

Wolfgang Sucrow, Birgit Schubert, Wilfried Richter und Marion Slopianka

Stereochemie einer Claisen-Umlagerung in der Sterin-Seitenkette

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 21. Juni 1971)

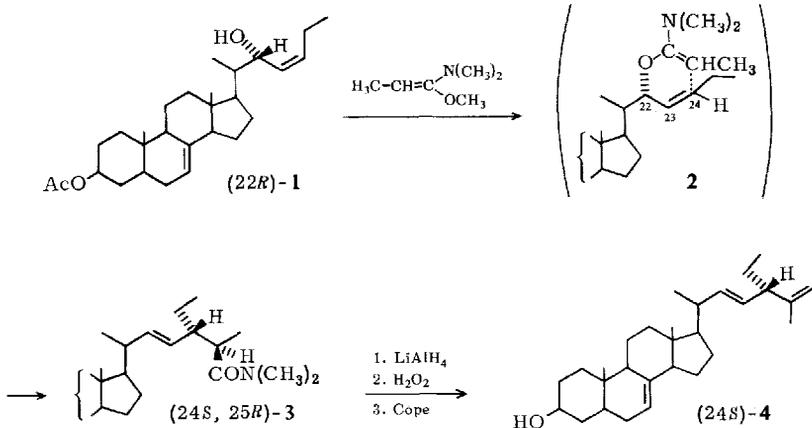
Es werden alle Faktoren untersucht, die bei der Claisen-Umlagerung des Keten-*O,N*-acetals **2** zur stereospezifischen Bildung der Sterin-amide (24*S*,25*R*)-**3**, (24*R*,25*S*)-**3**, (24*R*,25*R*)-**3** und (24*S*,25*S*)-**3** und daraus der Sterine (24*S*)- und (24*R*)-**4** beitragen. Durch Abbau der Amide **3** wird deren Konfiguration bestimmt und damit auf chemischem Wege bewiesen, daß dem in Cucurbitaceen vorkommenden Sterin **4** die ungewöhnliche (24*S*)-Konfiguration zukommt.

Stereochemistry of a Claisen Rearrangement in the Sterol Side Chain

All the factors are examined which in the Claisen rearrangement of the ketene *O,N*-acetal **2** contribute to the stereospecific formation of the sterol amides (24*S*,25*R*)-**3**, (24*R*,25*S*)-**3**, (24*R*,25*R*)-**3** and (24*S*,25*S*)-**3** and further to that of the sterols (24*S*)- and (24*R*)-**4**. The configuration of the amides **3** is determined by degradation, which gives a chemical proof for the unusual (24*S*)-configuration of the sterol **4**, which occurs in *Cucurbitaceae*.

Vor einiger Zeit haben wir die in hohem Maße stereoselektiv verlaufende Synthese des in Cucurbitaceen vorkommenden 5 α -Stigmastatrien-(7.22.25)-ols-(3 β) (**4**) beschrieben¹⁾ und den sterischen Ablauf in Anlehnung an die Vorstellungen von Vitorelli und

Schema 1



¹⁾ W. Sucrow und B. Girgensohn, Chem. Ber. **103**, 750 (1970).

²⁾ P. Vitorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen und H. Schmid, Helv. chim. Acta **51**, 1457 (1968).

Mitarbb.²⁾ über die Stereochemie der Claisen-Umlagerung vorläufig wie in Schema 1 formuliert. Bei Richtigkeit dieser Annahme folgt für **4** die für Phytosterine ungewöhnliche (24*S*)- oder (24 β _F)-Konfiguration.

Auf Grund von CD-Messungen an einem Abbauprodukt von **4** hatte *Snatzke*¹⁾ die (24*S*)-Konfiguration für wahrscheinlich erachtet. Inzwischen haben *Bolger* und Mitarbb.³⁾ aus *Clerodendrum campbellii* das analoge Stigmastatrien-(5.22.25)-ol-(3 β) isoliert und ihm auf Grund von ORD-Messungen die (24*S*)-Konfiguration zugeordnet. Wir konnten auch dieses Isomere synthetisch darstellen⁴⁾.

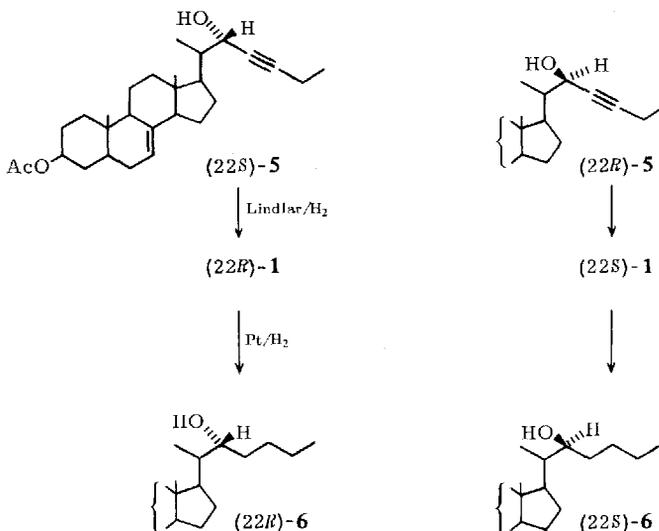
Wir haben nun die in Schema 1 dargestellte Stereochemie von Claisen-Umlagerung und Endprodukt abgesichert. In die Konfiguration von **3** und damit auch von **4** fließen aus **2** vier bestimmende Faktoren ein:

1. die Konfiguration von C-22,
2. die Konfiguration der 23(24)-Doppelbindung,
3. die Konfiguration der Keten-*O,N*-acetal-Doppelbindung und
4. die Konformation des Übergangszustands.

Konfiguration von C-22

Schon in unserer Darstellung der Synthese von **4** haben wir durch Diskussion von Drehung und Polarität der im Schema 2 aufgeführten Carbinole wahrscheinlich gemacht, daß die auf der linken Seite stehenden, weniger polaren Epimeren der 24 β _F-Reihe, die polareren auf der rechten Seite aber der 24 α _F-Reihe angehören. Besondere Bedeutung hatte dabei der Vergleich der Epimeren **6** mit den von *Burrows* und Mitarbb.⁵⁾ sorgfältig untersuchten 22-Hydroxy-cholesterin-Derivaten. Inzwischen haben

Schema 2



³⁾ L. M. Bolger, H. H. Rees, E. L. Ghisalberti, L. J. Goad and T. W. Goodwin, *Tetrahedron Letters* [London] **1970**, 3043; *Biochem. J.* **118**, 197 (1970).

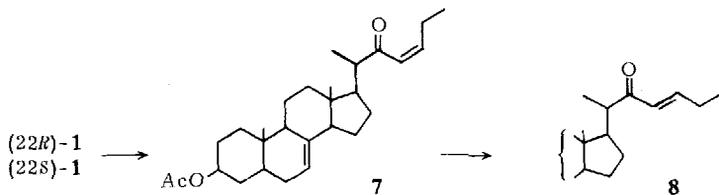
⁴⁾ W. Sucrow und P. Polyzou, *Tetrahedron Letters* [London] **1971**, 1883.

⁵⁾ E. P. Burrows, G. M. Hornby und E. Caspi, *J. org. Chemistry* **34**, 103 (1969).

wir für die sechs Carbinole in Schema 2 *Horeau*-Analysen^{6,7)} durchgeführt und ausnahmslos die vermuteten Konfigurationen bestätigt. Dabei ist zu beachten, daß die Epimeren **5** gegen die formale *Horeau*-Regel verstoßen, da die Raumerfüllung der Liganden nicht mit den Prioritäten nach *Cahn-Ingold-Prelog* parallel geht. Die erhaltene (+)- α -Phenyl-buttersäure deutet also bei **5** ausnahmsweise auf (*S*)-Konfiguration des Carbinols und umgekehrt. Die optischen Ausbeuten sind in der $24\alpha_F$ -Reihe höher als in der dazu epimeren, was auf eine größere sterische Behinderung bei der Veresterung der $24\beta_F$ -Carbinole hindeutet⁸⁾.

