

244. Synthese und IR.-spektroskopische Identifizierung epimerer 3-Äthynyl-5 α -cholestan-3-ole

von Hans Berbalk, Karl Eichinger und Rudolf Schuster

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Analytische Chemie
Technische Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

(14. VII. 77)

Synthesis and IR. Spectroscopic Identification of Epimeric 3-Ethynyl-5 α -cholestan-3-ols

Summary

The syntheses of the 3 β -ethynyl-5 α -cholestan-3 α -ols **2a**, **2b**, **2c** and of the corresponding epimeric 3 α -ethynyl-5 α -cholestan-3 β -ols **3a**, **3b**, **3c** are described. Bands at 1000 cm⁻¹ for the α -alcohols and at 1030 cm⁻¹ for the β -alcohols are found to be useful for the IR. spectroscopic identification of epimeric 3-ethynyl-5 α -cholestan-3-ols.

Die Lage der C-O-Valenzschwingungsbande im IR.-Spektrum verschiedener β - und α -Hydroxysteroiden ist von einer Reihe von Autoren [1] [2] untersucht und eine Zuordnung der äquatorialen bzw. axialen OH-Gruppe zu Banden zwischen 1044 und 1037 cm⁻¹ bzw. 1036 und 996 cm⁻¹ getroffen worden. Barton *et al.* [3] beschreiben für epimere 3-Methyl-5 α -cholestan-3-ole Banden bei 940 cm⁻¹ und 893 cm⁻¹, die sie der äquatorial- bzw. axialorientierten OH-Gruppe zuordnen. Wenngleich die allgemeine Regel, dass die äquatoriale OH-Gruppe C-O-Valenzschwingungsbanden bei höheren Wellenzahlen als die axiale ergibt, Gültigkeit hat, so hängt doch die genaue Bandenlage, welche besonders beim Vorliegen nur eines möglichen Epimeren zur Strukturbestimmung von Bedeutung ist, wesentlich von Substituenten in der Nachbarschaft der OH-Gruppe ab (Zahlenwerte bei Page [2] und Barton *et al.* [3]). Wir haben deshalb die IR.-spektroskopische Zuordnung von epimeren, an der Dreifachbindung substituierten 3-Äthynyl-5 α -cholestan-3-olen untersucht, da diese Substanzklasse bisher wenig bearbeitet wurde.

Herstellung und chemische Strukturzuordnung der IR.-spektroskopisch untersuchten epimeren 3-Äthynyl-5 α -cholestan-3-ole. – Die Umsetzung von 5 α -Cholestan-3-on (**1**) mit Phenyläthynylmagnesiumbromid, 1-Octynylmagnesiumbromid bzw. Lithium-

acetylid¹⁾ lieferte jeweils ein Gemisch der epimeren tertiären Alkohole **2a–c** und **3a–c**, die chromatographisch getrennt und deren Konfiguration – am Beispiel des Epimerenpaares **2b** und **3b** – unter Benützung eines von *Barton et al.* [3] für die epimeren 3-Methyl-5 α -cholestan-3-ole beschriebenen Weges bestimmt wurde.

Die Reaktion von **1** mit den angegebenen Acetyliden erwies sich als wesentlich stereoselektiver (Verhältnis von α - zu β -Alkohol *ca.* 1:4) als die von *Barton et al.* [3] beschriebene Umsetzung von **1** mit Methylmagnesiumjodid (Verhältnis von α - zu β -Alkohol *ca.* 3:2).

