

Die Synthese von 5 α -Stigmasta-22,25-dien-3 β -ol, 5 α -Stigmast-22-en-3 β -ol und 5 α -Stigmastan-3 β -ol und ihren 24-Epimeren

Wolfgang Sucrow*, Marion Slopianka und Penelope Polyzou Caldeira

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

Eingegangen am 23. September 1974

Die Synthese der Titelverbindungen aus den Butynylcarbinolen **5** mit 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen in einer *Claisen*-Umlagerung über die Amide **7** wird beschrieben. Eine effektive Darstellung der Ausgangsverbindungen wird angegeben, und die Daten der Produkte werden mit den aus Naturstoffen gewonnenen verglichen.

The Synthesis of 5 α -Stigmasta-22,25-dien-3 β -ol, 5 α -Stigmast-22-en-3 β -ol and 5 α -Stigmastan-3 β -ol and their 24-Epimers

The synthesis of the title compounds from butynylcarbinols **5** with 1-dimethylamino-1-methoxy-1-propene in a *Claisen* rearrangement via the amides **7** is described. An effective preparation of the starting materials is given and the data of the products are compared with those from natural sterols.

In Fortsetzung unserer Bemühungen zum stereospezifischen Aufbau von Sterinseitenketten^{1,2)} haben wir nun auch einige Sterine mit gesättigtem Steroidringgerüst synthetisiert. Als Ausgangsmaterial benötigten wir dazu den 3 β -Acetoxy-23,24-dinor-5 α -cholan-22-aldehyd (**4**), der zunächst nur mit ungewisser Konfiguration an C-20^{3,4)} bekannt war und als (20*S*)-**4** von *Métayer* und *Barbier* aus 3 β -Acetoxycholansäure dargestellt, aber nicht näher charakterisiert wurde⁵⁾. Wir gingen von dem aus Stigmasterin erhältlichen 3 β -Acetoxy-23,24-dinorchol-5-en-22-aldehyd (**1**)⁶⁾ aus, der bei der Reduktion mit Natriumboratanat glatt den Alkohol **2** gibt, dessen Hydrierung zum 3 β -Acetoxy-23,24-dinorcholan-22-ol (**3**) führt. Der Acetoxy-alkohol **3** kann in noch besserer Ausbeute direkt aus **1** durch Hydrierung gewonnen werden. Oxidation nach *Collins*⁷⁾ führt **3** in **4** über, das über alle Stufen mit 72% Ausbeute entsteht.

¹⁾ W. Sucrow, P. Polyzou Caldeira und M. Slopianka, Chem. Ber. 106, 2236 (1973).

²⁾ W. Sucrow und B. Girgensohn, Chem. Ber. 103, 750 (1970); W. Sucrow, B. Schubert, W. Richter und M. Slopianka, ebenda 104, 3689 (1971).

³⁾ Roussel-UCLAF, S. A. (Erf. D. Bertin, A. Locatelli, J. Mathieu, G. Muller und H. Fritel), Amer. Pat. 3052675 [C. A. 58, 2489 (1963)].

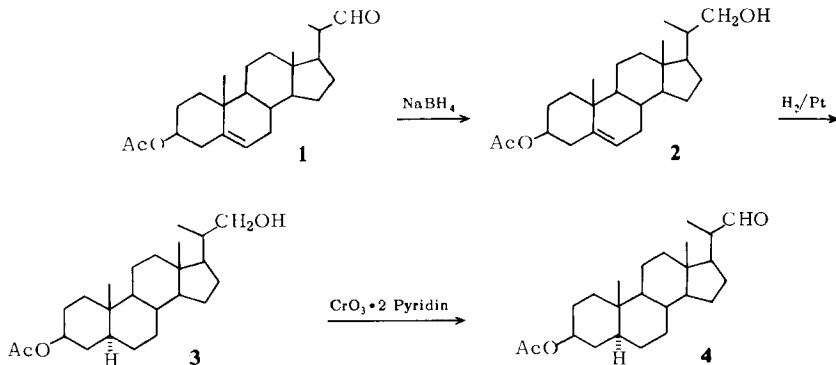
⁴⁾ W. Sucrow, Chem. Ber. 100, 259 (1967).

⁵⁾ A. Métayer und M. Barbier, C. R. Acad. Sci. Ser. C 276, 201 (1973).

⁶⁾ M. Fryberg, A. C. Oehlschlager und A. M. Unrau, Tetrahedron 27, 1261 (1971).

⁷⁾ J. C. Collins, W. W. Hess und F. J. Frank, Tetrahedron Lett. 1968, 3363; R. Ratcliffe und R. Rodehorst, J. Org. Chem. 35, 4000 (1970).

Aus dem NMR-Spektrum von **4** ist abzulesen, daß es sich um den reinen, natürlich konfigurierten (20*S*)-Aldehyd handelt. Epimerisierung mit Kalium-*tert*-butylat führt dagegen zu einem 3:2-Gemisch von (20*R*)-**4**: (20*S*)-**4**.



Der früher von uns aus dem Epimerengemisch durch Kristallisation erhaltene Aldehyd **4**⁴⁾ hatte also die (20*R*)-Konfiguration (s. experimenteller Teil).

Die Umsetzung von **4** mit 1-Butynylmagnesiumbromid erfolgte analog wie bei früheren Synthesen^{1, 2)} und ergab das Gemisch der epimeren Butinylcarbinole **5**, die durch sorgfältige Chromatographie an Aluminiumoxid voneinander getrennt wurden. Das weniger polare (22*S*)-**5** ergibt bei der Hydrierung über Lindlar-Katalysator (22*R*)-**6**, das bei der Claisen-Umlagerung mit 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen (24*S*,25*R*)-**7** und (24*S*,25*S*)-**7** ergibt.