Konfiguration der 23(24)-Doppelbindung

Der Nachweis für die *cis*-Konfiguration der durch Lindlar-Hydrierung erzeugten Seitenketten-Doppelbindung gelingt nicht NMR-spektroskopisch, da sich die olefinischen Signale nicht interpretieren lassen. Auch nach Zusatz von Tris(dipivaloylmethyl)-europium⁹⁾ konnten wir – im Gegensatz zu positiven Erfahrungen mit einigen einfachen Modellverbindungen – die Signale nicht auseinanderziehen. Deshalb wurden (*R*)- und (*S*)-**1** mit Chromtrioxid in Pyridin zum *cis*-Keton **7** dehydriert, in dem



die olefinischen Protonen der Seitenkette jedoch ein schmales, wiederum nicht auflösbares Multipllett zeigen. Langsamer als die Dehydrierung verläuft bereits während der Reaktion die Isomerisierung von **7** zum *trans*-Keton **8**, dessen Olefinprotonen scharf voneinander getrennt sind und eine Kopplungskonstante von 15.5 Hz aufweisen. Damit ist die *cis*-Konfiguration des Primärprodukts bewiesen, sie wird aber ebenso durch die weiter unten dargelegte Stereospezifität der Reaktionen von **1** bzw. **13** zu **3** belegt.

Konfiguration der Keten-*O*-*N*-acetal-Doppelbindung

Die Konfiguration dieser Doppelbindung in **2** kann nicht direkt ermittelt werden, da die Allyl-keten-*O*-*N*-acetale keine hinreichende Stabilität besitzen¹⁰⁾. Man ist deshalb auf Modelluntersuchungen angewiesen, über die in der vorangehenden Mitteilung¹¹⁾ berichtet wurde. Ein charakteristisches Beispiel ist das *cis*-Hepten-(3)-ol-(5) (*cis*-**9**), das bei der Claisen-Umlagerung mit 1-Dimethylamino-1-methoxy-propen-(1) überwiegend das Amid **10** ergibt, das gemäß Abbau zum *threo*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-dimethylester (*threo*-**11**)¹²⁾ die *threo*-Konfiguration besitzt. Das Ver-

⁶⁾ A. Horeau, Tetrahedron Letters [London] **1961**, 506; **1962**, 965; A. Horeau und H. B. Kagan, Tetrahedron [London] **20**, 2431 (1964).

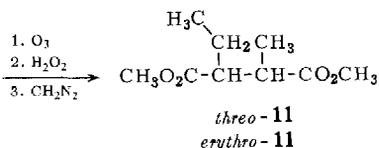
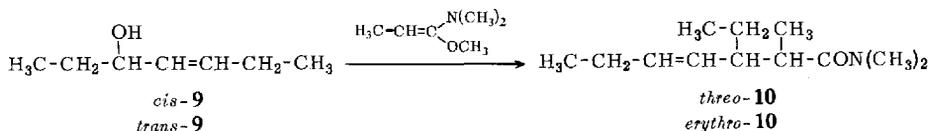
⁷⁾ W. Herz und H. B. Kagan, J. org. Chemistry **32**, 216 (1967).

⁸⁾ A. Marquet und A. Horeau, Bull. Soc. chim. France **1967**, 124.

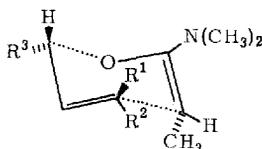
⁹⁾ J. K. M. Sanders und D.H. Williams, Chem. Commun. **1970**, 422; J. Amer. chem. Soc. **93**, 641 (1971).

¹⁰⁾ H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961).

¹¹⁾ W. Sucrow und W. Richter, Chem. Ber. **104**, 3679 (1971), vorstehend.



hältnis von *threo-10* zu *erythro-10* aus *cis-9* beträgt 90 : 10; *threo-* und *erythro-11* lassen sich gut gaschromatographisch oder im NMR-Spektrum quantitativ erfassen. Umgekehrt ergibt *trans-9* *erythro-10* mit nur wenig *threo-10* (92 : 8). Unter Zugrundelegung eines sesselförmigen Übergangszustandes^{2,13} lassen sich diese Resultate nur so interpretieren, daß im intermediär auftretenden Keten-*O,N*-acetal des Allylalkohols **9**



	R ¹	R ²	R ³
<i>threo-12</i>	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
<i>erythro-12</i>	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
<i>threo-2</i>	C ₂ H ₅	H	C-20 mit Steroidrest
<i>erythro-2</i>	H	C ₂ H ₅	C-20 mit Steroidrest

(**12**) die Keten-*O,N*-acetal-Doppelbindung zu wenigstens 90% in der *Z*-Konfiguration vorliegt. Das bedeutet, daß die Methylgruppe dieser Doppelbindung im Übergangszustand quasi-axial steht, während die Äthylgruppe an der anderen Doppelbindung bei *cis-9* ebenfalls quasi-axial, bei *trans-9* aber quasi-äquatorial steht. Die Äthylgruppe der Carbinolgruppierung nimmt eine äquatoriale Position ein.

Konformation des Übergangszustandes von **2**

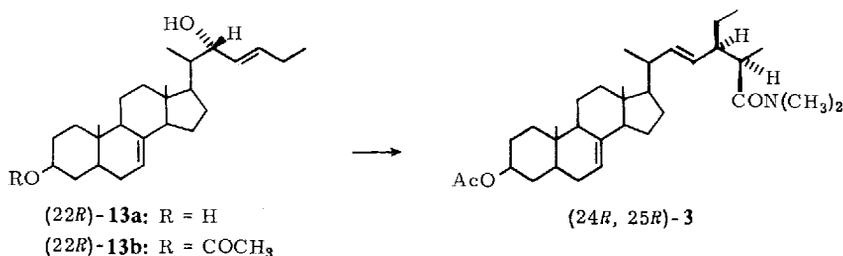
Zusätzlich zu den Betrachtungen von *Vitorelli* und Mitarbb.²⁾ steht im Übergangszustand von **12** noch ein Äthylrest an der zu lösenden C–O-Bindung, welcher äquatorial anzuordnen ist. Bei der Umlagerung von **2** steht C-20 mit dem Steroidrest an dieser Stelle. Die räumliche Darstellung des Übergangszustands von **2** ist für (22*R*)-**1** gezeichnet, der Übergangszustand von **2** aus (22*S*)-**1** ist spiegelbildlich bezüglich des Übergangssessels, jedoch nicht bezüglich des Steroidrestes.

¹²⁾ E. Berner und R. Leonardsen, *Liebigs Ann. Chem.* **538**, 1, 30 (1939).

¹³⁾ W. von E. Doering und W. R. Roth, *Tetrahedron* [London] **18**, 67 (1962); A. Viola, E. J. Iorio, K. K. Chen, G. M. Glover, U. Nayak und P. J. Kocienski, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 3462 (1967); J. Chucho und J. Wiemann, *Bull. Soc. chim. France* **1968**, 1491; A. F. Thomas, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 3281 (1969); D. J. Faulkner und M. R. Petersen, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 3243.

Theoretisch bestünde auch die Möglichkeit, R^3 axial anzuordnen, wenn nämlich die suprafacialen Kontaktseiten jedes Teilstückes vertauscht werden. Diese Operation läßt die quasi-axiale Stellung der Olefinsubstituenten unverändert, würde aber ausgehend von (22*R*)-**1** zum (24*R*,25*S*)-**3** mit *cis*-konfigurierter 22(23)-Doppelbindung führen. Leider können in der Steroidreihe nur die Kopplungskonstanten der Olefinprotonen in den *erythro*-Amiden **3** klar abgelesen werden ($J = 15$ Hz), aber der Abbau der Seitenkette zu den enantiomeren 2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäuren (s. unten) spricht klar gegen eine solche Möglichkeit. An dieser Stelle sei auch die denkbare Bootform (Steroidrest nicht in flagpole-Position) betrachtet. (22*R*)-**1** würde in diesem Fall zu 22-*trans*-(24*S*,25*S*)-**3** führen. Die *erythro*-Amide und die durch Abbau daraus erhaltenen *erythro*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-dimethylester lassen sich gaschromatographisch von den entsprechenden *threo*-Derivaten klar unterscheiden, so daß ein bootförmiger Übergangszustand wie auch bei *Vitorelli*²⁾ nur eine untergeordnete Rolle spielen kann.

