

Die Synthese von Stigmasta-5,24-dien-3 β -ol und 5 α -Stigmasta-7,24-dien-3 β -ol

Wolfgang Sucrow*, Marion Slopianka und Philippe Lamy

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 115

Eingegangen am 30. Juli 1974

Die Titelverbindungen **1 a, b** werden aus den 24-Ketonen **5 a, b** durch Umsetzung mit Isopropenylmagnesiumbromid, Allylumlagerung mit Phosphortrioxid und Lithiumalanatreduktion einheitlich und in zufriedenstellender Ausbeute dargestellt. Eine rationelle Darstellung der Ausgangsketone wird beschrieben.

The Synthesis of Stigmasta-5,24-dien-3 β -ol and 5 α -Stigmasta-7,24-dien-3 β -ol

The title compounds **1 a, b** are homogenously and in reasonable yield prepared from the 24-ketones **5 a, b** by reaction with isopropenyl magnesium bromide, allylic rearrangement with phosphorus triiodide and lithium aluminium hydride reduction. A rational preparation of the starting ketones is described.

Neuere Untersuchungen zum biogenetischen Aufbau von Phytosterinseitenketten zeigen, daß von einigen Chlorococcales¹⁾ und höheren Pflanzen²⁾ Phytosterin-Zwischenstufen mit einer 24(25)-Doppelbindung durchlaufen werden. Während Stigmasta-5,24-dien-3 β -ol (**1a**) bisher nur als Syntheseprodukt bekannt war³⁾, ist 5 α -Stigmasta-7,24-dien-3 β -ol (**1b**) kürzlich in Sonnenblumenöl nachgewiesen⁴⁾, aber nicht näher charakterisiert worden.

Die für die Darstellung von **1 a** und **2 a** beschriebene Methode³⁾, bei der Fucosterinacetat mit Jod in siedendem Benzol isomerisiert wird, ist unbefriedigend, da ein Gemisch aus unumgesetztem Ausgangsmaterial, 3 β -Acetoxystigmasta-5,25-dien und **2 a** gebildet wird, aus dem sich letzteres nur mühevoll abtrennen läßt^{5,6)}. Deshalb haben wir uns um einen Syntheseweg bemüht, bei dem **1 a, b** bzw. **2 a, b** als einziges Produkt resultieren sollte.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung von **1 a** wählten wir das literaturbekannte Acetoxkyketon **5 a**⁷⁾, das wir durch Wittig-Reaktion aus 3 β -Acetoxy-23,24-dinorchol-

1) Y. Tomita, A. Uomori und H. Minato, *Phytochemistry* **9**, 555 (1970); Y. Tomita, A. Uomori und E. Sakurai, ebenda **10**, 573 (1971).

2) Y. Tomita und A. Uomori, *J. C. S. Chem. Commun.* **1970**, 1416; *J. C. S. Perkin I* **1973**, 2656; P. J. Randall, H. H. Rees und T. W. Goodwin, *J. C. S. Chem. Commun.* **1972**, 1295; W. L. Amarego, L. J. Goad und T. W. Goodwin, *Phytochemistry* **12**, 2181 (1973).

3) K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **11**, 752 (1963) [*C. A.* **59**, 14050 (1963)].