Dehydratisierung von **2b** oder **2c** mit POCl₃/Pyridin, Methansulfonsäurechlorid/Pyridin oder HClO₄/Benzol ergab jeweils ein Reaktionsprodukt, das einen scharfen Schmelzpunkt hatte und laut Dünnschichtchromatogramm (DC.) einheitlich war, dessen ¹H-NMR.-Spektrum jedoch die Anwesenheit von 2 Eninen (2 Signale olefinischer Protonen, zusammen 1H), vermutlich 3-Phenyläthynyl-5 α -cholest-2-en und 3-Phenyläthynyl-5 α -cholest-3-en nahelegte. Ein Unterschied in der Dehydratisierungsgeschwindigkeit von **2b** und **3b** mit POCl₃/Pyridin bei Raumtemperatur war nicht zu erkennen: nach 2 Stunden waren *ca.* 20%, nach 6 Stunden 50% und nach 24 Stunden die Gesamtmenge der Alkohole dehydratisiert worden. Dieses Verhalten von **2b** und **3b** steht im Gegensatz zu der von *Barton et al.* [3] beschriebenen Reaktionsweise der epimeren 3-Methyl-5 α -cholestan-3-ole, von denen nur der α -Alkohol mit POCl₃/Pyridin in schneller Reaktion das Δ^2 -Olefin, der β -Alkohol mit diesem Reagens in langsamerer Reaktion jedoch das exocyclische Olefin und beide mit HClO₄/Benzol das Δ^2 -Olefin ergaben.

Die Epoxidierung des Enin-Gemisches aus **2b** bzw. **3b** mit Monoperphthalsäure lieferte das Gemisch der entsprechenden 2 α -Epoxide (im ¹H-NMR.-Spektrum treten zwei Signale für das an den Epoxidring gebundene Proton auf), die im DC. nicht getrennt werden konnten. Bei der Umsetzung des Gemisches mit LiAlH₄ ergaben beide α -Epoxide denselben Alkohol **4**.

Die Einheitlichkeit von **4** konnte durch Identität der IR.-Spektren und Bestimmung des Misch-Smp. mit einem durch LiAlH₄-Reduktion aus **2b** erhaltenen Vergleichspräparat bewiesen werden. Damit war andererseits auch die Strukturzuordnung von **2b** (unter der Annahme der α -Epoxidierung der Enine, die jedoch aufgrund vieler Beispiele für den A-Ring des 5 α -Cholestan-Ringsystems als gesichert gelten darf) möglich.

Diskussion der IR.-Spektren. – Der Spektralbereich von 900 bis 1200 cm⁻¹ eignet sich zur Identifizierung der epimeren 3-Äthynyl-5 α -cholestan-3-ole. Der in den *Figuren 1* und *2* für **2b** bzw. **3b** wiedergegebene IR.-Spektralbereich ist bei den anderen untersuchten tert. Alkinolen **2a** und **2c** bzw. **3a** und **3c** bis auf kleine Intensitätsunterschiede der Banden identisch. Somit unterscheiden sich nach unseren Untersuchungen die epimeren 3-Äthynyl-5 α -cholestan-3-ole durch eine mittelstarke Bande bei 1000 cm⁻¹ für die axiale OH-Gruppe und eine starke Bande bei 1030 cm⁻¹ für die äquatoriale OH-Gruppe, was der allgemeinen Regel, wonach die äquatoriale OH-Gruppe Banden bei höheren Wellenzahlen liefert, entspricht.

¹⁾ *Milas & Priesing* [4] beschrieben die Umsetzung von **1** mit Lithiumacetylid, isolierten jedoch nur einen tert. Alkohol. Die Konfiguration für diese Verbindung wurde nicht bestimmt.