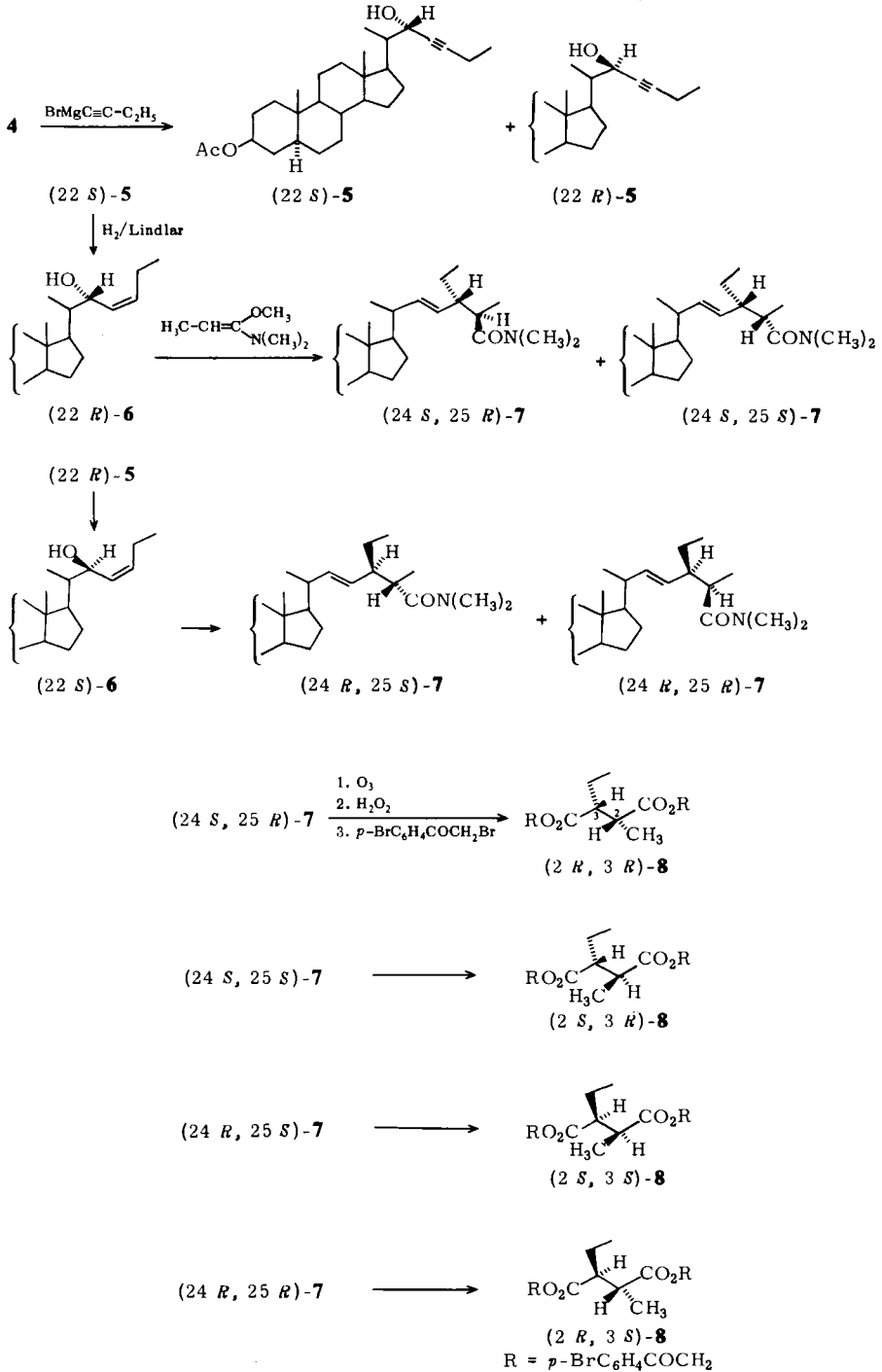
Auf analogem Weg erhält man aus dem polareren (22*R*)-**5** über (22*S*)-**6** die Amide (24*R*,25*S*)-**7** und (24*R*,25*R*)-**7**.

Die Zusammensetzung der Amidgemische hängt deutlich von der Qualität des verwendeten 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propens ab, das wir bisher niemals als im NMR reine Verbindung erhalten konnten. Wie schon von Bredereck und Mitarbb. erwähnt⁸⁾, verläuft die Abspaltung von Methanol aus dem Propionsäure-dimethylamid-dimethylacetal mit Natriummethanolat unvollkommen. Da aber auch das Amidacetal die Claisen-Umlagerung eingeht, haben wir diesem Punkt bisher weniger Beachtung geschenkt und die zur vollständigen Umwandlung des Amidacetals in das Keten-*O,N*-acetal erforderliche Destillation über Calcium-Metall in letzter Zeit ausgelassen. In diesem Fall erhält man relativ hohe Anteile der 25-epimeren Amide, wie oben oder bei der Synthese der Δ^5 -Sterine¹⁾ beschrieben. 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen, das über Calcium-Metall destilliert wurde, gibt mit *cis*-Allylalkoholen in über 90proz. Selektivität die *threo*-4-Pentensäurederivate, während *trans*-Allylalkohole die *erythro*-Produkte ergeben⁹⁾. Unlängst haben aber Chapleo und Mitarbb.¹⁰⁾ darauf hingewiesen, daß die Stereochemie der Claisen-Umlagerung mit cyclischen Orthoestern gerade entgegengesetzt ist, und ganz ähnlich scheint die Situation mit den vergleichbaren Amidacetalen zu sein. Die Struktur des Ringgerüsts hat nur einen geringen Einfluß auf die Zusammensetzung, und mit Keten-*O,N*-acetal, das über Calcium destilliert wurde, ist bei den hier behandelten Beispielen wie auch in der Δ^5 -Sterin-Reihe der Anteil an *erythro*-Produkt (24*S*,25*S*)-**7** oder (24*R*,25*R*)-**7** niedrig. Für den weiteren Verlauf der Synthese ist diese Frage aber nicht von Bedeutung, da das Asymmetriezentrum an C-25 wieder aufgehoben wird.