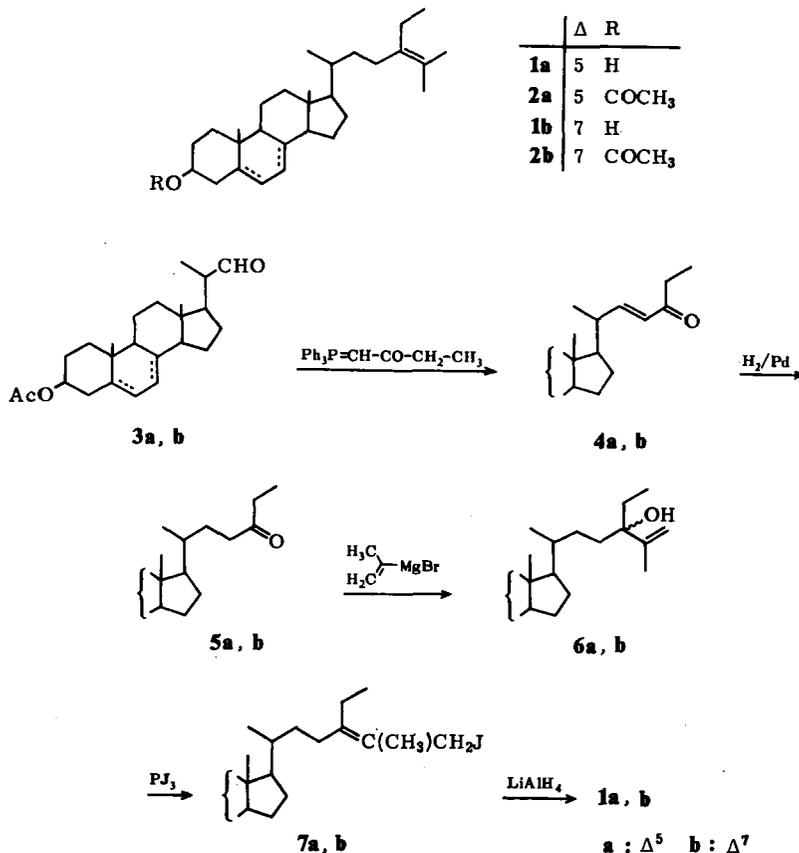
4) E. E. Homberg und H. P. K. Schiller, *Phytochemistry* **12**, 1767 (1973).

5) L. J. Goad und T. W. Goodwin, *Eur. J. Biochem.* **7**, 502 (1969).

6) N. Ikekawa, Y. Honma, N. Morisaki und K. Sakai, *J. Org. Chem.* **35**, 4145 (1970); auch bei Chromatographie an Kieselgel soll Fucosterin bereits isomerisieren, siehe M. G. Nair und F. C. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2513.

7) T. Mitui, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* **16**, 145 (1940) [*C. A.* **35**, 6263 (1941)]; H. Ohtaka, M. Morisaki und N. Ikekawa, *J. Org. Chem.* **38**, 1688 (1973); s. auch I. c.⁶⁾

5-en-22-aldehyd (**3a**)⁸⁾ und partielle Hydrierung des ungesättigten Ketons **4a** erhielten. Leider ging **5a** die Wittig-Reaktion mit Isopropylidientriphenylphosphoran nicht ein. Deshalb wird **1a** am besten auf folgendem Wege erhalten:



Man setzt das 3 β -Acetoxy-27-norcholest-5-en-24-on (**5a**) mit Isopropenylmagnesiumbromid⁹⁾ zum Isopropenylcarbinol **6a** um. Dieses gibt mit Phosphortriiodid unter Allylumlagerung das nicht näher untersuchte, empfindliche Allyljodid **7a**, das bei Reduktion mit Lithiumalanat **1a** bildet. Die Ausbeute von **5a** aus **3a** beträgt 71% und die von **2a** aus **5a** insgesamt 44%. Das durch Acetylierung von **1a** erhaltene **2a** ist im Gaschromatogramm einheitlich und zeigt im NMR ein Olefinsignal für das 6-H.

Tab. 1. Schmelzpunkte und optische Drehungen von **1a** und **2a**

	Schmp.	$[\alpha]_D$	Lit. ³⁾ Schmp.	$[\alpha]_D$
Stigmasta-5,24-dien-3 β -ol (1a)	135–137°C	–40.4°	135–136°C	–37.2°
-acetat (2a)	134–136°C	–45.6°	133–134°C	–42.6°

⁸⁾ M. Fryberg, A. C. Oehlschlager und A. M. Unrau, Tetrahedron **27**, 1261 (1971).

⁹⁾ H. Normant, Advan. Org. Chem. **2**, 1 (1960).

