a (m/e 113)

Die Acetylierung von **7** zu **8** mit Acetanhydrid in Pyridin verläuft wegen der axialen Stellung der OH-Gruppe an C-1 nur sehr langsam (7 Tage bei 40°). Im NMR-Spektrum von **8** erscheint das 1β -H, das bei **7** unter dem Multipllett der Protonen an C-26 verborgen ist, als schmales Multipllett bei τ 5.11 mit einer Halbwertsbreite von 4 Hz, wodurch die äquatoriale Lage dieses Wasserstoffs bestätigt wird.

Durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Pyridin liefert **8** das Eliminierungsprodukt **9**, in dessen IR-Spektrum keine OH-Bande mehr feststellbar ist. Aus **9** läßt sich die allylständige axiale¹²⁾ 6β -Acetoxygruppe durch Hydrogenolyse in Essigester über einem Palladium-Katalysator entfernen. Die Reaktion findet nur unter Säurekatalyse statt¹³⁾, im neutralen Lösungsmittel ist auch nach mehreren Stunden chromatographisch keine Umsetzung feststellbar. Bei der Hydrogenolyse entsteht das Olefin **10a**. Nach den bisher vorliegenden spektroskopischen Befunden (vgl. Versuchsteil) läßt sich nicht entscheiden, ob **10a** eine Δ^4 - oder Δ^5 -Doppelbindung enthält. Untersuchungen zur Klärung dieser Frage sind im Gange.

10a wird mit methanolischer Kalilauge zu **10b** verseift, das bei Hydrierung mit Platin/Eisessig ein Gemisch von **12a** und **12b** liefert, in dem die 5α -Verbindung um den Faktor 2–3 überwiegt.

Die Konfigurationszuordnung an C-5 ist NMR-spektroskopisch möglich: Bei **12a** tritt das Signal des CH_3 -19 bei τ 9.23 auf und bei **12b** bei τ 8.86. Die gefundenen Werte stimmen mit den für ein 1α -Hydroxy- 5α - bzw. ein 1α -Hydroxy- 5β -steroid berechneten Werten^{14,15)} bestens überein. Der äquatorialen Lage der 1α -OH-Gruppe in **12b** entspricht, daß **12b** sich leicht zu **13** acetylieren ließ. Schließlich ist der negative CD des aus **12b** durch Jones-Oxydation¹⁶⁾ gebildeten **11** nur mit einem A/B-*cis*-verknüpften 1-Keto-steroid vereinbar¹⁷⁾.

Durch Eliminierung der 1α -OH-Gruppe aus **12a** unter milden Bedingungen mit Phosphoroxychlorid in Pyridin¹⁸⁾ entsteht **14**. Im NMR-Spektrum von **14** liegt 1-H bei τ 4.17 ($J_{1,2} = 10$ Hz; $J_{1,3} = 1.5$ Hz) und 2-H bei τ 4.55 ($J_{2,1} = 10$ Hz; $J_{2,3\alpha}$ und $J_{2,3\beta} = 3$ Hz). Hydrierung von **14** in Äthanol über einem Palladium-Katalysator liefert **15**.

¹²⁾ W. G. Dauben, J. S. P. Schwarz, W. H. Hayes und P. D. Hance, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2239 (1960).

¹³⁾ F. J. McQuillin und W. O. Ord, J. chem. Soc. [London] **1959**, 2902, 3169.