⁸⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und H. P. Beyerlein, Chem. Ber. **97**, 3081 (1964).

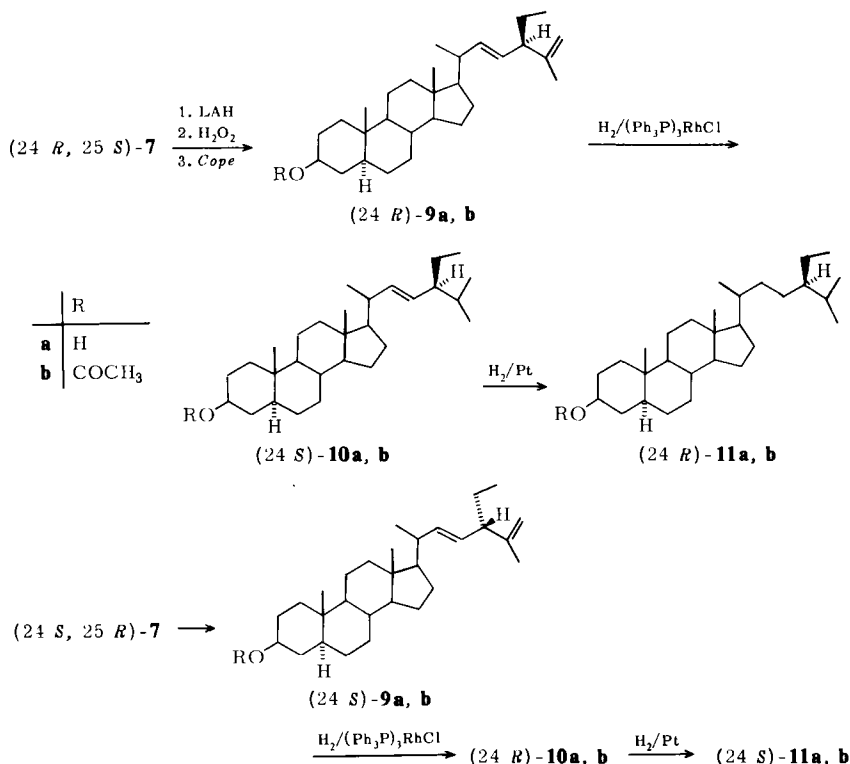
⁹⁾ W. Sucrow und W. Richter, Chem. Ber. **104**, 3679 (1971).

¹⁰⁾ C. B. Chapleo, P. Hallett, B. Lythgoe und P. W. Wright, Tetrahedron Lett. **1974**, 847.



Die Zuordnung der Konfigurationen von **5**, **6** und **7** stützt sich auf die analogen Produkte aus den Reihen der Δ^7 - und Δ^5 -Sterine^{1,2)} und auf den Ozonabbau aller vier Epimeren von **7** in die 3-Äthyl-2-methylbernsteinsäuren, die wir nach *Brockmann jr.*¹¹⁾ als *p*-Bromphenacylester charakterisierten.

Das Amid (24*R*,25*S*)-**7** wird nun in bekannter Weise^{1,2)} mit Lithiumalanat zum Amin reduziert, das mit Wasserstoffperoxid zum Aminoxid oxidiert (beide nicht charakterisiert) und nach *Cope* zu 5 α -Stigmasta-22,25-dien-3 β -ol((24*R*)-**9a**) abgebaut wird. Die Charakterisierung dieser bisher nicht beschriebenen Verbindung erfolgte als Alkohol und als Acetat (24*R*)-**9b** (Tab. 1). Vorsichtige Hydrierung von (24*R*)-**9b** mit Wasserstoff über Tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid gibt das Acetat (24*S*)-**10b** des im Pflanzenreich verbreiteten (siehe z. B. I. c.¹²⁾) und aus Stigmasterin auch synthetisch erhaltenen¹³⁾ 5 α -Stigmast-22-en-3 β -ols ((24*S*)-**10a**) (Tab. 1). Erschöpfende Hydrierung über Platin führt schließlich zum Acetat (24*R*)-**11b** des ebenfalls im Pflanzenreich weit verbreiteten¹⁴⁾ 5 α -Stigmastan-3 β -ols ((24*R*)-**11a**) (Tab. 1).



¹¹⁾ H. Brockmann jr. und D. Müller-Enoch, Chem. Ber. **104**, 3704 (1971).

¹²⁾ E. Hefmann, B. E. Wright und G. U. Liddel, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 6525 (1959); K. Takeda und T. Kubota, Chem. Pharm. Bull. **6**, 536 (1958) [C. A. **53**, 16207e (1959)].

¹³⁾ D. H. R. Barton und C. J. W. Brooks, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1633 (1950).

¹⁴⁾ Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, 14 Suppl., S. 1826, Amsterdam 1954.

Tab. 1. Schmelzpunkte und optische Drehungen von (24R)-9a, b, (24S)-10a, b und (24R)-11a, b

	synthetisch		Literatur		
	Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp.		$[\alpha]_D$
5 α -Stigmasta-22,25-dien-3 β -ol (24R)-9a	139 – 140 °C	– 5.0°	–		–
-acetat (24R)-9b	126 – 127 °C	– 15.3°	–		–
5 α -Stigmast-22-en-3 β -ol (24S)-10a	153 – 154 °C	2.5°	156 – 159 °C		2 – 5° ^{12, 13)}
-acetat (24S)-10b	144 – 146 °C	– 7.2°	142 – 145 °C, 156 °C		– 5 bis – 7° ^{12, 13)}
5 α -Stigmastan-3 β -ol (24R)-11a	135 – 137 °C	24.0°	137 °C		24° ¹⁴⁾
-acetat (24R)-11b	128 – 130 °C	15.1°	129 – 129.5 °C		15.4° ¹⁴⁾

