

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

110. Jahrg. Nr. 5

S. 1607 – 2018

Die Synthese von (24(28)Z)-5 α -Stigmasta-7,9(11),24(28)-trien-3 β -ol

Wolfgang Littmann und Wolfgang Sucrow¹⁾*

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

Eingegangen am 2. August 1976

Die in Sonnenblumenöl vorkommende Titelverbindung **1a** wird durch Wittig-Reaktion aus dem Keto-acetat **5** erhalten, welches aus dem Keto-acetat **2** unter Einführung der 9(11)-Doppelbindung dargestellt worden ist.

The Synthesis of (24(28)Z)-5 α -Stigmasta-7,9(11),24(28)-trien-3 β -ol

The title compound **1a** occurring in sunflower oil is obtained by Wittig reaction from the keto-acetate **5** which has been prepared from the keto-acetate **2** by introduction of a 9(11)-double bond.

Vor einiger Zeit beschrieben *Homberg* und *Schiller* die Charakterisierung von (24(28)Z)-5 α -Stigmasta-7,9(11),24(28)-trien-3 β -ol (**1a**) in Sonnenblumenöl²⁾. Wir legen hier die Partialsynthese dieser Verbindung und ihres Acetates **1b** dar.

Als Ausgangsverbindung diente das bereits früher von uns beschriebene 3 β -Acetoxy-5 α -cholest-7-en-24-on (**2**)³⁾, das leicht aus Ergosterin über den (20S)-3 β -Acetoxy-23,24-dinorchol-7-en-aldehyd⁴⁾ zugänglich ist. Zum Schutz der Ketogruppe von **2** während der Einführung des 7,9(11)-Diensystems wird diese mit Natriumboratan zum 3 β -Acetoxy-5 α -cholest-7-en-24 ξ -ol (**3a**) reduziert, welches mit Chlorameisensäure-(2,2,2-trichlorethyl-

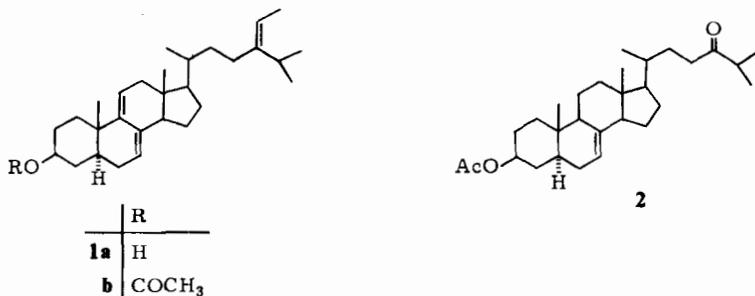
¹⁾ Neue Adresse: Fachbereich Naturwissenschaften II der Gesamthochschule Paderborn, Pohlweg 55, D-4790 Paderborn.

²⁾ E. E. *Homberg* und H. P. K. *Schiller*, *Phytochemistry* **12**, 1767 (1973).

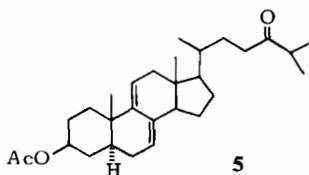
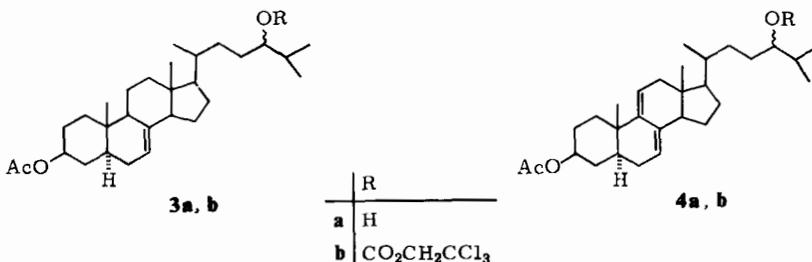
³⁾ W. *Sucrow* und B. *Radüchel*, *Chem. Ber.* **102**, 2629 (1969).