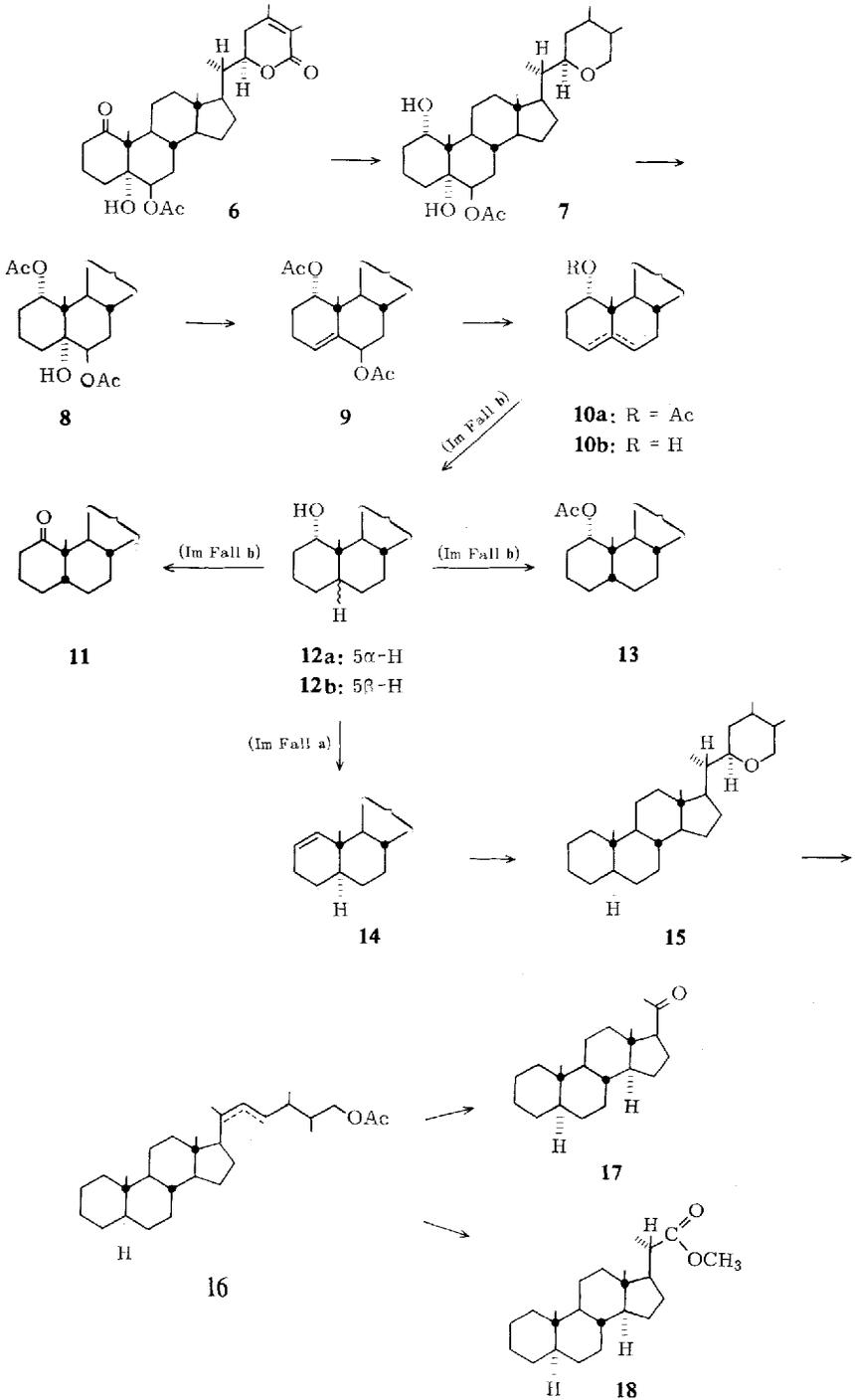
¹⁴⁾ J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, R. H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G. D. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richards und D. Woodgate, J. chem. Soc. [London] **C 1970**, 250.

¹⁵⁾ K. Tori und K. Aono, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. [Osaka] **14**, 136 (1964), C. A. **67**, 27508 (1967).

¹⁶⁾ C. Djerassi, R. R. Engle und A. Bowers, J. org. Chemistry **21**, 1547 (1956).

¹⁷⁾ C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, S. 115, McGraw-Hill, New York 1960.

¹⁸⁾ Ausgeführt nach S. Bernstein, R. H. Lenhard und J. H. Williams, J. org. Chemistry **19**, 41 (1954).



Durch die Reaktionsfolge **4a** nach **15** sind damit alle in den Ringen A und B des Jaborosalactons D (**4a**) vorhandenen Substituenten gezielt und mit guten Ausbeuten entfernt worden.

Zur NMR-spektroskopischen Bestimmung der Konfiguration an C-24 und C-25 in den Verbindungen **7**–**15** scheint sich **15** besonders zu eignen, da keine störenden Signale im Bereich der Äther-Protonen zu erwarten sind. Der Wasserstoff an C-22 liefert ein Multiplet bei τ 6.69 (Halbwertsbreite 18 Hz), während die C-26-Protonen bei τ 6.35 liegen. Es ist noch unklar, durch welchen Einfluß das tertiäre Proton an C-22 bei höherem Feld absorbiert als die sekundären an C-26.

Das gut aufgelöste Oktett bei τ 6.35, das dem AB-Teil eines ABX-Spektrums entspricht, läßt sich nach 1. Ordnung so interpretieren, daß die diastereotopen 26-Protonen mit einer Kopplungskonstanten von -11 Hz gekoppelt sind, während die Kopplungskonstanten mit dem benachbarten H-25 1.4 bzw. 2.2 Hz betragen.