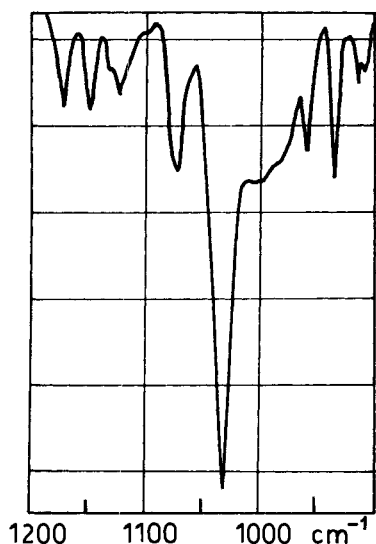


Fig. 1. IR.-Spektralbereich 900–1200 cm^{-1} von **3b** in CCl_4

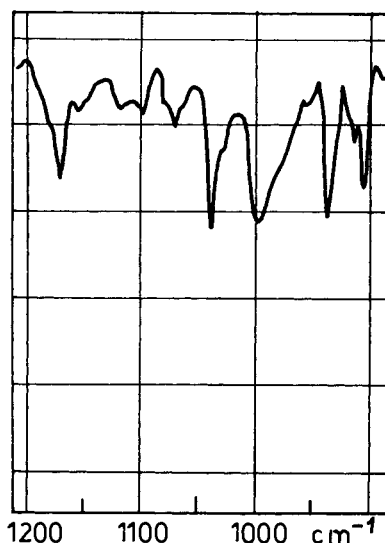
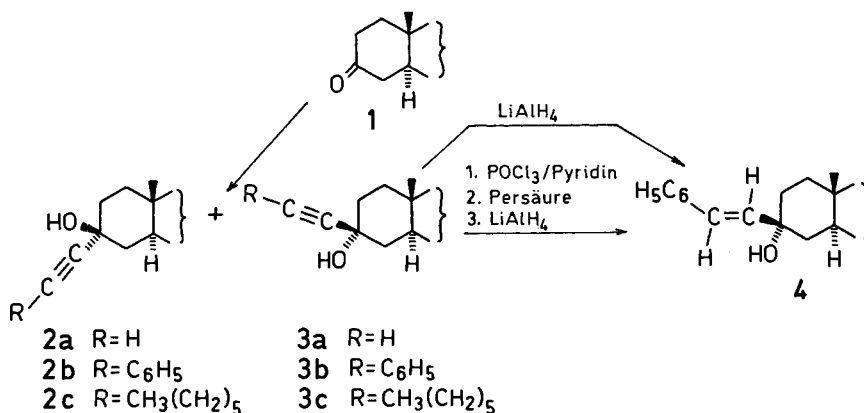


Fig. 2. IR.-Spektralbereich 900–1200 cm^{-1} von **2b** in CCl_4



Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt. Die IR.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-377-Spektrometer in 10proz. CCl_4 -Lösungen (Angaben in cm^{-1}), die ^1H -NMR.-Spektren mit einem Gerät Perkin-Elmer R12A in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen (chemische Verschiebungen in δ -Werten, Kopplungskonstanten J in Hz). Zur Beschreibung der Spektren sind nur die wichtigsten Banden bzw. Pike angeführt. Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden an Kieselgel GF Woelm erhalten, die Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel (Merck, Korngrösse 0,063–0,2 mm). Der verwendete Petroläther hatte den Siedebereich 60–80°. Als Trocknungsmittel für Lösungen diente stets wasserfreies Na_2SO_4 .

3 β -Phenyläthynyl-5 α -cholestan-3 α -ol (2b) und 3 α -Phenyläthynyl-5 α -cholestan-3 β -ol (3b). Unter trockenem N₂ wurde zu einer Grignard-Lösung aus 1,26 g (51,7 mmol) Mg und 5,68 g (52,1 mmol) Äthylbromid in 100 ml abs. Äther 6,64 g (65,0 mmol) Phenylacetylen getropft und 3 Std. gekocht. Nach Zugabe einer Lösung von 10,0 g (25,9 mmol) 5 α -Cholestan-3-on (**1**) in 100 ml abs. Äther wurde 4 Std. gekocht, gekühlt, mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt, die Äther-Phase mit H₂O gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 12,5 g hellgelbes Rohprodukt erhalten, das in 70 ml Benzol gelöst, an 400 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert wurde. Aufarbeitung der Eluate gab nach Kristallisieren aus Methanol 2,1 g (16,6%) **2b**, Smp. 148–150°. Rf 0,5 (Benzol). – IR.: 3610, 1470, 1445, 1385, 1040, 690.

C₃₅H₅₂O (488,80) Ber. C 86,00 H 10,72% Gef. C 85,85 H 10,50%

3b wurde später eluiert und gab aus Methanol umkristallisiert farblose Nadeln, Smp. 120–120,5°. Rf 0,3 (Benzol). – IR.: 3610, 1470, 1445, 1365, 1335, 1030, 690.