⁴⁾ D. *Mac Lean*, W. S. *Strachan* und F. S. *Spring*, *Chem. Ind. (London)* **1953**, 1259; K. *Sakai* und K. *Tsuda*, *Chem. Pharmac. Bull.* **11**, 529 (1963) [*C. A.* **59**, 5226 (1963)].
Chem. Ber. **110**, 1607 – 1610 (1977)

ester)⁵⁾ in das 3 β -Acetoxy-24 ξ -(2,2,2-trichlorethoxy-carbonyloxy)-5 α -cholest-7-en (**3b**) übergeführt wird.



Von den in der Literatur beschriebenen Methoden zur Einführung des 7,9(11)-Diensystems⁶⁾ dürfte die von *Anderson, Stevenson* und *Spring*⁷⁾ am Dihydroergosterinacetat durch Bromierung in Eisessig und nachfolgende Abspaltung des Broms mit Zink die geeignetste sein. Sie ist in ähnlicher Form auch von anderen Autoren^{8,9)} angewandt worden und gibt 3 β -Acetoxy-5 α -ergosta-7,9(11),22-trien mit dem typischen UV-Spektrum des 7,9(11)-Diensystems bei 251, 242 und 235 nm mit einer molaren Extinktion der mittleren, höchsten Bande von 19000⁷⁾.



Ausgehend von unserer Verbindung **3b**, führen die Bedingungen der Aufarbeitung – Rühren der essigsäuren etherischen Reaktionslösung mit Zinkstaub – bereits zu einer

⁵⁾ T. B. Windholz und D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2555.

⁶⁾ Literaturübersicht: G. Saucy, P. Geistlich, R. Helbling und H. Heusser, *Helv. Chim. Acta* **37**, 250 (1954).

⁷⁾ R. C. Anderson, R. Stevenson und F. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2901.

⁸⁾ CIBA Ltd., Brit. Pat. 732869 (29. Juni 1955) [C. A. **50**, 7158 (1956)]; Merck und Co., Inc. (Erf. J. M. Chmerda und T. A. Jacob), US-Pat. 2837515 (3. Juni 1958) [C. A. **53**, 3280 (1959)].

⁹⁾ R. C. Cambie und P. W. Le Quesne, *Aust. J. Chem.* **22**, 2501 (1969).

langsamen Abspaltung der 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-Schutzgruppe, so daß nach 12stündigem Rühren reines 3 β -Acetoxy-5 α -cholesta-7,9(11)-dien-24 ξ -ol (**4a**) isoliert wird.

Oxidation von **4a** mit dem Chromtrioxid-Pyridin-Komplex in Methylenchlorid¹⁰⁾ ergibt 3 β -Acetoxy-5 α -cholesta-7,9(11)-dien-24-on (**5**). Wittig-Reaktion von **5** mit Ethylidientriphenylphosphoran führt dann mit 33% Ausbeute zum synthetischen Naturstoff **1a**.

Leider steht zum Vergleich des Syntheseprodukts mit dem Naturstoff nur die relative Retentionszeit der Acetate zur Verfügung. Man findet allerdings bei dem Syntheseprodukt die genau gleiche Retentionszeit von 1.84, bezogen auf Cholesterinacetat, wie sie für den Naturstoff angegeben wird.