Wenn man annimmt, daß C-20, an dem das Steroidgerüst haftet, äquatorial an C-22 gebunden ist^{1a)}, sprechen die beobachteten Kopplungskonstanten für eine Sesselkonformation des Tetrahydropyran-Ringes und äquatoriale Lage von H-25. Dies bedeutet, daß die *cis*-Hydrierung des Lacton-Ringes bei **6** von der Unterseite her erfolgt ist. (Bei Hydrierung von der Oberseite wären die gefundenen Kopplungskonstanten nur mit Bootformen des Äther-ringes mit starken sterischen Wechselwirkungen vereinbar.)

Kürzlich haben Mazur und Karger¹⁹⁾ die allgemeine Anwendbarkeit von Acetyl-*p*-toluolsulfonat zur Spaltung aliphatischer Äther beschrieben.

Bei der Umsetzung von **15** mit diesem Reagenz wurde der Ätherring spezifisch unter Bildung einer 26-Acetoxy-Gruppe geöffnet; es entstand jedoch unter unseren Reaktionsbedingungen kein 22-Tosylat, sondern ein Gemisch der $\Delta^{20(22)}$ - und Δ^{22} -Olefine **16**. Dieses Ergebnis entspricht Befunden von Djerassi et al.²⁰⁾, die bei der Reaktion von 16 β ,22-Epoxy-5 α -cholestan mit Acetanhydrid und *p*-Toluolsulfonsäure 16 β -Acetoxy- Δ^{22} -5 α -cholesten erhielten²¹⁾.

Das NMR-Spektrum der Mischung **16** enthält zwei unaufgelöste, den Protonen an C-26 (τ 6.10) sowie C-22 bzw. C-22 und C-23 (τ 4.74–4.85) entsprechende Multipletts. Im IR-Spektrum von **16** deutet die Bande bei 968/cm auf einen hohen Anteil an *trans*-Isomeren des Δ^{22} -Olefins hin^{22, 23)}.

Ozonolyse von **16**, gefolgt von einer Oxydation mit Chromtrioxid und Umsetzung mit Diazomethan lieferte 20-Oxo-5 α -pregnan (**17**) und 5 α -Dinorcholansäure-methylester (**18**) im Verhältnis 1 : 4. Daraus geht hervor, daß in der Mischung **16** das Δ^{22} -Isomere überwiegend enthalten ist.

¹⁹⁾ Y. Mazur und M. H. Karger, J. org. Chemistry **36**, 528, 532 (1971).

²⁰⁾ C. Djerassi und S. G. Wyllie, J. org. Chemistry **33**, 305 (1968).

²¹⁾ Vgl. dazu auch P. L. Julian, W. Cole, E. W. Meyer und R. A. Herness, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1375 (1945); N. Ikekawa, Y. Honma, M. Morisaki und K. Sakai, J. org. Chemistry **35**, 4146 (1970).

²²⁾ K. Sakai und K. Tsuda, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **11**, 529 (1963).

²³⁾ L. M. Bolger, H. H. Rees, E. L. Ghisalberti, L. J. Goad und T. W. Goodwin, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 3043; L. M. Bolger, H. H. Rees, E. L. Ghisalberti, L. J. Goad und T. W. Goodwin, Biochem. J. **118**, 197 (1970).

17 erwies sich beim direkten Vergleich in allen untersuchten Eigenschaften identisch mit einer authentischen Probe²⁴⁾. Die Struktur von **18** ergab sich aus den spektroskopischen Eigenschaften und der Übereinstimmung mit beschriebenen physikalischen Daten^{25–27)}.

Durch den Abbau von 4a zu 17 und 18 ist erwiesen daß alle Jaborosalactone die 14a.17aH.20S-Konfiguration besitzen.

Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Herrn Dr. H.-W. Fehlhaber und Herrn Dipl.-Chem. W. Ochterbeck für wertvolle Unterstützung, Fräulein L. Winterfeld, Herrn B. Breuer und Herrn M. Franke für geschickte Mitarbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Volkswagenwerk für die zur Verfügung gestellten Spektrometer und dem Landesamt für Forschung beim Ministerpräsidenten des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskop-Heiztisch nach Weygand (Leitz) bestimmt, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer Spektrometer, Modell 221, gemessen. Die Massenspektren wurden mit den Geräten CH 4 (M.A.T.) und MS 9 (A.E.I.) bei einer Elektronenenergie von 70 eV aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, mit dem Varian A-60 angefertigt. Es wurde in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard gemessen; bei Verwendung anderer Lösungsmittel werden diese genannt. Die Circular dichroogramme wurden mit dem Dichrograph von Roussel-Jouan, Paris, aufgenommen, die Mikroanalysen im Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, ausgeführt.