Eine erwünschte Bestätigung dieser Vorstellungen wäre durch den Einsatz der **1** entsprechenden 23-*trans*-Allylalkohole **13** gegeben. Da diese durch einen *erythro*-**2** entsprechenden Übergangszustand umgelagert würden, läßt sich für die Amide eine Umkehrung der Konfiguration an C-24 voraussagen. (22*R*)-**13** muß demnach (24*R*, 25*R*)-**3** ergeben, (22*S*)-**13** aber (24*S*,25*S*)-**3**.



Weitere Vorhersagen lassen sich für die Reaktionsgeschwindigkeit treffen, welche bei der Umsetzung von **13** mit zwei äquatorialen und einem axialen Rest größer sein sollte als bei **1** mit nur einem äquatorialen und zwei axialen.

Darstellung und Umlagerung der *trans*-Carbinole **13**

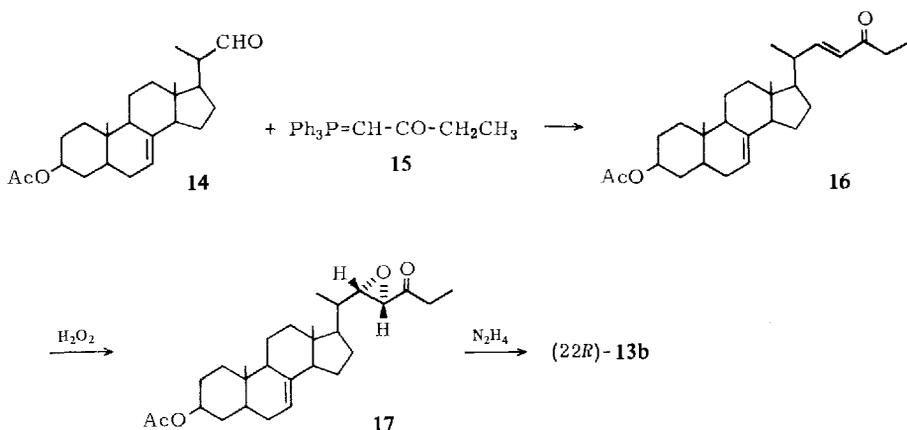
Der Versuch, die Äthinylcarbinole **5** mit Natrium in flüssigem Ammoniak zu reduzieren, scheiterte; Reduktion des Ketons **8** mit Natriumborant, Lithium-tert.-butyloxy-alanat oder Diisobutyl-aluminiumhydrid ergab in beträchtlichem Umfang auch Reduktion der Doppelbindung. Aber die Reduktion der Äthinylcarbinole **5** mit Lithiumalanat gelingt, wenn die Produkte auch nicht ganz einheitlich und schwer zu reinigen sind. Das weniger polare (22*S*)-**5** führt zu (22*R*)-**13a**, während die Reduktion des polarereren (22*R*)-**5** (22*S*)-**13a** ergibt.

Durch *Horeau*-Analyse dieser Produkte wurde die Bewahrung der 22-Konfiguration bei der Reduktion bestätigt. Hierbei wirkt sich die freie 3-Hydroxylgruppe nicht störend aus, da ihr *Horeau*-Effekt klein ist¹⁴⁾, wie auch ein eigenes Kontrollexperiment mit α -Spinasterin ergab. Auch bei der Reaktion mit dem Keten-*O.N*-acetal stört die Hydroxylgruppe nicht entscheidend, sie setzt nur die Reaktionsgeschwindigkeit merklich herab, so daß ein direkter Vergleich mit der der Acetate **1** nicht mehr möglich war.

¹⁴⁾ G. Balavoine, A. Horeau, J.-P. Jacquet und H. B. Kagan, Bull. Soc. chim. France **1970**, 1910.

Besonders aus diesem Grund wurde ein Versuch unternommen, auch **13b** zu erhalten. 3 β -Acetoxy-22.23-dinor-5 α -cholen-(7)-aldehyd (**14**) gibt bei der Wittig-Reaktion mit Triphenyl-propionylmethylen-phosphoran (**15**) in Dimethylsulfoxid 3 β -Acetoxy-27-nor-5 α -stigmastadien-(7.22*t*)-on-(24) (**16**), das mit Wasserstoffperoxid zu **17** epoxydiert wird. Kishner-Reduktion¹⁵⁾ von **17** ergibt **13b**, ohne daß die Acetatgruppe dabei abgespalten wird. Das NMR-Spektrum von **13b** zeigt durch das typische Doppel-dublett von 22-H bei δ 4.12, welches auch an (22*R*)-**13a** beobachtet wird, daß es praktisch ganz als (22*R*)-**13b** vorliegt, was auf einen stereospezifischen Angriff des Wasserstoffperoxids auf C-22 zurückgeführt werden muß. (22*S*)-**13a** hat demgegenüber ein breites Dublett bei δ 4.22. Die (22*R*)- und (22*S*)-Epimeren unterscheiden sich

Schema 3



also in der *cis*- und *trans*-Reihe in gleicher Weise, nur liegen die Signale in der *cis*-Reihe bei tieferem Feld (δ 4.5 bzw. 4.6). Die (22*R*)-Konfiguration von **13b** wird durch Horeau-Analyse bestätigt. Das Produkt enthält jedoch bis zu 30% des *cis*-Alkohols (22*R*)-**1**. Da die Retentionszeiten im Gaschromatogramm und die R_F -Werte auf der Dünnschichtplatte für beide **1** und **13** gleich sind und das 22-H-Signal von (22*R*)-**1** durch das von 3 α -H verdeckt wird, konnte dies erst an dem resultierenden Amidgemisch erkannt werden: die aus den *cis*-Carbinolen **1** resultierenden *threo*-Amide haben im Gaschromatogramm eine kürzere Retentionszeit als die *erythro*-Amide aus den *trans*-Carbinolen **13**. Das Nebenprodukt deutet auf eine geringe Stereoselektivität der Epoxydierung¹⁶⁾ oder der Kishner-Reduktion¹⁷⁾ an C-23 hin.

Trotz der Verunreinigung war dieses (22*R*)-**13b** für einen qualitativen kinetischen Vergleich wertvoll. Bei der genaueren Untersuchung der Reaktion zwischen den Carbinolen **1** und dem Keten-*O,N*-acetal zeigte sich, daß die bisher angewendeten

¹⁵⁾ P. S. Wharton und D. H. Bohlen, J. org. Chemistry **26**, 3615 (1961).

¹⁶⁾ Siehe z. B. H. O. House und R. S. Ro, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2428 (1958); H. E. Zimmermann, L. Singer und B. S. Thygarajan, ebenda **81**, 108 (1959).

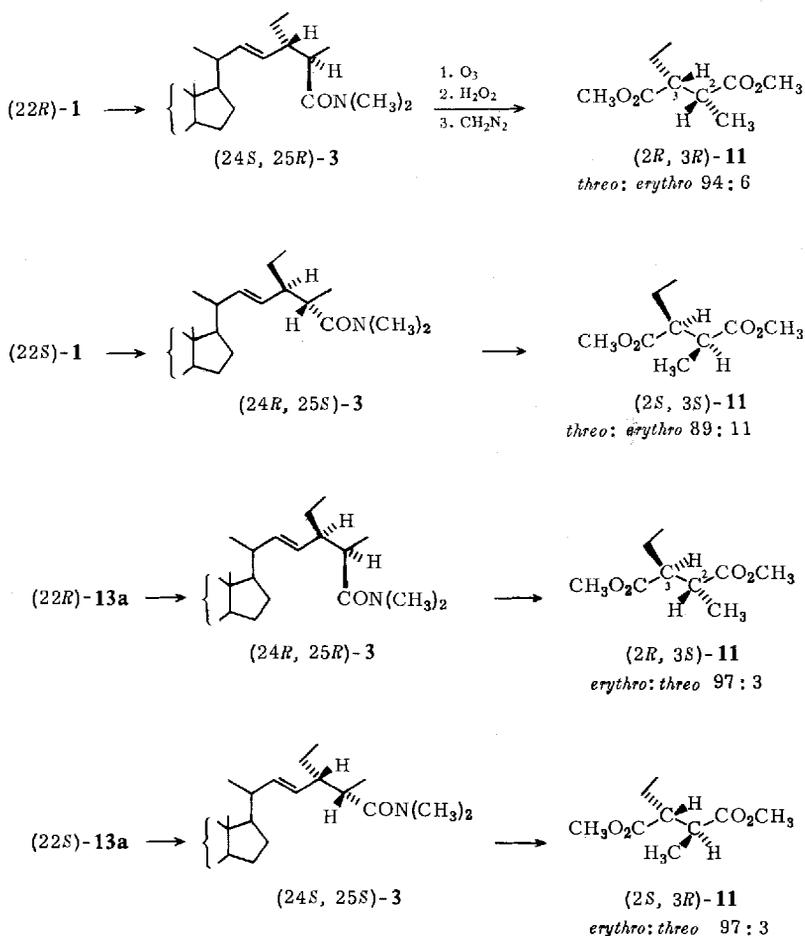
¹⁷⁾ N. J. Leonard und S. Gelfand, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3272 (1955).