Die gleiche Reaktionsfolge wurde anschließend in der Δ^7 -Reihe durchgeführt. Die analoge Darstellung des 3β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholesta-7,22*t*-dien-24-ons (**4b**) war schon früher von uns beschrieben worden¹⁰. Seine Hydrierung liefert das Acetoxyceton **5b** mit einer Ausbeute von 67%, bezogen auf **3b**. Grignard-Reaktion mit Isopropenylmagnesiumbromid, Behandlung mit Phosphortriiodid und Lithiumalanat-Reduktion führt mit insgesamt 38% Ausbeute zum 3β -Acetoxy-5 α -stigmasta-7,24-dien (**2b**), das im GC einheitlich ist und im NMR nur ein Olefinsignal für das H-7 auf-

Tab. 2. Schmelzpunkte und optische Drehungen von **1b** und **2b**

	Schmp.	$[\alpha]_D$
5 α -Stigmasta-7,24-dien-3 β -ol (1b)	130–131°C	5.0°
-acetat (2b)	154–156°C	6.2°

weist. Für die beiden Methylgruppen C-26,27 beobachtet man wie auch bei **2a** nur ein Singulett bei $\delta = 1.66$ ppm. Das von *Homberg* und *Schiller*⁴⁾ im Steringemisch beobachtete zweite Signal bei 1.57 ppm muß deshalb einer anderen Substanz zugeordnet werden.

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

Experimenteller Teil

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 711 der Firma Varian mit Direktinlaß bei 70 eV und 150°C in der Ionenquelle 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 „Guilini“, sauer, Akt.-St. III. Die Gaschromatographie erfolgte mit dem Perkin-Elmer F 20 mit 1.5% OV 17 auf Chromosorb G-AW-DMCS, 80/100 mesh, 1 m \times 0.4 cm, Säulentemp. 270°C, Strömungsgeschwindigkeit 25 ml He/min, Papiervorschub 2 mm/min, die relativen Retentionszeiten (RRT) sind auf Cholesterin-acetat bezogen.

3\beta-Acetoxy-27-norcholesta-5,22*t*-dien-24-on (**4a**): 0.50 g (20*S*)-3 β -Acetoxy-23,24-dinorchol-5-en-22-aldehyd (**3a**)⁸ und 3.30 g Triphenyl(propionylmethyl)phosphoran¹⁰ wurden in 30 ml DMSO 48 h auf 80°C erwärmt. Man arbeitete mit verd. Schwefelsäure und Äther auf, kristallisierte aus Methanol und erhielt 0.47 g (82%) **4a**, Schmp. 159–160°C, $[\alpha]_D^{25} = -45.4^\circ$ ($c = 0.55$), RRT 2.17.

IR: OAc 1734; CH=CH—CO 1700, 1680, 1630, 985 (breit) cm^{-1} . — NMR: CH₃-18 s 0.70 ppm; CH₃-19 s 1.01; CH₃-26 t 1.06; CH₃-21 d 1.06; COCH₃ s 1.97; CH₂CO q 2.50; 3-H m 4.2–4.8; >C=CH— m 5.27; =CHCO d 5.88 ($J = 16$ Hz); —CH=C—CO dd 6.59 ($J = 8$ und 16 Hz).

C₂₈H₄₂O₃ (426.7) Ber. C 78.83 H 9.92 Gef. C 78.96 H 9.86

¹⁰ *W. Sucrow, B. Schubert, W. Richter und M. Slopianka, Chem. Ber.* **104**, 3689 (1971).

3 β -Acetoxy-27-norcholest-5-en-24-on (5a): Man schüttelte die Lösung von 0.38 g **4a** in 40 ml Essigester 15 min mit 40 mg 10proz. Pd/BaSO₄ unter Wasserstoff. Nach Kristallisation aus Methanol erhielt man 0.33 g (86%) **5a**, Schmp. 167–169°C, $[\alpha]_D^{20} = -53.6^\circ$ ($c = 1.05$), RRT 1.95.

IR: 1733, 1720 cm⁻¹. — NMR: CH₃-18 s δ 0.65; CH₃-21 d 0.92; CH₃-19 s 1.02; CH₃-26 t 1.05; COCH₃ s 2.00; CH₂CO m 2.35; 3-H m 4.4–4.8; >C=CH- m 5.35.