C₃₅H₅₂O (488,80) Ber. C 86,00 H 10,72% Gef. C 85,87 H 10,67%

3 β -(1-Octinyl)-5 α -cholestan-3 α -ol (2c) und 3 α -(1-Octinyl)-5 α -cholestan-3 β -ol (3c). Ansatz: 1,26 g (51,7 mmol) Mg, 5,68 g (52,1 mmol) Äthylbromid, 7,16 g (65,0 mmol) 1-Octin, 10,0 g (25,9 mmol) **1**. Umsetzung, Aufarbeitung und säulenchromatographische Trennung wie für **2b** bzw. **3b** angegeben. **2c** wurde zuerst eluiert und gab aus Methanol umkristallisiert 2,51 g (19,5%) farblose Plättchen, Smp. 72°. Rf 0,6 (Benzol). – IR.: 3610, 1465, 1445, 1380, 1000.

C₃₅H₆₀O (496,87) Ber. C 84,61 H 12,17% Gef. C 84,82 H 12,15%

3c konnte nicht kristallisiert erhalten werden; nach IR. war es mit geringen Mengen einer Carbonylverbindung (nicht **1**) verunreinigt. Auch nach Entfernung der Carbonylverbindung mit Girard-T-Reagens auf übliche Weise kristallisierte **3c** nicht. Beim Versuch einer HV.-Destillation erfolgte Zersetzung. Zur Analyse wurde **3c** im HV. bei 60° vom Lösungsmittel befreit. 8,5 g (66,1%) farbloses Öl. Rf 0,27 (Benzol), nur ein Fleck, keine CO-Bande im IR.-Spektrum. – IR.: 3610, 1470, 1445, 1380, 1365, 1030.

C₃₅H₆₀O (496,87) Ber. C 84,61 H 12,17% Gef. C 84,45 H 11,95%

3,5-Dinitrobenzoat von **3c**: Nach üblicher Herstellung in abs. Pyridin bei RT. und Umkristallisieren aus Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 140–142°.

C₄₂H₆₂N₂O₆ (690,97) Ber. C 73,01 H 9,04% Gef. C 73,30 H 9,09%

3 β -Äthynyl-5 α -cholestan-3 α -ol (2a) und 3 α -Äthynyl-5 α -cholestan-3 β -ol (3a). Ansatz: 15,0 g (38,8 mmol) **1**, 1,9 g (273,8 mmol) Li. Umsetzung und Aufarbeitung wie bei [4] beschrieben. Ausbeute: 15,5 g rohes Gemisch aus **2a** und **3a**, das an 300 g Kieselgel (Benzol) säulenchromatographisch getrennt wurde. **2a** wurde zuerst eluiert und gab nach Kristallisation aus Methanol 1,5 g (9,4%) farblose Kristalle, Smp. 107–107,5°. Rf 0,24 (Benzol). – IR.: 3605, 3305, 1465, 1445, 1385, 1000.

C₂₉H₄₈O (412,71) Ber. C 84,40 H 11,72% Gef. C 84,62 H 11,77%

Von **3a** wurden nach Kristallisation aus Petroläther 8,4 g (52,5%) farblose Kristalle, Smp. 162–163° erhalten. Rf 0,11 (Benzol). – IR.: 3605, 3305, 1465, 1445, 1385, 1030.