Reaktionsbedingungen¹⁾ zu drastisch waren. (22*R*)-**1** geht die Umlagerung zu **3** im Mikromaßstab bereits in siedendem Benzol mit einer Halbwertszeit < 5 Min. ein, während (22*S*)-**1** in siedendem Toluol eine Halbwertszeit von ca. 10 Min. hat. Erwartungsgemäß ist (22*R*)-**13b** in siedendem Benzol bereits nach einer halben Minute zu mehr als der Hälfte umgesetzt. Entsprechende Bedingungen werden nun auch für die präparative Darstellung der Amide **3** angewandt.

Konfigurationsbeweis für die Amide **3**

In Schema 4 sind die isomeren Amide **3**, welche aus (22*R*)- und (22*S*)-**1** sowie (22*R*)- und (22*S*)-**13a** erhalten wurden, aufgeführt; ihr Abbau zu den 2-Methyl-3-äthylbernsteinsäure-dimethylestern ist angegeben. Aus den Carbinolen **1** erhält man praktisch nur *threo*-**3** bzw. -**11**, aus den Carbinolen **13a** praktisch nur *erythro*-**3** bzw. -**11**.

Schema 4



Dies läßt sich am klarsten aus den Gaschromatogrammen der Ester **11** ablesen. Die beiden *threo*-Ester **11** sind außerdem zueinander enantiomer, ebenso die beiden *erythro*-Ester.

Da die absolute Konfiguration der *threo*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäuren bekannt ist^{18, 19)}, ergibt sich die Möglichkeit, die Konfiguration der Asymmetriezentren in **3** und **4** eindeutig festzulegen.

Nach *Fredga*¹⁸⁾ und *Brockmann jr.*¹⁹⁾ besitzt die rechtsdrehende *threo*-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure die (*R,R*)-Konfiguration, und nach *Berner* und *Leonardsen*¹²⁾ soll diese Säure einen (in Substanz) schwach rechtsdrehenden Dimethylester ergeben. Da unser Dimethylester **11** aus (22*R*)-**1** aber (in Äther) schwach linksdrehend war ($[\alpha]_D$: -3.6°), wurde die Probe zur 2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure verseift, die tatsächlich nahezu den Literatur-Drehwert¹²⁾ von $+25^\circ$ erreichte. Eine authentische Probe ($-$)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure²⁰⁾ ergab mit Diazomethan tatsächlich (in Äther) rechtsdrehenden Dimethylester ($[\alpha]_D$: $+4.8^\circ$). Die Drehwerte der Dimethylester **11** ordnen sich in ein Schema ein. Der (2*S*,3*S*)-Dimethylester aus (22*S*)-**1** hat $+3.1^\circ$, der *erythro*-Ester aus (22*R*)-**13a** hat -8.2° und der aus (22*S*)-**13b** $+9.9^\circ$. Da *Brockmann jr.* besonders sorgfältige Untersuchungen über die enantiomeren Bis-*[p*-brom-phenacyl-ester] der 2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäuren durchgeführt hat^{21, 22)}, in deren Rahmen auch die absolute Konfiguration der Ester der *erythro*-Säuren festgelegt wurde, haben wir parallel auch noch aus allen vier Amiden diese Ester dargestellt.

Eigenschaften der über die Amide **3** aus den Alkoholen (22*R*)- und (22*S*)-**1** und (22*R*)- und (22*S*)-**13a** erhaltenen 2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-bis-*[p*-brom-phenacyl-ester]

aus	über 3		Lit. 21, 22)	
	Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp.	$[\alpha]_D$
(22 <i>R</i>)- 1	116°	-35.2°	115°	-36.5°
(22 <i>S</i>)- 1	115–117°	$+34.0^\circ$	113–115°	$+35^\circ$
(22 <i>R</i>)- 13a	129–131°	$+4.1^\circ$	128–129°	$+3.7^\circ$
(22 <i>S</i>)- 13a	126–129°	-5.4°	128–129°	-4.1°

In beiden Reihen geben die rechtsdrehenden Säuren linksdrehende Bis-*[p*-brom-phenacyl-ester].

Wie aus der Tabelle und Schema 4 zu ersehen, ist damit endgültig bewiesen, daß das Amid **3** aus (22*R*)-**1**, welches zu dem Sterin **4** mit der Konfiguration des Naturstoffs führt, die (24*S*,25*R*)-Konfiguration, der Naturstoff mithin die für Phytosterine ungewöhnliche (24*S*)-Konfiguration besitzt.

18) *A. Fredga* und *L. Terenius*, *Acta chem. scand.* **18**, 2081 (1964).

19) *H. Brockmann jr.* und *D. Müller-Enoch*, *Angew. Chem.* **80**, 562 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 543 (1968).

20) Wir danken Herrn Dr. *H. Brockmann jr.*, Braunschweig, für die großzügige Überlassung von Proben der Säure und ihrer Derivate.

21) *H. Brockmann jr.*, *Angew. Chem.* **80**, 234 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 222 (1968); *H. Brockmann jr.* und *I. Kleber*, *Angew. Chem.* **81**, 626 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 610 (1969).

22) *D. Müller-Enoch*, Dissertation, Technische Universität Braunschweig 1971; *H. Brockmann jr.* und *D. Müller-Enoch*, *Chem. Ber.* **104**, 3704 (1971), nachstehend.

Gemäß den Konfigurationen von Schema 4 haben wir durch Lithiumalanat-Reduktion und Cope-Abbau aus (24*S*,25*S*)-**3** ebenfalls das Sterin mit der natürlichen Konfiguration, aus (24*R*,25*R*)-**3** jedoch dessen Epimeres erhalten. Ihre Eigenschaften stimmen mit denen in l. c.¹⁾ überein.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit, der *Schering AG Berlin* verdanken wir die Überlassung von Ausgangsmaterial. — Die Elementaranalysen und wertvolle Unterstützung bei der Aufnahme der Gaschromatogramme verdanken wir der mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. *U. Faass*.

Beschreibung der Versuche

Wenn nicht anders angegeben, wurden die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in KBr mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100 und die optischen Drehungen in Chloroform mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 gemessen.

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt, das mit Testsubstanzen geeicht wurde. Zur Dünnschichtchromatographie (DC) diente Kieselgel G nach *Stahl*; zur Säulenchromatographie, wenn nicht anders angegeben, Aluminiumoxid „Giulini“, sauer, Akt.-St. III. Die Gaschromatographie (GC) der Steroide erfolgte mit dem Perkin-Elmer F7 mit 1.5% OV 17 auf Chromosorb G-AW-DMCS, 80/100 mesh, 1 m × 0.4 cm, Säulentemp. 290°, Strömungsgeschwindigkeit 50 ccm He/Min., Papiervorschub 0.5"/Min.), die der 2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-dimethylester mit dem HP 5750, 5% DEGA auf Chromosorb G-AW-DMCS, 6 ft × 0.25", Säulentemp. 135°, Strömungsgeschwindigkeit 40 ccm He/Min., Papiervorschub 0.25"/Min.).