In analoger Weise läßt sich (24S,25R)-7 zu 5 α -Poriferasta-22,25-dien-3 β -ol((24S)-9a, b) abbauen, das zu 5 α -Poriferast-22-en-3 β -ol ((24R)-10a, b) und 5 α -Poriferastan-3 β -ol((24S)-11a, b) hydriert wird (Tab. 2). Während (24S)-9 und (24R)-10 bisher nicht bekannt sind, ist (24S)-11a, b durch Hydrierung von Sterinacetaten aus Schwämmen mehrfach erhalten worden^{15, 16)}. Auch für das Hydrierungsprodukt von Stigmasta-5,25-dien-3 β -ol aus *Momordica charantia*¹⁷⁾ passen die Daten von Poriferastanol ((24S)-11a, b) besser als die von Stigmastanol ((24R)-11a, b). Für das in der Pflanze ebenfalls enthaltene Stigmasta-7,22,25-trienol konnte die 24 β -Konfiguration schon wie eingangs angedeutet bewiesen werden²⁾.

Tab. 2. Schmelzpunkte und optische Drehungen von (24S)-9a, b, (24R)-10a, b und (24S)-11a, b

	synthetisch		Literatur		
	Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp.		$[\alpha]_D$
5 α -Poriferasta-22,25-dien-3 β -ol (24S)-9a	135 – 137 °C	13.3°			
-acetat (24S)-9b	145 – 147 °C	6.0°			
5 α -Poriferast-22-en-3 β -ol (24R)-10a	154 – 156 °C	4.6°			
-acetat (24R)-10b	151 – 153 °C	– 4.4°			
5 α -Poriferastan-3 β -ol (24S)-11a	144 – 146 °C	21.4°	134 – 135 °C ¹⁵⁾ , 143 °C ¹⁶⁾		23.3° ¹⁵⁾ , 21° ¹⁶⁾
-acetat (24S)-11b	131 – 133 °C	13.1°	129 °C ¹⁵⁾ , 142 °C ¹⁶⁾		11.5° ¹⁵⁾ , 15° ¹⁶⁾

Wie die Tabellen zeigen, sind die Daten von (24R)-11a, b und (24S)-11a, b recht ähnlich. Außerdem ist es schwierig, für das Stigmastanol aus der Fülle des Literaturmaterials verlässliche Vergleichswerte zu entnehmen. Besonders zuverlässig scheinen uns die Angaben zu sein, wo (24R)-11a, b durch katalytische Hydrierung von β -Sitosterin^{18, 19)}, dessen Acetat^{19, 20)} oder Stig-

¹⁵⁾ A. Mazur, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 2442 (1941); s. dazu auch W. Bergmann und C. A. Kind, ebenda **64**, 473 (1942).

¹⁶⁾ W. Bergmann und E. M. Low, J. Org. Chem. **12**, 67 (1947).

¹⁷⁾ W. Sucrow, Chem. Ber. **99**, 2765 (1966).

¹⁸⁾ S. Bernstein und E. S. Wallis, J. Org. Chem. **2**, 341 (1937/38).

¹⁹⁾ K. Tanaka, J. Biochem. **17**, 483 (1933) [C. A. **27**, 5098 (1933)].

²⁰⁾ C. A. Kind und V. D. Celentano, J. Org. Chem. **18**, 1473 (1953).

masterinacetat²¹⁾ gewonnen wurde. Diese Daten streuen ziemlich eng um die in l. c.¹⁴⁾ gegebenen Werte, die als Literaturwerte in Tab. 1 aufgenommen wurden. Die höheren Drehwerte für (24R)-11a, b von Larsen und Heyl²²⁾ weichen merklich vom Mittelwert ab und wurden nicht zum Vergleich herangezogen.

Die von Bergmann und Low in Tab. 2 zitierten Drehwerte für Poriferastanol und sein Acetat sind etwas niedriger als die in früheren Veröffentlichungen²³⁾ von denselben Autoren angegebenen, gleichen aber den später²⁴⁾ mitgeteilten Werten.

Bei der Ähnlichkeit der Daten für (24R)-11 und (24S)-11 könnte der Verdacht aufkommen, daß bei der platin-katalysierten Hydrierung von 10 zu 11 Epimerisierung an C-24 eintritt. Wir haben jedoch gefunden, daß bei Hydrierung eines Sterins mit gleicher, aber [24-³H]-markierter Seitenkette unter gleichen Bedingungen nur 5% des Tritiums verlorengehen²⁵⁾. Demnach dürfte der Grad der Epimerisierung an C-24 ebenfalls nicht höher sein.

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 und die optischen Drehungen in Chloroform mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 gemessen. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt, das mit Testsubstanz 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 × 0.4 cm, Säulentemp. 270°C, Strömungsgeschwindigkeit 25 ml He/min, Papiervorschub 2 mm/min, die relativen Retentionszeiten (RRT) sind auf Cholesterinacetat bezogen.

(20S)-3β-Acetoxy-23,24-dinorchol-5-en-22-ol (2): Zur Lösung von 1.95 g (20S)-3β-Acetoxy-23,24-dinorchol-5-en-22-aldehyd (1)⁶⁾ in 150 ml Methanol von 0°C gab man portionsweise 1.95 g Natriumborant und rührte 30 min. Man arbeitete mit Wasser und Äther auf, kristallisierte aus Methanol und erhielt 1.55 g (79%) 2, Schmp. 158–159°C, $[\alpha]_D = -58.2^\circ$ ($c = 0.79$), RRT 0.95.