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie^{28, 29)} wurde Kieselgel G (Merck) verwendet (Anfärbung mit Chlorsulfonsäure/Eisessig).

Die präp. Schichtchromatographie³⁰⁾ wurde nach Tschesche et al.³¹⁾ unter Verwendung von Kieselgel G bzw. PF₂₅₄ (Merck) ausgeführt.

Zur Säulenchromatographie dienten Aluminiumoxid neutral (Woelm), deaktiviert mit 5% Wasser, und Kieselgel der Fa. Gebr. Hermann, Köln. Das benutzte Eluierungssystem wird jeweils angegeben.

Unter üblicher Aufarbeitung ist zu verstehen:

a) Nach Hydrierungen in neutralen Lösungsmitteln wurde nach Abfiltrieren des Katalysators eingeeengt.

b) Nach Hydrierungen in sauren Medien wurde die Reaktionslösung vom Katalysator abfiltriert, mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und i. Vak. bei 50° eingedampft.

²⁴⁾ Hergestellt nach M. Janot und R. Goutarel, Bull. Soc. chim. France **1960**, 1669.

²⁵⁾ E. Fernholz, Liebigs Ann. Chem. **507**, 128 (1933).

²⁶⁾ V. Schwarz, V. Černý und F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 1851 (1959).

²⁷⁾ G. Gottarelli und P. M. Scopes, J. chem. Soc. [London] C **1967**, 1370.

²⁸⁾ E. Stahl, Chemiker-Ztg. **82**, 875 (1958).

²⁹⁾ R. Tschesche, W. Freytag und G. Snatzke, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

³⁰⁾ H. Halpaap, Chemie-Ing.-Techn. **35**, 488 (1963).

³¹⁾ R. Tschesche, G. Biernoth und G. Wulff, J. Chromatogr. [Amsterdam] **12**, 342 (1963).

c) Der Reaktionsansatz wurde 5 mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gegebenenfalls mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bzw. verd. Essigsäure neutralisiert, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und bei 50° i. Vak. eingedampft.

(22R,24R)-1 α .5-Dihydroxy-6 β -acetoxy-22.26-epoxy-24-methyl-(25R)-5 α -cholestan (7): 400 mg PtO₂ wurden in 5 ccm Eisessig vorhydriert. Nach Hinzufügen von 400 mg 6¹⁰ in 16 ccm Eisessig und 1 ccm 0.5*n* HCl wurde 20 Sidn. bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Aufarbeitung und Trennung an 40 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester (6:1 bis 3:1) lieferten 335 mg (85%) 7. Aus Petroläther/Cyclohexan weißer Schaum; Erweichungspunkt 83–84°.

IR (CCl₄): 3620 (OH); 3490 (breite Bande, OH); 1730, 1230 (Acetat); 1100/cm (Äther).

NMR: τ 9.29 (s, CH₃-18); 9.09 (d, *J* = 6.5 Hz), 9.08 (d, *J* = 6 Hz) 9.03 (d, *J* = 6.5 Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 8.96 (s, CH₃-19); 7.95 (s, 6 β -Acetat); 6.72 (m, W_{1/2} ca. 17 Hz, 22-H); 6.31 (m, 1 β -H und CH₂-26); 6.05 (m, W_{1/2} ca. 4 Hz, 1 α - und 5 α -OH); 5.36 (m, W_{1/2} = 4 Hz, 6 α -H).

MS: *m/e* 430.3437 (2.8%, M — Essigsäure) entsprechend C₂₈H₄₆O₃ (430.3447)³²; 113 (100%, Ion a).

(22R,24R)-5-Hydroxy-1 α .6 β -diacetoxy-22.26-epoxy-24-methyl-(25R)-5 α -cholestan (8): 200 mg 7 in 10.6 ccm Pyridin und 8.5 ccm Acetanhydrid wurden 7 Tage bei 40° stehengelassen und anschließend auf Eis mit wenig Methanol gegeben. Aufarbeitung und Trennung an 25 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester (6:1) ergaben 170 mg (79%) 8. Aus Petroläther Schmp. 192–194°.

IR (CCl₄): 3580 (OH); 1730, 1235/cm (Acetat).