Horeau-Analysen von 1, 5 und 6: Die Verbindungen wurden gemäß l. c.¹⁾ dargestellt. Die *Horeau*-Analysen und die Berechnung der optischen Ausbeuten erfolgten nach l. c.⁷⁾: ca. 0.1 mMol *Alkohol* und 0.5 mMol *α-Phenyl-buttersäureanhydrid* wurden in 1.5 ccm absol. *Pyridin* gelöst und 16 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Dann zersetzte man überschüssiges Anhydrid 6 Stdn. mit 0.5 ccm Wasser, fügte 20 ccm Wasser zu, extrahierte mit Äther und wusch die äther. Phase mit Wasser und dreimal mit je 10 ccm 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung. Die Extrakte wurden vereinigt, nach Waschen mit CHCl₃ mit *n* H₂SO₄ angesäuert und mit CHCl₃ extrahiert. Dieser CHCl₃-Extrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz i. Vak. getrocknet.

Die äther. Phase wurde mit Wasser und verd. Schwefelsäure gewaschen und der *Ester* in DC und NMR kontrolliert. Die Veresterung war in allen Fällen quantitativ.

Die optische Ausb. ist das Verhältnis der gemessenen spezif. Drehung zum theoretischen Wert. Dieser wurde als $\pm 96.5/2a - 1$ eingesetzt, wo *a* das Molverhältnis von Anhydrid zu untersuchtem Alkohol ist⁷⁾.

Unpolares Epimeres von 5: 43 mg (1.01×10^{-4} Mol; Schmp. 169–171°, $[\alpha]_D^{25}$: +12.0°, *c* = 1.40²³⁾), 112 mg *α-Phenyl-buttersäureanhydrid* (3.62×10^{-4} Mol), 1.1 ccm *Pyridin*; Ausb. 100 mg *α-Phenyl-buttersäure*, $[\alpha]_D^{20}$: -13.4° (*c* = 4.23, in Benzol), Konfiguration demnach 22β_F ≡ (22*S*)²⁴⁾. $[\alpha]_D^{\text{theor.}}$: 15.7°, optische Ausb. 22%.

Polares Epimeres von 5: 43 mg (1.01×10^{-4} Mol; Schmp. 203–206°, $[\alpha]_D^{20}$: -3.8°, *c* = 1.00²³⁾), 97 mg *α-Phenyl-buttersäureanhydrid* (3.13×10^{-4} Mol), 1.1 ccm *Pyridin*; Ausb.

²³⁾ Korrigierte Werte für reines (22*S*)- bzw. (22*R*)-**5**.

79 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{20}$: -9.1° ($c = 3.97$, in Benzol), Konfiguration also $22\alpha_F = (22R)^{24}$. $[\alpha]_D^{theor.}$: 18.3° , optische Ausb. 50%.

Unpolares Epimeres von 1: 45 mg (1.05×10^{-4} Mol; Schmp. $183-185^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -12.6° , $c = 1.10$), 153 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (4.94×10^{-4} Mol), 2.0 ccm Pyridin; Ausb. 139 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{20}$: $+2.4^\circ$ ($c = 11.70$, in Benzol), Konfiguration also $22\beta_F = (22R)$. $[\alpha]_D^{theor.}$: 11.5° , optische Ausb. 21%.

Polares Epimeres von 1: 42 mg (0.98×10^{-4} Mol; Schmp. $157-160^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -2.1° , $c = 1.00$), 163 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (5.25×10^{-4} Mol), 1.5 ccm Pyridin; Ausb. 149 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{20}$: -4.4° ($c = 14.57$, in Benzol), Konfiguration also $22\alpha_F = (22S)$. $[\alpha]_D^{theor.}$: 9.9° , optische Ausb. 44%.

Unpolares Epimeres von 6: 26 mg (0.605×10^{-4} Mol; Schmp. $166-170^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: $+4.9^\circ$, $c = 1.05$), 113 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (3.64×10^{-4} Mol), 1.5 ccm Pyridin; Ausb. 108 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{20}$: $+1.7^\circ$ ($c = 10.54$, in Benzol), Konfiguration also $22\beta_F = (22R)$. $[\alpha]_D^{theor.}$: 8.6° , optische Ausb. 20%.

Polares Epimeres von 6: 41 mg (0.95×10^{-4} Mol; Schmp. $151-154^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -9.2° , $c = 1.15$), 181 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (5.85×10^{-4} Mol), 2.0 ccm Pyridin; Ausb. 168 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{20}$: -4.3° ($c = 16.35$, in Benzol), Konfiguration also $22\alpha_F = (22S)$. $[\alpha]_D^{theor.}$: 8.5° , optische Ausb. 51%.

Sarett-Oxydation von (22R,S)-1: Zur Lösung von 362 mg (22R,S)-1 in 2 ccm absol. Pyridin gab man 2.0 ccm einer 8.2proz. Lösung von CrO_3 in Pyridin und rührte 3 Tage bei Raumtemp. Der Ablauf der Reaktion wurde im DC (Petroläther/15% Äther) verfolgt: nach 2 Stdn. war noch viel Ausgangsmaterial (R_F 0.15), etwas *cis*-Keton 7 (R_F 0.45) und fast kein *trans*-Keton 8 (R_F 0.33) zu sehen. Im Verlauf der Reaktion nahm das Ausgangsmaterial ab, 7 und 8 nahmen zu, aber auch 8 gegenüber 7. Man arbeitete mit verd. Schwefelsäure und Äther auf, chromatographierte den Rückstand an 100 g Al_2O_3 und eluierte mit Petroläther/6% Äther 51 mg (14%) 7, mit 8% Äther 32 mg Mischfraktion 7/8 und mit 10% Äther 106 mg (29%) 8, anschließend noch 90 mg 8 mit etwas unumgesetztem 1.

3β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholestadien-(7.23c)-on-(22) (7): Kristalle aus Methanol, Schmp. 136° , $[\alpha]_D^{20}$: -13.3° ($c = 1.30$).

IR: OAc 1740; $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ 1691, 1618; schwache, aber charakteristische Banden bei 976, 969, 899, 814, 802/cm.

UV: 230 nm ($\epsilon = 11600$).

NMR: H_3C-18 s δ 0.56; H_3C-19 s 0.82; H_3C-26 t 1.03 ($J = 7.5$ Hz); H_3C-21 d 1.13 ($J = 6.5$ Hz); CH_3CO s 2.02; $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$, >CHCO m 2.1–2.8; >CHOAc m 4.5–4.9; $\text{>C}-\text{CH}-$ m 5.15; $-\text{CH}=\text{CH}-$ schmales m 6.10 mit kleinen Seitenbanden von 5.9–6.3.

$C_{28}H_{42}O_3$ (426.7) Ber. C 78.83 H 9.92 Gef. C 78.80 H 9.87

3β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholestadien-(7.23t)-on-(22) (8): Kristalle aus Methanol, Schmp. $173-175^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -8.7° ($c = 1.37$).

IR: OAc 1735; $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ 1691, 1663, 1627, 976; schwache, aber charakteristische Banden bei 898, 848, 831, 803/cm.

UV: 224 nm ($\epsilon = 15500$).

NMR: H_3C-18 s δ 0.59; H_3C-19 s 0.82; H_3C-26 t 1.08 ($J = 7.5$ Hz); H_3C-21 d 1.13 ($J = 7$ Hz); CH_3CO s 2.02; $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ aufgespaltenes „Septett“ (dq) 2.25 (J ca. 7); >CHCO dq 2.69 (J ca. 7); >CHOAc m 4.5–4.9; $\text{>C}-\text{CH}-$ m 5.15; $=\text{CH}-\text{CO}$ dt 6.12 ($J = 15.5$ und 1.5); $-\text{CH}=\text{C}-\text{CO}$ dt 6.91 ($J = 15.5$ und 6.5).

$C_{28}H_{42}O_3$ (426.7) Ber. C 78.83 H 9.92 Gef. C 78.47 H 9.96

²⁴) Begründung s. S. 3690.

(22*R*)-27-Nor-5 α -cholestadien-(7.23*t*)-diol-(3 β .22) ((22*R*)-**13a**): Die Lösung von 280 mg (22*S*)-**5** und 300 mg *Lithiumalanat* in 7 ccm THF wurde 3 Stdn. gekocht. Man zersetzte mit *Wasser*, schüttelte mehrfach mit Äther aus und trennte durch Chromatographie an 90 g Al₂O₃ von einer weniger polaren Verunreinigung ab. Mit Petroläther/20% Äther eluierte man 160 mg (63%) (22*R*)-**13a**, Kristalle aus Äther/Petroläther, Schmp. 161–163°, $[\alpha]_D^{25}$: +9.8° ($c = 1.10$).