IR: 3640, 3510 (breit), 1733 cm^{-1} . — NMR: CH_3 -18 s δ 0.70 ppm; CH_3 -19 s 1.02; CH_3 -21 d 1.04; CH_3CO s 2.02; CH_2O m 3.3–3.8; 3-H m 4.3–4.8; $>\text{C}=\text{CH}$ m 5.37.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (374.6) Ber. C 76.96 H 10.23 Gef. C 76.84 H 10.33

(20S)-3β-Acetoxy-23,24-dinor-5α-cholan-22-ol (3)

a) Die Lösung von 1.50 g 2 in 100 ml Essigester wurde mit 0.40 g Platinoxid 2 Tage unter Wasserstoff geschüttelt. Man filtrierte, dampfte i. Vak. ein, kristallisierte aus Methanol und erhielt 1.25 g 3 (83%), Schmp. 168–169°C, $[\alpha]_D^{21} = 4.3^\circ$ ($c = 2.07$), RRT 0.98.

²¹⁾ A. Romeo, R. Villotti und V. Carelli, Am. Chim. (Rom) **46**, 1092 (1956) [C. A. **51**, 8773 (1957)].

²²⁾ D. Larsen und F. W. Heyl, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 2663 (1934).

²³⁾ F. R. Valentine jr. und W. Bergmann, J. Org. Chem. **6**, 452 (1941); C. A. Kind und W. Bergmann, J. Org. Chem. **7**, 341 (1942).

²⁴⁾ W. Bergmann und F. H. McTigue, J. Org. Chem. **13**, 738 (1948).

²⁵⁾ W. Sucrow und M. Slopianka, Unveröffentlichte Versuche.

IR: 3640, 1740 cm^{-1} . – NMR: CH_3 -18 s δ 0.67 ppm; CH_3 -19 s 0.82; CH_3 -21 d 1.03; CH_3 CO s 2.00; CH_2 O dd 3.34 ($J = 10.5$ und 7 Hz), dd 3.64 ($J = 10.5$ und 3.5 Hz); 3-H m 4.5–4.9.

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$ (376.6) Ber. C 76.55 H 10.71 Gef. C 76.45 H 10.57

b) Die Lösung von 1.50 g (20S)-3 β -Acetoxy-23,24-dinorchol-5-en-22-aldehyd (1)⁶⁾ in 100 ml Essigester wurde wie unter a) hydriert. Man erhielt 1.31 g (86%) 3 mit Eigenschaften genau wie unter a).

(20S)-3 β -Acetoxy-23,24-dinor-5 α -cholan-22-aldehyd (4): Zur Lösung von 5 ml Pyridin in 70 ml Methylenchlorid gab man 3.0 g Chromtrioxid und rührte 15 min bei Raumtemp. Dann gab man 1.25 g 3 in wenig CH_2Cl_2 zu, rührte 15 min, arbeitete mit CH_2Cl_2 und Wasser auf, chromatographierte mit Petroläther/8% Äther an 150 g Kieselgel, kristallisierte aus Petroläther und erhielt 1.05 g (84%) 4, Schmp. 133–135°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.7^\circ$ ($c = 1.64$), RRT 0.76.

IR: 2880, 2720, 1738 cm^{-1} . – NMR: CH_3 -18 s δ 0.69 ppm; CH_3 -19 s 0.81; CH_3 -21 d 1.09; CH_3 CO s 1.99; 20-H m 2.15–2.50; 3-H m 4.5–4.9; CHO d 9.54 ($J = 3$ Hz) (vgl. l. c.⁴⁾).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3$ (374.6) Ber. C 76.96 H 10.23 Gef. C 76.85 H 10.30

Epimerisierung von 4: Die Lösung von 100 mg 4 in 20 ml *tert*-Butylalkohol wurde 30 min mit 100 mg Kalium-*tert*-butylat unter Stickstoff gerührt. Man arbeitete mit Äther und verd. Schwefelsäure auf, dampfte die Ätherphase i. Vak. ein, acetylierte mit Acetanhydrid in Pyridin und erhielt 98 mg (98%) (20R,S)-4. RRT und NMR wie oben, aber zusätzliche, im Verhältnis 3:2 stärkere Signale für (20R)-4: CH_3 -18 s δ 0.66 ppm; CHO d 9.50 ($J = 5$ Hz) (vgl. l. c.⁴⁾).

(22S)- und (22R)-3 β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholestan-23-in-22-ol ((22S)- und (22R)-5): Man tropfte zu einer Lösung von 4.8 ml 1-Butin in 14 ml absol. THF bei -15°C 13 ml einer aus 1.15 g Magnesium und 3.45 ml Äthylbromid in 19 ml Äther bereiteten Äthylmagnesiumbromidlösung, rührte 20 min bei -15°C und 2 h bei Raumtemp. und setzte 10 ml Benzol zu. Diese Lösung tropfte man bei 0°C zur Lösung von 1.0 g (20S)-4 in 11 ml THF, rührte 10 min, goß auf Eis und arbeitete mit Äther und Ammoniumchloridlösung auf. Der Ätherrückstand (R_F -Werte in Petroläther/30% Äther, zweimal, 0.37 und 0.31) wurde an 350 g Al_2O_3 chromatographiert. Man eluierte mit Petroläther/6% Äther 0.40 g (35%) (22S)-5 und mit Petroläther/8% Äther 0.40 g (35%) (22R)-5. Eine Mischfraktion von 90 mg wurde nicht weiter aufgetrennt, da sie kleine Anteile eines Nebenproduktes mit R_F 0.33 enthielt.

(22S)-5: Aus Methanol Schmp. 174–176°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = 13.7^\circ$ ($c = 1.13$), RRT 0.76. – IR (KBr): 3490, 1730 cm^{-1} . – NMR: CH_3 -18 s δ 0.68 ppm, CH_3 -19 s 0.83; CH_3 -26 t 1.07; CH_3 -21 d 1.18; CH_3 CO s 2.02; $\text{CH}_2\text{C}\equiv$ dq 2.22 ($J = 7.5$ und 2 Hz); 22-H m 4.35–4.45; 3-H m 4.5–4.8.