C₂₈H₄₄O₃ (428.7) Ber. C 78.46 H 10.35 Gef. C 78.49 H 10.35

3 β -Acetoxystigmasta-5,25-dien-24 ξ -ol (6a): Man tropfte 1.5 ml der Grignardlösung aus 1.21 g 2-Brom-1-propen und 0.24 g Magnesium in 10 ml THF⁹⁾ bei 0°C zur Lösung von 0.30 g **5a** in 6 ml THF und rührte 30 min. Nach Aufarbeiten mit Ammoniumchloridlösung und Äther chromatographierte man an 50 g Kieselgel und eluierte nach einem Vorlauf von unumgesetztem **5a** mit Petroläther/6% Äther 0.22 g (67%) **6a**, aus Methanol, Schmp. 140–142°C, $[\alpha]_D^{25} = -42.1^\circ$ ($c = 1.09$), RRT 3.03.

IR: 3615, 3550, 3080, 1730, 1645, 902 cm⁻¹. — NMR: CH₃-18 s δ 0.67 ppm; CH₃-29 t 0.79; CH₃-21 d 0.92; CH₃-19 s 1.02; CH₃-27 breites s 1.66; CH₃CO s 2.00; 3-H m 4.4–4.8; =CH₂ breites s 4.87, breites s 4.92; >C=CH- m 5.35.

C₃₁H₅₀O₃ (470.7) Ber. C 79.10 H 10.71 Gef. C 79.05 H 10.53

3 β -Acetoxystigmasta-5,24-dien (2a): Zur Lösung von 120 mg **6a** in 9 ml Äther und 1 ml Pyridin tropfte man 480 mg Phosphortriiodid in 3 ml Schwefelkohlenstoff und rührte 40 min. Man arbeitete mit verd. Natriumthiosulfatlösung und Äther auf und erhielt 156 mg *3 β -Acetoxy-26-jodstigmasta-5,24-dien (7a)*, das sofort in 8 ml THF gelöst und in der Siedehitze 90 min mit 200 mg Lithiumalanat reduziert wurde. Nach Aufarbeiten mit Äther und Wasser wurde der Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Chromatographie mit Petroläther/2% Äther an 25 g Kieselgel gab 76 mg (66%) **2a**, aus Methanol Schmp. 134–136°C, $[\alpha]_D^{20} = -45.6^\circ$ ($c = 0.48$) (Lit.³⁾ Schmp. 133–134°C, $[\alpha]_D = -42.6^\circ$), RRT 1.85.

NMR: CH₃-18 s δ 0.69 ppm; CH₃-29 t 0.93; CH₃-21 d 0.97; CH₃-19 s 1.03; CH₃-26, 27 s 1.64; CH₃CO s 2.01; 3-H m 4.4–4.8; >C=CH- m 5.36; kein weiteres Olefin-H.

C₃₁H₅₀O₂ (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 81.91 H 11.22

Stigmasta-5,24-dien-3 β -ol (1a): Man gab 40 mg Kaliumcarbonat in 1 ml H₂O zu 40 mg **2a** in 10 ml Methanol und kochte 30 min. Nach Aufarbeiten mit Äther und Wasser kristallisierte man aus Methanol und erhielt 28 mg (77%) **1a**, Schmp. 135–137°C, $[\alpha]_D^{25} = -40.4^\circ$ ($c = 0.80$) (Lit.³⁾ Schmp. 135–136°C, $[\alpha]_D = -37.2^\circ$).

MS: $m/e = 412$ (20%, M⁺), 410 (16%, M – 2H), 394 (15%, M – H₂O),¹ 314 (100%, M – CH₂C(C₂H₅)=C(CH₃)₂ – H), 312 (50%), 299 (50%, 314 – CH₃), 297 (46%), 296 (50%, 314 – H₂O), 281 (50%, 299 – H₂O), 271 (56%, M – Seitenkette – 2H).

3 β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholest-7-en-24-on (5b): Man schüttelte die Lösung von 0.30 g *3 β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholesta-7,22i-dien-24-on (4b)*¹⁰⁾ in 30 ml Essigester 20 min mit 30 mg 10proz. Pd/BaSO₄ unter Wasserstoff. Nach Kristallisation aus Methanol erhielt man 0.24 g (80%) **5b**, Schmp. 146–147°C, $[\alpha]_D^{25} = 2.5^\circ$ ($c = 0.53$), RRT 2.30.