NMR: τ 9.30 (s, CH₃-18); 9.10 (d, *J* = 6.5 Hz), 9.08 (d, *J* = 6.5 Hz), 9.05 (d, *J* = 6 Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 8.85 (s, CH₃-19); 7.95 und 7.91 (s, 1 α - und 6 β -Acetate); 6.73 (m, W_{1/2} ca. 20 Hz, 22-H); 6.36 (m, *J*_{26-H_R,26-H_S = -11 Hz, CH₂-26)³³; 5.32 (m, W_{1/2} = 4 Hz, 6 α -H); 5.11 (m, W_{1/2} = 4 Hz, 1 β -H).}

MS: *m/e* 532 (0.08%, M⁺); 113 (100%, Ion a).

C₃₂H₅₂O₆ (532.7) Ber. C 72.14 H 9.84

Gef. C 71.93 H 9.81

Mol.-Gew. 532.3750 (ber. 532.3764; Massenspektrum)

(22R,24R)-1 α .6 β -Diacetoxy-22.26-epoxy-24-methyl- Δ^4 -(25R)-cholesten (9): 109 mg 8 in 3.9 ccm Pyridin wurden bei 0° mit 0.47 ccm Thionylchlorid versetzt und 75 Min. bei 0° gerührt. Danach wurde auf Eis gegeben und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen und Einengen wurden die Pyridinreste mit Toluol herausgeschleppt. Man erhielt 97 mg (92%) 9. Aus Petroläther Schmp. 178–180°.

IR (CCl₄): 1725, 1235 (Acetate); 1115/cm (Äther).

NMR: τ 9.27 (s, CH₃-18); 9.12 (d, *J* = 6 Hz), 9.11 (d, *J* = 6.5 Hz), 9.06 (d, *J* = 6.5 Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 8.85 (s, CH₃-19); 8.00 und 7.97 (s, 1 α - und 6 β -Acetate); 6.68 (m, W_{1/2} = 20 Hz, 22-H); 6.33 (m, *J*_{26-H_R,26-H_S = -11 Hz, CH₂-26); 5.07 (m, W_{1/2} = 6 Hz, 1 β -H); 4.66 (m, W_{1/2} = 5 Hz, 6 α -H); 4.22 (m, W_{1/2} = 7 Hz, 4-H).}

MS: *m/e* 113 (100%, Ion a).

C₃₂H₅₀O₅ (514.7) Ber. C 74.67 H 9.79

Gef. C 75.16 H 9.73

Mol.-Gew. 514.3653 (ber. 514.3658; Massenspektrum)

³² In Fällen, bei denen die Molekulargewichte durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt wurden, beziehen sich die berechneten Mol.-Gew. auf die Isotopen ¹²C, ¹H, ¹⁶O.

³³ K. R. Hanson, J. Amer. chem. Soc. **88**, 2731 (1966).

*Hydrogenolyse*³⁴⁾ von **9** zu **10a**: 300 mg 5proz. Pd/C wurden in 15 ccm reinstem Essigester und 0.2 ccm 60proz. Perchlorsäure vorhydriert. Anschließend wurden 430 mg **9** in 33 ccm Essigester hinzugefügt und 1 Stde. bei Normaldruck hydriert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und mit 100 ccm Chloroform verdünnt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde an 45 g Kieselgel mit Petroläther/Essigester (50:1) getrennt. Man erhielt 323 mg (85%) **10a**, das Spuren der Acetate von **12a** und **12b** enthielt.

IR (CCl₄): 1725, 1240 (Acetat); 1120/cm (Äther).

NMR: τ 9.31 (s, CH₃-18); 9.12 (d, $J = 6.5$ Hz), 9.05 (d, $J = 7$ Hz), 8.98 (d, $J = 6.5$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 8.93 (s, CH₃-19); 7.95 (s, 1 α -Acetat); 6.75 (m, $W_{1/2} = 19$ Hz, 22-H); 6.35 (m, $J_{26-H_R, 26-H_S} = -11$ Hz, CH₂-26); 5.10 (m, $W_{1/2} = 6$ Hz, 1 β -H), 4.67 (m, $W_{1/2} = 11$ Hz, 6-H).

C₃₀H₄₈O₃ (456.7) Ber. C 78.89 H 10.59 Gef. C 78.78 H 10.65

Verseifung von 10a: 250 mg **10a** wurden in 25 ccm 10proz. methanol. Kalilauge 24 Stdn. in einer N₂-Atmosphäre bei 40° stehengelassen. Danach wurde mit 10proz. Essigsäure fast neutralisiert, das Methanol abgedampft und die wäßr. Phase mit Chloroform extrahiert. Man erhielt 200 mg (88%) **10b**, das laut MS und DC auf silbernitrat-imprägnierten Platten (Petroläther/Essigester 30:1, vierfach entwickelt) geringe Anteile an **12a** und **12b** enthielt. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Petroläther wurde **10b** einheitlich erhalten. Schmp. 181–182°.