IR: OH 3430; CH—CH 976; andere Banden 942, 850/cm.

NMR: H₃C-18 s δ 0.56; H₃C-19 s 0.79; H₃C-21 d 0.96; H₃C-26 t 1.00; 3-H m 3.4–3.8; 22-H dd 4.13 ($J = 3$ und 7 Hz); >C—CH— m 5.16; —CH—CH— dd 5.44 ($J = 7$ und 15), dt 5.72 ($J = 5.5$ und 15).

C₂₆H₄₂O₂ (386.6) Ber. C 80.77 H 10.95 Gef. C 80.80 H 10.90

(22*S*)-27-Nor-5 α -cholestadien-(7.23*t*)-diol-(3 β .22) ((22*S*)-**13a**): Die Lösung von 300 mg (22*R*)-**5** und 300 mg *Lithiumalanat* in 8 ccm THF wurde 2 Stdn. gekocht. Man zersetzte mit *Wasser*, schüttelte mehrfach mit Äther aus und erhielt ein Produkt, das zwei Verunreinigungen enthält. Die weniger polare (R_F 0.44 in Äther/25% Petroläther, (22*S*)-**13a** hat 0.30) blieb beim Kristallisieren aus Petroläther/Äther in der Mutterlauge, während die in der Polarität dem (22*S*)-**13a** entsprechende bevorzugt auskristallisierte. (22*S*)-**13a** wurde aus den Mittelfractionen gewonnen: 80 mg (30%), Schmp. 182–185°, $[\alpha]_D^{25}$: +8.4° ($c = 1.06$).

IR: OH 3440; CH=CH 979, 970; andere Banden 944, 848/cm.

NMR: H₃C-18 s δ 0.56; H₃C-19 s 0.81; H₃C-21 d 0.92; H₃C-26 t 1.01; 3-H m 3.4–3.8; 22-H breites d 4.22 ($J = 4$ Hz); >C=CH— m 5.17; —CH=CH— dd 5.46 ($J = 4.5$ und 15.5), dt 5.69 ($J = 5.5$ und 15.5).

C₂₆H₄₂O₂ (386.6) Ber. C 80.77 H 10.95 Gef. C 80.81 H 10.88

Triphenyl-propionylmethylphenylphosphoran (**15**): 7.1 g *1-Chlor-butanon*-(2)²⁵ und 18.9 g *Triphenylphosphin* wurden in 80 ccm Benzol 36 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugte das *Phosphoniumsalz* ab (18.8 g, 83%), löste 14.7 g davon in 280 ccm Wasser und machte mit *Natronlauge* schwach alkalisch. Das *Ylen* wurde mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und aus Essigester kristallisiert, 10.8 g (81%), Schmp. 226–228°. — IR (CHCl₃): CO 1510/cm.

NMR: H₃C t δ 1.16; —CH₂— q 2.34; =CH— breites m 3.4–3.7; C₆H₅ m 7.3–7.8.

C₂₂H₂₁OP (332.4) Ber. C 79.50 H 6.37 P 9.32 Gef. C 79.52 H 6.46 P 9.33

3 β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholestadien-(7.22*t*)-on-(24) (**16**): 2.0 g (20*S*)-3 β -Acetoxy-22.23-*dinor*-5 α -cholen-(7)-aldehyd (**14**)²⁶ und 10.8 g **15** wurden in 125 ccm DMSO 48 Stdn. auf 80° erwärmt. Man zersetzte mit kalter verd. Schwefelsäure, arbeitete mit Äther und Wasser auf, kristallisierte den Rückstand aus Methanol und erhielt 1.92 g (84%) **16**, Schmp. 148–150°, $[\alpha]_D^{25}$: +15.8° ($c = 1.61$).

IR: OAc 1736; CH—CH—CO 1700, 1678, 1635, 993, 979/cm.

UV: 226 nm ($\epsilon = 15800$).

NMR: H₃C-18 s δ 0.58; H₃C-19 s 0.83; H₃C-26 t 1.10; H₃C-21 d 1.12; CH₃CO s 2.03; —CH₂CO q 2.55; 3-H m 4.5–4.9; >C=CH— m 5.17; =CH—CO d 6.02 ($J = 16$ Hz); —CH—C—CO dd 6.70 ($J = 9$ und 16).

C₂₈H₄₂O₃ (426.7) Ber. C 78.83 H 9.92 Gef. C 78.67 H 10.13

Konfigurationskontrolle für C-20 in 16: 125 mg **16** wurden in 13 ccm Methanol mit 25 mg *Natriumborant* 45 Min. bei Raumtemp. reduziert. Nach Aufarbeiten mit Äther und Wasser erhielt man 122 mg Produkt, das nach DC (Petroläther/15% Äther) kein **16** mehr enthält.

²⁵ C. Grundmann, Chem. Ber. **82**, 227 (1949).

²⁶ 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).

Man behandelte in 10 ccm CH_2Cl_2 und 0.25 ccm *Pyridin* bei 0° mit 20 mg *Ozon*, setzte dann 1.25 ccm *Eisessig* zu und schüttelte 15 Min. bei Raumtemp. mit 125 mg *Zinkstaub*, arbeitete mit Wasser und Äther auf, chromatographierte den Rückstand an 15 g Al_2O_3 und eluierte mit Petroläther/4% Äther 35 mg **14**, das in allen Eigenschaften, bes. im NMR-Spektrum, mit authentischem (20*S*)-**14** identisch war (vgl. 1. c. 27)).

(22*S*,23*R*²⁸)-3- β -Acetoxy-22.23-epoxy-27-nor-5 α -cholesten-(7)-on-(24) (**17**): Man löste 1.18 g **16** durch Erwärmen in 45 ccm Äthanol, unterkühlte die Lösung auf Raumtemp., fügte rasch 4.7 ccm 30proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung und 2.6 ccm 4*n NaOH* hinzu und rührte die entstandene Suspension 4 Stdn. bei Raumtemp. Die Aufarbeitung erfolgte mit gesätt. Natriumchloridlösung und Äther, anschließend CH_2Cl_2 . Man trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat, dampfte i. Vak. ein und prüfte im DC (CH_2Cl_2), wieviel freier Epoxyalkohol (R_F 0.21) neben Epoxyacetat (R_F 0.72) vorlag. Ansätze mit wenig freiem Alkohol wurden direkt aus Methanol kristallisiert, solche mit höherem Verseifungsgrad zunächst mit 2 ccm *Acetanhydrid* in 6 ccm absol. *Pyridin* 3 Stdn. nachacetyliert, mit Äther und Wasser aufgearbeitet und aus Methanol kristallisiert. Dabei erhielt man etwas höhere Ausbeuten: 1.04 g (85%), Schmp. $132-133^\circ$ (Schmelze trübe), $[\alpha]_D^{25}$: $+17.3^\circ$ ($c = 1.80$).

IR (CCl_4): OAc 1738; CO 1719; $-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}-$ 1248, 894/cm.

NMR: $\text{H}_3\text{C}-18$ s δ 0.53; $\text{H}_3\text{C}-19$ s 0.81; $\text{H}_3\text{C}-26$ t 1.05; CH_3CO s 2.01; $-\text{CH}_2\text{CO}$ 2 dq mit Schwerpunkt bei 2.35; 22-H breites dd 2.88; 23-H d 3.17 ($J = 2$ Hz); 3-H m 4.5–4.8; $\text{C}=\text{CH}-$ m 5.17.

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (442.7) Ber. C 75.98 H 9.56 Gef. C 75.76 H 9.57

*Kishner-Reduktion*¹⁵ von **17**: Zur Lösung von 0.93 g **17** in 27 ccm Äthanol, das 0.034 ccm *Eisessig* enthielt, fügte man bei Raumtemp. in einem Schuß die Lösung von 0.34 ccm *Hydrazin* in 27 ccm Äthanol und arbeitete nach 90 Min., nachdem Gelbfärbung und Stickstoffentwicklung beendet waren, nach Eindampfen i. Vak. mit Äther und Wasser auf. Durch Chromatographie an 40 g Kieselgel trennte man etwas unumgesetztes **17** sowie ein polareres Nebenprodukt ab und eluierte mit Petroläther/10% Äther 0.49 g (54%) (22*R*)-3- β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholestadien-(7.23*t*)-ol-(22) (22*R*)-**13b**), einheitlich in DC (CH_2Cl_2 : R_F 0.41, Petroläther/30% Äther, zweimal: R_F 0.34) und GC (Retentionszeit 10.3 cm), darin übereinstimmend mit (22*R*)-**1**. Kristalle aus Petroläther, Schmp. $137-139^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: 9.4° ($c = 1.48$).