(22R)-5: Aus Methanol Schmp. 159–161°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = 18.7^\circ$ ($c = 1.05$), RRT 0.78. – IR, NMR praktisch wie bei (22S)-5, aber CH_3 -26 t δ 1.16 ppm; 22-H m 4.40–4.50.

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

(22S)-5: Gef. C 78.43 H 10.21

(22R)-5: Gef. C 78.46 H 10.29

(22R)-3 β -Acetoxy-27-nor-5 α -cholest-23c-en-22-ol ((22R)-6): 230 mg (22S)-5 wurden in 25 ml Essigester mit 120 mg Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge hydriert. Nach Filtration kristallisierte man den Rückstand aus Petroläther und erhielt 187 mg (81%) (22R)-6, Schmp. 115–116°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -17.0^\circ$ ($c = 0.91$), R_F (Petroläther/30% Äther, zweimal) 0.32.

IR: 3620, 3500, 1730 cm^{-1} . – NMR: CH_3 -18 s δ 0.70 ppm; CH_3 -19 s 0.84; CH_3 -21 d 1.01; CH_3 -26 t 1.02; CH_3 CO s 2.02; $>\text{CHO}$ dd 4.48 ($J = 8.5$ und 3.5 Hz); 3-H m 4.5–4.9; $\text{CH}=\text{CH}$ m 5.3–5.7.

(22S)-6 genauso aus (22R)-5, Schmp. 145–147 °C, $[\alpha]_D^{21} = 4.2^\circ$ ($c = 1.00$), R_F (wie oben) 0.28.

IR und NMR sehr ähnlich denen von (22R)-6, aber $>CHO$ breites d δ 4.55 ppm ($J = 7$ Hz).

$C_{28}H_{46}O_3$ (430.7) Ber. C 78.09 H 10.77

(22R)-6: Gef. C 78.26 H 10.51

(22S)-6: Gef. C 77.99 H 10.75

Claisen-Umlagerung von (22R)-6 mit vorbehandeltem Keten-O,N-acetal: Die Lösung von 20 mg (22R)-6 und 0.2 ml 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen, das über Calcium-Metall destilliert war, in 2 ml Toluol wurde 1 h gekocht. Man arbeitete wie oben auf, chromatographierte mit Petroläther/40% Äther an 10 g Kieselgel und erhielt 20 mg Amid, das nach DC (wie oben) fast ausschließlich aus (24S,25R)-7 bestand. Im NMR konnten die für (24S,25S)-7 charakteristischen Signale nur andeutungsweise beobachtet werden.

Claisen-Umlagerung von (22S)-6 mit vorbehandeltem Keten-O,N-acetal: Die Lösung von 20 mg (22S)-6 und 0.2 ml 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen, das über Calcium-Metall destilliert war, in 2 ml Toluol wurde 1 h gekocht. Man arbeitete wie oben auf, chromatographierte mit Petroläther/40% Äther an 10 g Kieselgel und erhielt 19 mg Amid, das nach DC (wie oben) fast ausschließlich aus (24R,25S)-7 bestand. Im NMR konnten die für (24R,25R)-7 charakteristischen Signale nur andeutungsweise beobachtet werden.

Claisen-Umlagerung mit (22R)-6: Die Lösung von 220 mg (22R)-6 und 2 ml 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen, das nicht über Calcium destilliert war, in 20 ml Xylol wurde 4 h gekocht. Man zog das Lösungsmittel i. Vak. ab und trennte das Gemisch der epimeren Amide (R_F -Werte im System Äther/20% Cyclohexan, zweimal, 0.27 und 0.23) durch Chromatographie an 200 g Al_2O_3 . Mit Cyclohexan/14% Äther eluierte man 79 mg (24S,25S)-7 (R_F 0.23), 64 mg Mischfraktion und 76 mg (24S,25R)-7, zusammen 83%.

(24S,25R)-7: Kristalle aus Methanol, Schmp. 182–183 °C, $[\alpha]_D^{21} = -20.6^\circ$ ($c = 0.70$). – IR (KBr): 1733, 1650 (Sch.), 1640, 974 cm^{-1} . – NMR: CH_3 -18 s δ 0.66 ppm; CH_3 -19 s 0.82; CH_3 -29 t 0.82; CH_3 -21 d 0.96; CH_3 -27 d 1.07; CH_3CO s 2.01; 25-H m 2.66; $N(CH_3)_2$ s 2.91, s 3.02; 3-H m 4.4–4.8; $CH=CH$ „t“ 5.15.

(24S,25S)-7: Kristalle aus Methanol, Schmp. 203–205 °C, $[\alpha]_D^{21} = 4.7^\circ$ ($c = 0.64$). – IR und NMR ähnlich wie bei (24S,25R)-7, aber CH_3 -29 t δ 0.79 ppm; CH_3 -21, CH_3 -27 d 1.01; $N(CH_3)_2$ s 2.96, s 3.05; $CH=CH$ dd 4.88 ($J = 9$ und 15 Hz), dd 5.29 ($J = 8.5$ und 15 Hz).

$C_{33}H_{55}NO_3$ (513.8) Ber. C 77.14 H 10.79 N 2.73

(24S,25R)-7: Gef. C 77.09 H 10.79 N 2.87

(24S,25S)-7: Gef. C 77.21 H 10.82 N 2.73

Claisen-Umlagerung mit (22S)-6: 230 mg (22S)-6 wurden wie oben umgesetzt. Das Gemisch der erhaltenen Amide hatte R_F -Werte (wie oben) bei 0.29 und 0.24. Die Trennung gelang erst nach zweimaliger Chromatographie (wie oben) und ergab 120 mg (44%) (24R,25R)-7 (R_F 0.29) und 55 mg (20%) (24R,25S)-7 (R_F 0.24).