IR (CCl₄): 3590 (OH); 1115/cm (Äther).

NMR: τ 9.30 (s, CH₃-18); 9.17 (d, $J = 7.5$ Hz), 9.16 (d, $J = 7.5$ Hz), 9.10 (d, $J = 7$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 8.99 (s, CH₃-19); 6.73 (m, $W_{1/2}$ ca. 20 Hz, 22-H); 6.35 (m, 1 β -H, CH₂-26); 4.60 (m, 6-H).

MS: m/e 414 (3%, M⁺), 113 (100%, Ion a).

C₂₈H₄₆O₂ (414.7) Mol.-Gew. 414 (Massenspektrum)

Hydrierung von 10b: 400 mg PtO₂ wurden in 8 ccm Eisessig vorhydriert. Nach Zugabe von 400 mg **10b** in 18 ccm Eisessig wurde 18 Stdn. unter Normalbedingungen hydriert. Es wurde wie üblich aufgearbeitet. Trennung an 45 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (100:1) ergab 290 mg (72%) **12a** und 100 mg (25%) **12b**.

(22*R*,24*R*)-1 α -Hydroxy-22.26-epoxy-24-methyl-(25*R*)-5 α -cholestan (**12a**) kristallisierte aus Petroläther, Schmp. 188°.

IR (CCl₄): 3630 (OH); 1115/cm (Äther).

NMR: τ 9.33 (s, CH₃-18); 9.23 (s, CH₃-19); 9.12 (d, $J = 7$ Hz), 9.11 (d, $J = 7$ Hz), 9.06 (d, $J = 6.5$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 6.73 (m, $W_{1/2}$ ca. 20 Hz, 22-H); 6.36 (m, 1 β -H und CH₂-26).

MS: m/e 416 (0.6%, M⁺); 113 (100%, Ion a).

C₂₈H₄₈O₂ (416.7) Ber. C 80.71 H 11.61

Gef. C 81.04 H 11.62 Mol.-Gew. 416 (Massenspektrum)

(22*R*,24*R*)-1 α -Hydroxy-22.26-epoxy-24-methyl-(25*R*)-5 β -cholestan (**12b**) kristallisierte aus Chloroform/Petroläther, Schmp. 208–209°.

IR (CCl₄): 3630 (OH); 1115/cm (Äther).

NMR: τ 9.33 (s, CH₃-18); 9.11 (d, $J = 6.5$ Hz), 9.10 (d, $J = 6.5$ Hz), 9.06 (d, $J = 6.5$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 8.86 (s, CH₃-19); 6.72 (m, $W_{1/2}$ ca. 18 Hz, 22-H); 6.35 (m, 1 β -H und CH₂-26).

³⁴⁾ Vgl. D. N. Jones, J. R. Levis, C. W. Shoppee und G. H. R. Summers, J. chem. Soc. [London] 1955, 2876.

MS: m/e 416 (2.3%, M^+); 113 (100%, Ion a).

$C_{28}H_{48}O_2$ (416.7) Ber. C 80.71 H 11.61

Gef. C 80.51 H 11.64 Mol.-Gew. 416 (Massenspektrum)

(22*R*,24*R*)-22.26-Epoxy-1-oxo-24-methyl-(25*R*)-5 β -cholestan (**11**): 40 mg **12b** in 4.8 ccm Aceton und 4 ccm Tetrahydrofuran wurden unter Rühren auf 0° abgekühlt. Nach Zugabe von 0.4 ccm *Jones-Reagenz*¹⁶⁾ in 2 ccm Aceton wurde 4 Min. weitergerührt und die Reaktion durch Methanolzugabe abgebrochen. Nach Verdünnung mit 12 ccm Wasser wurden die org. Lösungsmittel abgezogen und die wäbr. Phase mit Chloroform extrahiert. Übliche Aufarbeitung und präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 30:1, vierfach entwickelt) ergaben 36 mg (90%) **11**. Aus Methanol Schmp. 164–165°.

IR (CCl₄): 1700 (Keton); 1115/cm (Äther).

CD (Dioxan, $c = 0.59$): 317 (–1.59); 305 (–2.68); 298.5 (–2.67); 232.5 nm (+0.12).