IR: OH 3500; OAc 1726; $\text{CH}=\text{CH}$ 974; andere schwache Signale 904, 841, 831, 806/cm.

NMR: $\text{H}_3\text{C}-18$ s δ 0.56; $\text{H}_3\text{C}-19$ s 0.80; $\text{H}_3\text{C}-21$ d 0.95; $\text{H}_3\text{C}-26$ t 0.99; CH_3CO s 2.01; 22-H dd 4.12 ($J = 3.5$ und 7 Hz); 3-H m 4.5–4.9; $\text{C}=\text{CH}-$ m 5.15; $-\text{CH}=\text{CH}-$ dd 5.44 ($J = 7$ und 15.5), dt 5.72 ($J = 5.5$ und 15.5), daneben schwer erkennbar die Signale von (22*R*)-**1**.

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (428.7) Ber. C 78.46 H 10.35 Gef. C 78.18 H 10.52

Horeau-Analyse von (22*R*)-**13a**: 39 mg (22*R*)-**13a** (1.01×10^{-4} Mol) wurden wie oben mit 150 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (4.84×10^{-4} Mol) und 1.5 ccm *Pyridin* umgesetzt, Ausb. 121 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{25}$: $+1.9^\circ$ ($c = 11.60$, in Benzol), Konfiguration also $22\beta_F = (22*R*)$. $[\alpha]_D$ theor.: 11.2° , optische Ausb. 17%.

Horeau-Analyse von (22*R*)-**13b**: 40 mg (0.93×10^{-4} Mol) wurden wie oben mit 150 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (4.84×10^{-4} Mol) und 1.5 ccm *Pyridin* umgesetzt, Ausb. 112 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{25}$: $+1.0^\circ$ ($c = 11.20$, in Benzol), Konfiguration also $22\beta_F = (22*R*)$. $[\alpha]_D$ theor.: 10.3° , optische Ausb. 10%.

²⁷) W. Sucrow und B. Radüchel, Chem. Ber. **102**, 2629 (1969).

²⁸) Zur Konfiguration von C-23 s. S. 3694.

Horeau-Analyse von (22S)-13a: 39 mg (1.01×10^{-4} Mol) gaben wie oben mit 150 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (4.84×10^{-4} Mol) und 1.5 ccm Pyridin 128 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{25}$: -3.5° ($c = 10.98$, in Benzol). Konfiguration also $22x_F \equiv (22S)$. $[\alpha]_D$ theor.: 11.2° , optische Ausb. 31%.

Horeau-Analyse von α -Spinasterin zur Kontrolle: 42 mg (1.02×10^{-4} Mol) α -Spinasterin wurden wie oben mit 150 mg α -Phenyl-buttersäureanhydrid (4.84×10^{-4} Mol) und 1.5 ccm Pyridin umgesetzt; Ausb. 105 mg α -Phenyl-buttersäure, $[\alpha]_D^{25}$: $\pm 0.5^\circ$ ($c = 9.10$, in Benzol), $[\alpha]_D$ theor.: 11.4° , optische Ausb. 5%.

Qualitative Halbwertszeiten der Umwandlung von (22R)-1, (22S)-1 und (22R)-13b in die Amide 3: Je 20 mg wurden in 2 ccm Lösungsmittel mit 0.2 ccm *1-Dimethylamino-1-methoxypropen-(1)*²⁹ bei konstanter Badtemp. gerührt und die Ansätze in regelmäßigen Abständen im DC (Äther/25% Petroläther) überprüft.

(22R)-1: Benzol, Badtemp. 100° , Halbwertszeit ca. 4 Min.

(22S)-1: Toluol, Badtemp. 120° , Halbwertszeit ca. 10 Min.

(22R)-13b: Benzol, Badtemp. 100° , Halbwertszeit < 0.5 Min.

Entsprechend war die präparative Gewinnung von (24S,25R)-3 gemäß l. c.¹⁾ in Benzol nach 30 Min., die von (24R,25S)-3 in Toluol nach 1 Stde. beendet. Eigenschaften der Produkte genau wie in l. c.¹⁾, GC: für beide Retentionszeit 41.8 cm.

(24R,25R)-3 β -Acetoxy-5 α -stigmastadien-(7.22t)-säure-(26)-dimethylamid ((24R,25R)-3)

a) Die Lösung von 160 mg (22R)-13a und 1.8 ccm *1-Dimethylamino-1-methoxypropen-(1)*²⁹ in 20 ccm absol. Benzol wurde 2 Stdn. gekocht. Man zog das Lösungsmittel i. Vak. ab, acetylierte 2 Stdn. mit 2 ccm Acetanhydrid in 3 ccm Pyridin, chromatographierte den Rückstand der Aufarbeitung mit Petroläther/15% Äther an 40 g Al₂O₃ und erhielt 167 mg (79%) (24R,25R)-3, einheitlich in DC (CH₂Cl₂: R_F 0.56, Äther/25% Petroläther: R_F 0.27) und GC (Retentionszeit 46.5 cm). Aus Äther Schmp. $189-191^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: -12.4° ($c = 1.40$).

IR: OAc 1740; CON 1653; CH=CH 972/cm.

NMR: H₃C-18 s δ 0.56; H₃C-19 s 0.82; H₃C-29 t 0.79; H₃C-21 und H₃C-27 d 1.03, d 1.05; CH₃CO s 2.02; >CHCO dq (?) um 2.5; N(CH₃)₂ s 2.97, s 3.05; 3-H m 4.5–4.9; >C=CH-- m 5.15; --CH=CH-- dd 4.91 ($J = 9$ und 15 Hz), dd 5.31 ($J = 8$ und 15).

C₃₃H₅₃NO₃ (511.8) Ber. C 77.45 H 10.44 N 2.74 Gef. C 77.24 H 10.44 N 2.80

b) Genauso mit 13b ohne den Acetylierungsschritt, 150 mg (71%) Amid, alle Daten wie unter a), aber im GC neben dem Peak von (24R,25R)-3 ein schwacher bei Retentionszeit 41.8 cm, und im NMR zusätzlich erkennbar (24S,25R)-3: H₃C-18 s δ 0.54, H₃C-19 s 0.80; N(CH₃)₂ s 2.91, s 3.01 (Anteil ca. 20%).

(24S,25S)-3 β -Acetoxy-5 α -stigmastadien-(7.22t)-säure-(26)-dimethylamid ((24S,25S)-3): Mit 160 mg (22S)-13a wie vorstehend unter a). Man erhielt 149 mg (70%) (24S,25S)-3, einheitlich in DC (Lösungsmittel und R_F -Werte wie oben) und GC (Retentionszeit wie oben). Aus Äther Schmp. $170-172^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: $+10.1^\circ$ ($c = 1.50$).

IR: OAc 1740; CON 1648; CH=CH 972/cm.

NMR: H₃C-18 s δ 0.55; H₃C-19 s 0.82; H₃C-29 t 0.81; H₃C-21 und H₃C-27 d 1.02, d 1.04; CH₃CO s 2.02; >CHCO m um 2.55; N(CH₃)₂ s 2.96, s 3.04; 3-H m 4.5–4.8; >C=CH-- m 5.15; --CH=CH-- dd 4.92 ($J = 9$ und 15 Hz), dd 5.31 ($J = 8$ und 15).

C₃₃H₅₃NO₃ (511.8) Ber. C 77.45 H 10.44 N 2.74 Gef. C 77.54 H 10.71 N 2.80

²⁹⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und H. P. Beyerlin, Chem. Ber. **97**, 3081 (1964).