(24R,25S)-7: Kristalle aus Essigester, Schmp. 128–130 °C, $[\alpha]_D^{21} = -3.1^\circ$ ($c = 0.80$). – IR (KBr): 1731, 1645, 972, 966 cm^{-1} . – NMR praktisch wie bei (24S,25R)-7.

(24R,25R)-7: Kristalle aus Essigester, Schmp. 194–196 °C, $[\alpha]_D^{21} = -14.8^\circ$ ($c = 0.95$). – IR wie bei (24R,25S)-7, NMR wie bei (24S,25R)-7.

$C_{33}H_{55}NO_3$ (513.8) Ber. C 77.14 H 10.79 N 2.73

(24R,25S)-7: Gef. C 77.19 H 10.70 N 2.82

(24R,25R)-7: Gef. C 77.11 H 10.78 N 2.51

(2*R*,3*R*)-3-Äthyl-2-methylbernsteinsäure-bis(*p*-bromphenacyl-ester) ((2*R*,3*R*)-8): Die Lösung von 35 mg (2*S*,2*S*)-7 in 0.6 ml Essigester und 0.6 ml Eisessig wurde 2.5 min bei -15°C mit ca. 50 mg Ozon behandelt. Man setzte 0.35 ml 9proz. Wasserstoffperoxid-Lösung zu, dampfte nach 20 h bei 0.2 Torr ein, übergießt den Rückstand zweimal mit je 1 ml Wasser und dampfte wieder ein, veresterte 6 h mit 115 mg *p*-Bromphenacylbromid in 3 ml Aceton und 0.06 ml Triäthylamin, arbeitete mit Wasser und Äther auf, chromatographierte mit Benzol/1% Essigester an 8 g Kieselgel und erhielt 21 mg (56%) (2*R*,3*R*)-8, aus Methanol Schmp. 113–115°C, $[\alpha]_D^{21} = -33.0^\circ$ ($c = 1.09$) (Lit.¹¹) Schmp. 115°C, $[\alpha]_D = -36.5^\circ$.

(2*S*,3*R*)-8: 35 mg (2*S*,2*S*)-7 wurden wie oben umgesetzt. Ausb. 19 mg (50%), aus Methanol Schmp. 127–129°C, $[\alpha]_D^{21} = -3.8^\circ$ ($c = 0.90$) (Lit.¹¹) Schmp. 128–129°C, $[\alpha]_D = -4.1^\circ$.

(2*S*,3*S*)-8: 35 mg (2*R*,2*S*)-7 wurden wie oben umgesetzt. Ausb. 23 mg (61%), aus Methanol Schmp. 114–116°C, $[\alpha]_D^{21} = 33.5^\circ$ ($c = 1.05$) (Lit.¹¹) Schmp. 113–115°C, $[\alpha]_D = 35^\circ$.

(2*R*,3*S*)-8: 35 mg (2*R*,2*S*)-7 wurden wie oben umgesetzt. Ausb. 20 mg (53%), aus Methanol Schmp. 127–129°C, $[\alpha]_D^{21} = 3.5^\circ$ ($c = 0.80$) (Lit.¹¹) Schmp. 128–129°C, $[\alpha]_D = 3.7^\circ$.

3 β -Acetoxy-5 α -stigmasta-22,25-dien ((2*R*)-9*b*): 110 mg (2*R*,2*S*)-7 wurden 2 h mit 50 mg Lithiumalanat in 60 ml absol. Äther gekocht. Nach Zersetzen mit Wasser wurde der Ätherrückstand ohne weitere Charakterisierung mit 0.9 ml 30proz. Wasserstoffperoxid in 10 ml Methanol 10 h bei 70°C gerührt. Anschließend zog man die flüchtigen Bestandteile i. Vak. ab, nahm mit 20 ml DMSO auf und erwärmte 5 h auf 130°C. Man arbeitete mit Wasser und Äther auf, chromatographierte den Ätherrückstand mit Petroläther/18% Äther an 20 g Al₂O₃ und erhielt 55 mg rohes (2*R*)-9*a*. Nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin chromatographierte man (2*R*)-9*b* abermals mit Petroläther/4% Äther an 8 g Al₂O₃ und erhielt 53 mg (54%), aus Äthanol Schmp. 126–127°C, $[\alpha]_D^{22} = -15.3^\circ$ ($c = 0.93$), RRT 1.48.

IR: 3090, 1735, 1647, 972, 962 (Sch.), 892 cm⁻¹. – NMR: CH₃-18 s δ 0.66 ppm; CH₃-19 s 0.82, CH₃-29 t 0.82; CH₃-21 d 1.00; CH₃-27 breites s (Feinaufspaltung zu t mit 1 Hz) 1.64; CH₃CO s 2.01; 2*H*-m 2.2–2.6; 3-*H* m 4.4–4.8; =CH₂ schmales m 4.68; CH=CH m 5.12–5.25.

C₃₁H₅₀O₂ (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 81.77 H 11.11

Aus 120 mg des (2*R*,2*S*)/(2*R*,2*S*)-7-Gemisches erhielt man auf dem gleichen Weg 67 mg (63%) (2*R*)-9*b* mit den gleichen Eigenschaften.

(2*R*)-5 α -Stigmasta-22,25-dien-3 β -ol ((2*R*)-9*a*): 20 mg (2*R*)-9*b* wurden mit 35 mg Kaliumcarbonat, 0.3 ml Wasser und 1.5 ml Äthanol 30 min auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Aufarbeiten mit Äther und Wasser aus Methanol 14 mg (78%) (2*R*)-9*a*, Schmp. 139–140°C, $[\alpha]_D^{21} = -5.0^\circ$ ($c = 0.84$), RRT 1.14.