NMR: τ 9.34 (s, CH₃-18); 9.12 (d, $J = 7$ Hz), 9.11 (d, $J = 7$ Hz), 9.06 (d, $J = 6.5$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 8.87 (s, CH₃-19); 6.77 (m, $W_{1/2}$ ca. 17 Hz, 22-H); 6.36 (m, $J_{26-H_R, 26-H_S} = -11$ Hz, CH₂-26).

MS: m/e 414 (5.2%, M^+); 113 (100%, Ion a).

$C_{28}H_{46}O_2$ (414.7) Ber. C 81.10 H 11.18

Gef. C 80.81 H 11.15 Mol.-Gew. 414 (Massenspektrum)

(22*R*,24*R*)-1 α -Acetoxy-22.26-epoxy-24-methyl-(25*R*)-5 β -cholestan (**13**): 20 mg **12b** in 1.25 ccm Pyridin und 1 ccm *Acetanhydrid* wurden über Nacht bei 40° stehengelassen; danach wurde auf Eis mit wenig Methanol gegeben und wie üblich aufgearbeitet. Präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 30:1, vierfach entwickelt) ergab 19 mg (86%) **13**, das aus Äthanol kristallisierte. Schmp. 180–181°.

IR (CCl₄): 1730, 1235 (Acetat); 1185/cm (Äther).

NMR: τ 9.33 (s, CH₃-18); 9.11 (d, $J = 6$ Hz), 9.10 (d, $J = 6$ Hz), 9.06 (d, $J = 6$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 9.01 (s, CH₃-19); 8.00 (s, 1 α -Acetat); 6.71 (m, $W_{1/2}$ ca. 20 Hz, 22-H); 6.35 (m, $J_{26-H_R, 26-H_S} = -11$ Hz, CH₂-26); 5.50 (m, $W_{1/2} = 9$ Hz, 1 β -H).

MS: m/e 458 (1%, M^+); 113 (100%, Ion a).

$C_{30}H_{50}O_3$ (458.7) Ber. C 78.55 H 10.99

Gef. C 78.66 H 10.94 Mol.-Gew. 458 (Massenspektrum)

(22*R*,24*R*)-22.26-Epoxy-24-methyl- Δ^1 -(25*R*)-5 α -cholesten (**14**): 96 mg **12a** in 4.8 ccm Pyridin wurden bei 0° mit 0.48 ccm frisch dest. *Phosphoroxychlorid*¹⁸⁾ versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegeben und nach 1 Stde. mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung und präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 35:1, zweifach entwickelt) erhielt man 71 mg (77%) **14**. Aus Äthanol Schmp. 145–146°.

IR (CCl₄): 3020 [$\nu(=C-H)$]; 1120/cm (Äther).

NMR: τ 9.31 (s, CH₃-18); 9.16 (s, CH₃-19); 9.10 (d, $J = 7$ Hz), 9.10 (d, $J = 7$ Hz), 9.06 (d, $J = 6.5$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 6.77 (m, $W_{1/2}$ ca. 20 Hz, 22-H); 6.36 (m, $J_{26-H_R, 26-H_S} = -11$ Hz, CH₂-26); 4.55 (dt, $J_{2,1} = 10$ Hz und $J_{2,3} = 3$ Hz, 2-H); 4.17 (dt, $J_{1,2} = 10$ Hz und $J_{1,3} = 1.5$ Hz, 1-H).

MS: m/e 398 (12%, M^+); 113 (100%, Ion a).

$C_{28}H_{46}O$ (398.7) Mol.-Gew. 398 (Massenspektrum)

(22*R*,24*R*)-22.26-Epoxy-24-methyl-(25*R*)-5 α -cholestan (**15**): 200 mg 5proz. Pd/C wurden in 8 ccm 99proz. Äthanol vorhydriert. Anschließend wurden 200 mg **14** in 1.5 ccm Methylen-

chlorid hinzugefügt und die Hydrierlösung mit 32 ccm Äthanol verdünnt. Nach 5 Stdn. wurde vom Katalysator abfiltriert. Man erhielt 195 mg (95%) **15**. Kristalle aus Äthanol, Schmp. 162–164°.

IR (CCl₄): 1110/cm (Äther).