Im übrigen entsprechen die spektroskopischen Eigenschaften des Syntheseprodukts und seines Acetats völlig der Erwartung. Wie üblich¹¹⁾ gibt sich die (24(28)Z)-Konfiguration in **1b** durch ein charakteristisches Septett von 25-H bei $\delta = 2.84$ ppm zu erkennen, das Methyl-29 liegt bei 1.59 ppm²⁾ und die Signallage der angulären Methylgruppen bei 0.54 und 0.92 ppm entspricht der nach Zuercher¹²⁾ berechneten und aus der Literatur bekannten⁹⁾. Während die 7-H- und 11-H-Olefinprotonen im 100-MHz-Spektrum nur ein breites Signal bei ca. 5.4 ppm ergeben, spaltet dieses im 270-MHz-Spektrum zu einem breiten Singulett bei $\delta = 5.35$ ppm für das 7-H und zu einem breiten Dublett bei $\delta = 5.44$ ppm für das 11-H auf. Besonders charakteristisch für das 7,9(11)-Dien-System ist das UV-Spektrum mit den drei Banden bei 235, 243 und 252 nm, von denen die mittlere in **1a** die gleiche Extinktion von 19000 erreicht, wie von dem obengenannten 3 β -Acetoxy-5 α -ergosta-7,9(11),22-trien⁷⁾ oder von Agnosterin¹³⁾.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Schering AG, Berlin*, für die großzügige Unterstützung durch 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 Kaliumbromid-Preßlingen mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100, die optischen Drehungen in Chloroform mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 und die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK gemessen. Schmelzpunkte: Mettler FP 1. Säulenchromatographie: Kieselgel M. Alle Produkte wurden durch GC auf dem Perkin-Elmer F 20 mit 1.5% OV 17 auf Chromosorb-G-AW-DMCS, 80/100 mesh, 2 m \times 0.4 cm, Säulentemp. 270°C, auf Einheitlichkeit überprüft. Massenspektren: MAT 711 der Fa. Varian MAT.

3 β -Acetoxy-5 α -cholest-7-en-24 ξ -ol (**3a**): 0.30 g Keton **2**³⁾ in 45 ml Methanol wurden mit 0.30 g Natriumborantat bei 0°C reduziert. Nach ca. 30 min (DC-Kontrolle) arbeitete man mit Ether/

¹⁰⁾ R. Ratcliffe und R. Rodehorst, *J. Org. Chem.* **35**, 4000 (1970).

¹¹⁾ D. J. Frost und J. P. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3779; R. B. Bates, A. D. Brewer, B. A. Knights und J. W. Rowe, ebenda **1968**, 6163; G. F. Gibbons, L. J. Goad und T. W. Goodwin, *Phytochemistry* **7**, 983 (1968).

¹²⁾ R. F. Zuercher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963); W. Arnold, W. Meister und G. Englert, ebenda **57**, 1559 (1974).

¹³⁾ R. B. Boar, D. A. Lewis und J. F. Mc Ghie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** **1973**, 1583.

Wasser auf, kristallisierte den getrockneten Etherrückstand aus Methanol und erhielt 0.27 g (89%) **3a**, Schmp. 128°C.

IR: 3540, 1730 cm^{-1} . – NMR: 24-H m $\delta = 3.32$ ppm.

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (444.7) Ber. C 78.33 H 10.88 Gef. C 78.57 H 11.06

3 β -Acetoxy-24 ξ -(2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy)-5 α -cholest-7-en (3b): Zu 2.5 g **3a** in 15 ml Pyridin gab man 2 g Chlorameisensäure-(2,2,2-trichlorethylester) und rührte über Nacht. Es wurde mit Ether/Eis aufgearbeitet und an Kieselgel mit Petrolether/5% Ether chromatographiert. Man erhielt 3.2 g (94%) eines zähen Öls, $[\alpha]_D^{25} = \pm 0^\circ$ ($c = 0.90$).

IR: 1755, 1730, 1250 cm^{-1} . – NMR: CH_3CO s $\delta = 2.00$; $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2$ s 4.75 ppm.

3 β -Acetoxy-5 α -cholesta-7,9(11)-dien-24 ξ -ol (4a): 2.8 g **3b** in 100 ml absol. Ether wurden bei 0°C mit 1 ml Brom in 4 ml Eisessig versetzt und sofort auf -78°C abgekühlt. Man ließ langsam auf -6°C kommen (ca. 2 h), fügte 6 g Zinkstaub zu und rührte dann 1 h bei 0°C. Es wurden weitere 5 ml Eisessig zugefügt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man arbeitete mit Ether/Wasser auf, kristallisierte aus Methanol und erhielt 0.75 g (37%) **4a**, Schmp. 140°C, $[\alpha]_D^{25} = 1.0^\circ$ ($c = 1.00$).