3 β -Acetoxy-5 α -stigmast-22-en ((2*S*)-10*b*): 25 mg (2*R*)-9*b* wurden mit 15 mg Tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid in 5 ml Benzol/Äther (1:1) unter DC-Kontrolle (Cyclohexan/10% Diisopropyläther, zweimal, auf silbernitrat-impregniertem Kieselgel G, R_F-Werte (2*S*)-10*b* 0.56, (2*R*)-9*b* 0.32) hydriert. Man chromatographierte mit Petroläther/2% Äther an 15 g Kieselgel, impregniert mit 1.5 g AgNO₃, und erhielt aus Äthanol 15 mg (60%) (2*S*)-10*b*, Schmp. 144 bis 146°C, $[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ$ (Lit.^{12,13}) Schmp. 142–145°C, 156°C, $[\alpha]_D = -4.8$ bis -7°), RRT 1.41.

IR: 1732, 975 cm⁻¹. – NMR: CH₃-18 s δ 0.66 ppm; CH₃-19 s 0.81; CH₃-29 t 0.81; CH₃-26,27 d 0.84; CH₃-21 d 1.00; CH₃CO s 2.01; 3-*H* m 4.5–4.9; CH=CH „t“ 4.98–5.12.

C₃₁H₅₂O₂ (456.8) Ber. C 81.52 H 11.48 Gef. C 81.20 H 11.35

5 α -Stigmast-22-en-3 β -ol ((2*S*)-10*a*): 24 mg (2*S*)-10*b* wurden wie oben verseift. Aus Äthanol 15 mg (69%) (2*S*)-10*a*, Schmp. 153–154°C, $[\alpha]_D^{21} = 2.5^\circ$ ($c = 0.81$) (Lit.^{12,13}) Schmp. 156 bis 159°C, $[\alpha]_D = 2-5.2^\circ$), RRT 1.10.

3 β -Acetoxy-5 α -stigmastan ((24R)-11b): 25 mg (24R)-9b wurden mit 20 mg Platinoxid in 20 ml Essigester 30 min hydriert. Die Kontrolle erfolgt am besten im GC (RRT (24S)-10b 1.41, (24R)-11b 1.60). Aus Methanol 22 mg (87%), Schmp. 128–130°C, $[\alpha]_D^{21} = 15.1^\circ$ ($c = 0.94$) (Lit. ¹⁴) Schmp. 129–129.5°C, $[\alpha]_D = 15.4^\circ$, RRT 1.60.

NMR: CH₃-18 s δ 0.66 ppm; CH₃-26,27 d 0.81, CH₃-29 t 0.85, CH₃-21 d 0.91; CH₃CO s 2.02; 3-H m 4.5–4.8.

C₃₁H₅₄O₂ (458.8) Ber. C 81.16 H 11.86 Gef. C 81.07 H 11.89

5 α -Stigmastan-3 β -ol ((24R)-11a): 20 mg (24R)-11b wurden wie oben verseift. Aus Aceton 15 mg (83%) (24R)-11a, Schmp. 135–137°C, $[\alpha]_D^{21} = 24.0^\circ$ (Lit. ¹⁴) Schmp. 137°C, $[\alpha]_D = 24^\circ$, RRT 1.24.

3 β -Acetoxy-5 α -poriferasta-22,25-dien ((24S)-9b): 110 mg (24S,25R)-7 wurden wie bei (24R)-9b umgesetzt. Ausb. 63 mg (65%) (24S)-9b, aus Äthanol Schmp. 145–147°C, $[\alpha]_D^{21} = 6.0^\circ$ ($c = 0.84$), RRT 1.48. IR und NMR wie bei (24R)-9b.

C₃₁H₅₀O₂ (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 81.76 H 11.23

5 α -Poriferasta-22,25-dien-3 β -ol ((24S)-9a): 20 mg (24S)-9b wurden wie oben verseift. Aus Methanol 14 mg (77%) (24S)-9a, Schmp. 135–137°C, $[\alpha]_D^{21} = 13.3^\circ$ ($c = 0.63$), RRT 1.14.

3 β -Acetoxy-5 α -poriferast-22-en ((24R)-10b): 25 mg (24S)-9b wurden wie bei (24S)-10b hydriert, DC wie dort. Aus Äthanol 19 mg (76%) (24R)-10b, Schmp. 151–153°C, $[\alpha]_D^{21} = -4.4^\circ$ ($c = 1.17$), RRT 1.41. IR und NMR wie bei (24S)-10b.

C₃₁H₅₂O₂ (456.8) Ber. C 81.52 H 11.48 Gef. C 81.32 H 11.44

5 α -Poriferast-22-en-3 β -ol ((24R)-10a): 20 mg (24R)-10b wurden wie oben verseift. Aus Aceton 14 mg (77%) (24R)-10a, Schmp. 154–156°C, $[\alpha]_D^{21} = 4.6^\circ$ ($c = 0.67$), RRT 1.10.

3 β -Acetoxy-5 α -poriferastan ((24S)-11b): 25 mg (24S)-9b wurden wie bei (24R)-11b hydriert. Aus Äthanol 20 mg (79%) (24S)-11b, Schmp. 131–133°C, $[\alpha]_D^{21} = 13.1^\circ$ ($c = 0.96$) (Lit. Schmp. 129°C¹⁵, 142°C¹⁶, $[\alpha]_D = 11.5^\circ$ ¹⁵, 15°¹⁶), RRT 1.60. NMR wie bei (24R)-11b.

C₃₁H₅₄O₂ (458.8) Ber. C 81.16 H 11.86 Gef. C 81.08 H 11.91

5 α -Poriferastan-3 β -ol ((24S)-11a): 20 mg (24S)-11b wurden wie oben verseift. Aus Aceton 13 mg (72%) (24S)-11a, Schmp. 144–146°C, $[\alpha]_D^{21} = 21.4^\circ$ ($c = 0.75$) (Lit. Schmp. 134–135°C¹⁵, 143°C¹⁶, $[\alpha]_D = 23.3^\circ$ ¹⁵, 21°¹⁶), RRT 1.24.

[379/74]