IR: 1732, 1720 (Sch.) cm⁻¹. — NMR: CH₃-18 s δ 0.54 ppm; CH₃-19 s 0.82; CH₃-21 d 0.92; CH₃-26 t 1.05; CH₃CO s 2.02; CH₂CO m 2.38; 3-H m 4.5–4.8; >C=CH- m 5.14.

C₂₈H₄₄O₃ (428.7) Ber. C 78.46 H 10.35 Gef. C 78.67 H 10.31

3 β -Acetoxy-5 α -stigmasta-7,25-dien-24 ξ -ol (6b): Man tropfte 2.0 ml der wie oben bereiteten Isopropenylmagnesiumbromidlösung⁹⁾ bei 0°C zu 0.23 g **5b** in 5 ml THF und rührte 30 min. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wie bei **6a** erhielt man 0.15 g (59%) **6b**, aus Methanol 96 mg (38%), Schmp. 142–144°C, $[\alpha]_D^{25} = 3.6^\circ$ ($c = 0.70$), RRT 3.62.

IR: 3650, 3615, 3500 (breit), 3090 (Sch.), 1732, 1649, 900 cm^{-1} . — NMR: CH_3 -18 s δ 0.54 ppm; CH_3 -29 t 0.81, CH_3 -19 s 0.82; CH_3 -21 d 0.94; CH_3 -27 breites s 1.69; CH_3CO s 2.02; 3-H m 4.5–4.8; $=\text{CH}_2$, schmales m 4.90, breites s 4.94; $\text{>C}=\text{CH}$ — m 5.14.

$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_3$ (470.7) Ber. C 79.10 H 10.71 Gef. C 79.18 H 10.84

3 β -Acetoxy-5 α -stigmasta-7,24-dien (2b): Zur Lösung von 50 mg **6b** in 4 ml Äther und 1 ml Pyridin tropfte man 200 mg Phosphortriiodid in 3 ml Schwefelkohlenstoff und rührte 40 min. Man arbeitete mit Natriumthiosulfatlösung und Äther auf und erhielt 59 mg *3 β -Acetoxy-26-jod-5 α -stigmasta-7,24-dien (7b)*, das sofort in 3 ml THF gelöst und in der Siedehitze 90 min mit 100 mg Lithiumalanat reduziert wurde. Nach Aufarbeiten mit Äther und Wasser wurde der Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Chromatographie wie bei **2a** gab 31 mg (64%) **2b**, aus Methanol Schmp. 154–156°C, $[\alpha]_D^{25} = 6.2^\circ$ ($c = 0.83$), RRT 2.15 (Lit.⁴⁾ 2.01).

NMR: CH_3 -18 s δ 0.56 ppm; CH_3 -19 s 0.83; CH_3 -29 t 0.95; CH_3 -21 d 1.00; CH_3 -26, 27 s 1.66 (Lit.⁴⁾ 1.66); CH_3CO s 2.04; 3-H m 4.5–4.8; $\text{>C}=\text{CH}$ — m 5.15; kein weiteres Olefin-H. — MS: m/e 454 (20%, M^+); 439 (8%, $\text{M} - \text{CH}_3$), 356 (61%, $\text{M} - \text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{H}$), 313 (100%, $\text{M} - \text{Seitenkette} - 2\text{H}$), praktisch wie in l. c.⁴⁾.

$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_2$ (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 81.80 H 11.12

5 α -Stigmasta-7,24-dien-3 β -ol (1b): Man gab 15 mg Kaliumcarbonat in 1 ml H_2O zu 15 mg **2b** in 3 ml Methanol und kochte 30 min. Nach Aufarbeiten mit Äther und Wasser kristallisierte man aus Methanol und erhielt 11 mg (81%) **1b**, Schmp. 130–131°C, $[\alpha]_D^{25} = 5.0^\circ$ ($c = 0.80$). — MS: m/e 412 (7%, M^+), 397 (7%, $\text{M} - \text{CH}_3$), 314 (26%, $\text{M} - \text{CH}_2\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{H}$), 299 (7%, 314 — CH_3), 271 (100%, $\text{M} - \text{Seitenkette} - 2\text{H}$).

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$ (412.7) Ber. C 84.40 H 11.72 Gef. C 84.41 H 11.56

[306/74]