(2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-dimethylester ((2*R*,3*R*)-**11**): Die Lösung von 70 mg (24*S*,25*R*)-**3**¹) in 1.3 ccm Essigester und 1.3 ccm Eisessig wurde 5 Min. bei -15° mit ca. 100 mg Ozon behandelt. Man setzte 0.65 ccm 9proz. Wasserstoffperoxid-Lösung zu, dampfte nach 20 Stdn. bei 0.2 Torr ein, übergießt den Rückstand zweimal mit je 1 ccm Wasser und dampfte wieder ein, veresterte 15 Min. mit äther. Diazomethanlösung, vertrieb den Äther, destillierte den Rückstand unter langsamer Steigerung der Badtemp. auf 170° in ein kleines Kugelrohr und erhielt 22 mg (86%) (2*R*,3*R*)-**11**, $[\alpha]_D^{25}$: -3.6° ($c = 2.20$, in Äther), im GC *threo* : *erythro* (Retentionszeiten 7.7 und 6.1 cm) wie **94** : 6, übrige Eigenschaften wie in l. c.¹¹).

(2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure: Man löste den obigen Ester in 1.1 ccm Dioxan, setzte 0.35 ccm 2*n* NaOH zu und rührte 3 Stdn. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Als Rückstand des Extrakts erhielt man 10 mg ölige Säure, $[\alpha]_D^{25}$: $+20^{\circ}$ ($c = 0.50$, in Wasser) (Lit.¹²): $+25^{\circ}$).

(2*S*,3*S*)-**11**: Aus 70 mg (24*R*,25*S*)-**3**¹) wie oben. Ausb. 20 mg (78%), $[\alpha]_D^{25}$: $+3.1^{\circ}$ ($c = 2.00$, in Äther), im GC *threo* : *erythro* wie **89** : 11.

(2*R*,3*S*)-**11**

a) Aus 70 mg (24*R*,25*R*)-**3**, aus (22*R*)-**13a** stammend, wie oben. Ausb. 21 mg (82%), $[\alpha]_D^{25}$: -8.2° ($c = 2.10$, in Äther), im GC *erythro* : *threo* wie **97** : 3. Übrige Eigenschaften wie in l. c.¹¹).

b) Aus 70 mg (24*R*,25*R*)-**3**, aus (22*R*)-**13b** stammend, wie oben. Ausb. 20 mg (78%), $[\alpha]_D^{25}$: -7.0° ($c = 2.00$, in Äther), in GC *erythro* : *threo* wie **70** : 30.

(2*S*,3*R*)-**11**: Aus 70 mg (24*S*,25*S*)-**3** wie oben. Ausb. 20 mg (78%), $[\alpha]_D^{25}$: $+9.9^{\circ}$ ($c = 1.00$, in Äther), im GC *erythro* : *threo* wie **97** : 3.

(2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-bis-[*p*-brom-phenacyl-ester]: Man ozonisierte 70 mg (24*S*,25*R*)-**3**¹) wie oben, veresterte jedoch das Produkt 6 Stdn. mit 250 mg *p*-Bromphenacylbromid in 4 ccm Aceton und 0.12 ccm Triäthylamin. Nach Aufarbeitung mit Äther und gesätt. Ammoniumsulfatlösung chromatographierte man an 10 g Kieselgel, eluierte mit Benzol/2% Essigester und erhielt aus Methanol 37 mg (49%) *p*-Bromphenacyl-ester, Schmp. 116° , $[\alpha]_D^{25}$: -35.2° ($c = 1.38$).

NMR: CH_3CH_2 t δ 1.02, breites dq 1.79; CH_3 d 1.33; >CH m 2.7–3.2; $-\text{CH}_2\text{CO}$ s 5.31; C_6H_5 7.5–7.9.

(2*S*,3*S*)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-bis-[*p*-brom-phenacyl-ester]: Aus 70 mg (24*R*,25*S*)-**3**¹) wie oben, einmal aus Methanol; Ausb. 30 mg (40%), Schmp. $115-117^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25}$: $+34.0^{\circ}$ ($c = 1.34$). NMR: wie beim (2*R*,3*R*)-Ester.

(2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-bis-[*p*-brom-phenacyl-ester]: Aus 70 mg (24*R*,25*R*)-**3** wie oben, einmal aus Methanol; Ausb. 34 mg (45%), Schmp. $129-131^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25}$: $+4.1^{\circ}$ ($c = 1.70$). NMR wie oben, jedoch CH_3 d δ 1.37.

(2*S*,3*R*)-2-Methyl-3-äthyl-bernsteinsäure-bis-[*p*-brom-phenacyl-ester]: Aus 70 mg (24*S*,25*S*)-**3** wie oben, einmal aus Methanol; Ausb. 28 mg (37%), Schmp. $126-129^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25}$: -5.4° ($c = 1.10$). NMR: wie beim (2*R*,3*S*)-Ester.

(24*R*)-**4**: 120 mg (24*R*,25*R*)-**3** wurden 2 Stdn. mit 50 mg Lithiumalanat in 50 ccm siedendem absol. Äther reduziert. Nach Zersetzen mit Wasser und üblichem Aufarbeiten erhielt man 112 mg Amin (Kristalle aus Essigester, Schmp. $145-148^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25}$: $+3.8^{\circ}$, $c = 1.00$), die in 6 ccm Methanol mit 0.2 ccm 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung 18 Stdn. bei Raumtemp. und 8 Stdn. bei 70° behandelt wurden. Dann zog man alles Flüchtige i. Vak. ab, nahm mit

25 ccm DMSO auf und erwärmte 5 Stdn. auf 120–130°. Anschließend wurde mit Äther und Wasser aufgearbeitet und der Rückstand (61 mg) mit Petroläther/20% Äther an 10 g Al₂O₃ chromatographiert; zur weiteren Reinigung acetylierte man mit *Acetanhydrid* in *Pyridin*, chromatographierte mit Petroläther an 7.5 g Al₂O₃ und erhielt 37 mg (38%) (*24R*)-4-Acetat, aus Äthanol Schmp. 163–166°, $[\alpha]_D^{25}$: –15.7° ($c = 0.61$). Alle übrigen Eigenschaften wie in l. c.¹⁾. Durch Verseifung mit 55 mg *Kaliumcarbonat* in 0.4 ccm Wasser und 4 ccm Äthanol erhielt man (*24R*)-4, aus Methanol 24 mg (71%), Schmp. 145–148°, $[\alpha]_D^{25}$: –11.6° ($c = 0.60$), alle übrigen Eigenschaften genau wie in l. c.¹⁾.

(*24S*)-4: 320 mg (*24S,25S*)-3 wurden 2 Stdn. mit 215 mg *Lithiumalanat* in 125 ccm siedendem absol. Äther reduziert. Nach Zersetzen mit *Wasser* und üblicher Aufarbeitung erhielt man 300 mg *Amin*, das in 18 ccm Methanol mit 0.6 ccm 30proz. *Wasserstoffperoxid*-Lösung 12 Stdn. bei Raumtemp. und 7 Stdn. bei 80° behandelt wurde. Dann zog man die flüchtigen Bestandteile i. Vak. ab, nahm in 75 ccm DMSO auf und erwärmte 5 Stdn. auf 120–130°. Es wurde mit Äther und Wasser aufgearbeitet und der Rückstand (220 mg) mit Petroläther/20% Äther an 30 g Al₂O₃ chromatographiert. Zur weiteren Reinigung acetylierte man mit *Acetanhydrid* in *Pyridin*, chromatographierte mit Petroläther an 20 g Al₂O₃ und erhielt 148 mg (52%) (*24S*)-4-Acetat, aus Äthanol Schmp. 168–171°, $[\alpha]_D^{25}$: +8.5° ($c = 1.02$). Alle übrigen Eigenschaften genau wie beim Acetat des Naturstoffs bzw. wie in l. c.¹⁾. 60 mg des *Acetats* wurden mit 70 mg *Kaliumcarbonat* in 0.5 ccm Wasser und 3 ccm Äthanol auf dem Wasserbad verseift. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man (*24S*)-4, aus Methanol 42 mg (77%), Schmp. 154–157°, $[\alpha]_D^{25}$: +11.6° ($c = 0.90$). Alle übrigen Eigenschaften genau wie bei natürlichem oder nach l. c.¹⁾ dargestelltem (*24S*)-4.

[235/71]