NMR (aufgenommen mit dem Bruker-Protonenspektrometer HX 90 MHz): τ 9.33 (s, CH₃-18); 9.22 (s, CH₃-19); 9.12 (d, $J = 6.5$ Hz), 9.10 (d, $J = 7$ Hz), 9.06 (d, $J = 6.5$ Hz) [CH₃-28, CH₃-27 und CH₃-21]; 6.69 (m, $W_{1/2}$ ca. 18 Hz, 22-H); 6.35 (Oktett, CH₂-26, AB-Teil eines ABX-Spektrums³⁵), $J_{26-H_R, 26-H_S} = -11$ Hz; $J_{26-H_R, 25-H} = 2.2$ Hz; $J_{26-H_S, 25-H} = 1.4$ Hz).

MS: m/e 400 (1.3%, M⁺); 113 (100%, Ion a).

C₂₈H₄₈O (400.7) Ber. C 83.93 H 12.08

Gef. C 83.65 H 12.02 Mol.-Gew. 400 (Massenspektrum)

Ätheröffnungsprodukt **16**: 110 mg **15** in 4 ccm absol. Essigester wurden mit 1.8 g *Acetyl-p-toluolsulfonat*^{19, 36} versetzt und 7 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt (Badtemperatur 90–95°). Der Ansatz wurde auf Eis gegeben und nach 1 Stde. mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde mit dem Laufmittelsystem Petroläther/Essigester (40:1) durch eine Kieselgelschicht filtriert. Präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 40:1, vierfach entwickelt) ergab 72 mg (60%) **16**.

IR (CCl₄): 1730, 1370 (Acetat); 968/cm [γ (CH)_{trans}]^{25, 26}.

NMR: τ 9.30 (s, CH₃-18); 9.19 (s, CH₃-19); 7.93 (s, Acetat); 6.10 (m, CH₂-26); 4.74–4.85 (m, olefinische Protonen).

MS: m/e 442 (6.3%, M⁺); 257 (100%)^{20, 37}.

C₃₀H₅₀O₂ (442.7) Mol.-Gew. 442 (Massenspektrum)

Abbau von **16** zu 5 α -Pregnanon-(20) (**17**) und 5 α -Dinorcholansäure-methylester (**18**): Durch eine Lösung von 56 mg **16** in 10 ccm absol. Methylenchlorid wurde bei –70° 10 Min. ein schwacher Ozonstrom geleitet, der gegen Ende eine Blaufärbung erzeugte, die bei Raumtemperatur 5 Min. bestehen blieb. Nach Entfernung des überschüss. Ozons durch einen trockenen N₂-Strom wurden bei –60° unter Rühren 28 mg Triphenylphosphin³⁸ hinzugefügt. Bei –50° wurde unter Stickstoff 75 Min. weitergerührt, das Lösungsmittel mit Hilfe eines N₂-Stroms abgedampft und der Rückstand i. Vak. getrocknet.

Das Rohprodukt wurde in 3 ccm Aceton gelöst und unter Rühren bei 5–10° mit 14 Tropfen *Jones-Reagenz*¹⁶) in 3 ccm Aceton versetzt. Anschließend wurde 60 Min. bei 5–10° und 15 Min. bei Raumtemperatur weitergerührt. Der Reagenz-Überschuß wurde durch Methanolzugabe zerstört und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde 5 mal mit je 20 ccm Äther extrahiert, die ätherische Lösung eingedampft und i. Vak. getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 4.5 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit 7 ccm ätherischer *Diazomethanolösung* versetzt. Es wurde über Nacht gerührt und das Lösungsmittel im N₂-Strom vertrieben. Nach präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 30:1, zweifach entwickelt) erhielt man:

3.5 mg (9%) 5 α -Pregnanon-(20) (**17**). Aus Methanol Schmp. 132–134°. Misch-Schmp. mit einer authent. Probe²⁴) 132–135°. Die IR-Spektren (KBr) waren deckungsgleich.

³⁵) Interpretation nach 1. Ordnung.

³⁶) K. H. Slotta und W. Franke, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 684 (1930).

³⁷) Vgl. M. Spittler-Friedmann und G. Spittler, Fortschr. Chem. Forsch. **12**, 440 (1969).

³⁸) J. J. Pappas, W. P. Keaveney, M. Berger und R. V. Rush, J. org. Chemistry **33**, 787 (1968).

12 mg (27%) 5 α -Dinorcholansäure-methylester (**18**). Aus Methanol Schmp. 102° (Lit.²⁶): 100°).

IR (KBr): 1720/cm (Ester).

CD (n-Hexan, $c = 0.64$): 224.5 nm (-0.28).

NMR: τ 9.33 (s, CH₃-18); 9.22 (s, CH₃-19); 8.83 (d, $J = 7$ Hz, CH₃-21); 6.37 (s, -OCH₃).

MS: m/e 346 (100%, M⁺).

[289/71]