IR: 3400, 1730 cm^{-1} . – UV: 236, 243, 252 nm ($\epsilon = 13800, 15200, 10900$).

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (442.7) Ber. C 78.68 H 10.47 Gef. C 78.63 H 10.65

3 β -Acetoxy-5 α -cholesta-7,9(11)-dien-24-on (5): Zur Lösung von 3.0 g CrO_3 und 4.8 g Pyridin in 150 ml Methylenchlorid gab man 0.6 g **4a**, rührte 30 min bei Raumtemp., arbeitete mit Ether/Wasser auf, chromatographierte an SiO_2 mit Petrolether/6% Ether, kristallisierte aus Methanol und erhielt 0.43 g (72%) **5**, Schmp. 132°C, $[\alpha]_D^{25} = 50.0^\circ$ ($c = 0.80$).

UV: 236, 243, 252 nm ($\epsilon = 18000, 19800, 14200$). – NMR: CH_3-18 s $\delta = 0.54$; CH_3-19 s 0.93; $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ d 1.10 ($J = 7$ Hz); CH_3CO s 2.00; 25-H Septett 2.53 ($J = 7$ Hz); 3-H m 4.5–4.8; 7,9-H m 5.3–5.5 ppm.

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (440.7) Ber. C 79.04 H 10.06 Gef. C 78.94 H 9.83

(24(28)Z)-3 β -Acetoxy-5 α -stigmasta-7,9(11),24(28)-trien (1b): Zur Suspension von 8.0 g Ethyltriphenylphosphonium-iodid in 60 ml THF tropfte man unter Stickstoff bei 0°C die berechnete Menge Butyllithium in Hexan, rührte 30 min bei Raumtemp., setzte dann 0.40 g **5** in 15 ml THF zu, erhitzte 36 h zum Sieden, arbeitete in üblicher Weise auf, acetylierte den Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin und chromatographierte zur Abtrennung geringer Anteile des *E*-Isomeren mit Petrolether/2% Ether an silbernitrat-impregniertem Kieselgel. Aus Methanol 79 mg (33%, bezogen auf 235 mg umgesetztes **5**), Schmp. 136°C, $[\alpha]_D^{25} = 33.0^\circ$ ($c = 1.70$), RRT = 1.84.

UV: 236, 243, 252 nm ($\epsilon = 16300, 18000, 12800$). – IR: 1735 cm^{-1} . – NMR: (270 MHz): CH_3-18 s $\delta = 0.54$; CH_3-19 s 0.92; $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ d 0.98 ($J = 7$ Hz); CH_3-29 d 1.59 ($J = 7$ Hz); CH_3CO s 2.02; 25-H Septett 2.84 ($J = 7$ Hz); 28-H q 5.11 ($J = 7$ Hz); 7-H s (breit) 5.35; 11-H d (breit) 5.44 ppm ($J = 7$ Hz).

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (452.7) Ber. C 82.25 H 10.69 Gef. C 82.00 H 10.43

(24(28)Z)-5 α -Stigmasta-7,9(11),24(28)-trien-3 β -ol (1a): Verseifung von 15 mg **1b** in der Lösung von 50 mg K_2CO_3 in 4.5 ml Methanol und 0.5 ml Wasser ergab 11 mg (81%) **1a**, aus Methanol Schmp. 133°C, $[\alpha]_D^{25} = 28.4^\circ$ ($c = 0.70$).

UV: 234, 243, 252 nm ($\epsilon = 17100, 19000, 13100$). – MS: $m/e = 410$ (M^+ , 100%); 395 ($\text{M} - \text{CH}_3$, 8); 312 ($\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{14}$, 17); 271 ($\text{M} - \text{Seitenkette}$, 30); 269 ($\text{M} - \text{Seitenkette} - 2\text{H}$, 70).

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$ (410.7) Ber. C 84.81 H 11.29 Gef. C 84.57 H 11.10