C₂₉H₄₈O (412,71) Ber. C 84,40 H 11,72% Gef. C 84,57 H 11,69%

3 β -(trans-Phenyläthenyl)-5 α -cholestan-3 α -ol (4). Dehydratisierung von **2b** bzw. **3b**. Zu 2,94 g (6,0 mmol) **2b** oder **3b** (oder einem Gemisch von **2b** und **3b**), gelöst in 20 ml abs. Pyridin, wurde 1 ml POCl₃ in 5 ml abs. Pyridin gefügt und 24 Std. bei RT. stehengelassen. Nach Giessen auf Eis wurde mit Petroläther extrahiert, die organische Phase mit 1N HCl und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Petroläther wurden 2,1 g (74,3%) farblose Kristalle, Smp. 147–148° erhalten. Rf 0,7 (Cyclohexan), nur ein Fleck. Nach dem ¹H-NMR.-Spektrum lag ein Gemisch aus 3-Phenyläthynyl-5 α -cholest-2-en und 3-Phenyläthynyl-5 α -cholest-3-en vor. Nahezu identische Resultate (Vergleich von Smp., ¹H-NMR.-Spektrum und DC.) wurden bei Dehydratisierung von 2,94 g (6,0 mmol) **2b** oder **3b** mit 1 ml Methansulfonsäurechlorid unter den für die Umsetzung mit POCl₃/Pyridin beschriebenen Bedingungen (Ausbeute 2,0 g, 70,8%) und nach 10 Min. Kochen von 20,0 g (40,9 mmol) **2a** und **2b** mit 2 ml 70proz. HClO₄ in 200 ml Benzol (Ausbeute 14,1 g, 73,2%) erhalten. – ¹H-NMR.: 7,5–7,1 (m, 5H, arom. H); 6,25–5,95 (nicht aufgelöst, 2/3 H, C=CH); 5,90–5,85 (nicht aufgelöst, 1/3 H, C=CH).

Epoxidierung des Eningemisches, erhalten aus 2b bzw. 3b. 14,0 g (29,7 mmol) Eningemisch, gelöst in 100 ml CHCl_3 , wurden mit 3 Mol-Äquiv. einer 1 N Monoperphthalsäure-Lösung in Äther versetzt, 3 Tage bei RT. stehengelassen und filtriert. Das Filtrat wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung erschöpfend extrahiert, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert: 8,2 g (56,7%) farblose Kristalle, Smp. 136–137°, die laut $^1\text{H-NMR}$. ein Gemisch von 2 α ,3 α -Epoxi-3 β -phenyläthynyl-5 α -cholestan und 3 α ,4 α -Epoxi-3 β -phenyläthynyl-5 α -cholestan darstellten. Rf 0,4 (Benzol). – $^1\text{H-NMR}$.: 7,5–7,0 (*m*, 5H, arom. H); 3,33 (*d*, $J=6$, *ca.* $\frac{2}{3}\text{H}$, Epoxid-H); 2,91 (*s*, *ca.* $\frac{1}{3}\text{H}$, Epoxid-H).

$\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}$ (486,79) Ber. C 86,36 H 10,36% Gef. C 84,54 H 10,34%

LiAlH₄-Reduktion. 1,0 g (2,04 mmol) Epoxidgemisch wurde in 100 ml abs. Äther mit 1 g LiAlH_4 40 Std. gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurde die Ätherphase eingedampft und der Rückstand mit Äthanol digeriert. Es verblieben 0,63 g farblose Kristalle von rohem **4**, die an 100 g Kieselgel (Benzol) chromatographiert wurden. Nach Verwerfen der ersten Fraktionen und Eindampfen der Hauptfraktion wurden nach Kristallisation aus Petroläther 0,45 g (44,9%) farblose Kristalle, Smp. 172–173°, erhalten. – IR.: 3605, 1470, 1450, 1385, 970, 965. – $^1\text{H-NMR}$.: 7,5–7,0 (*m*, 5H, arom. H); 6,55 (*d*, $J=16$, 1H, *trans* HC=CH); 6,13 (*d*, $J=16$, 1H, *trans* HC=CH).

$\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}$ (490,82) Ber. C 85,65 H 11,09% Gef. C 85,80 H 10,98%

4 aus 2b. 0,50 g (1,02 mmol) **2b** wurden mit 0,5 g LiAlH_4 in 100 ml abs. Äther 40 Std. gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Nach Kristallisieren aus Petroläther wurden 0,35 g (67,3%) farblose Kristalle vom Smp. 172–173° erhalten, die nach IR. und $^1\text{H-NMR}$. identisch mit aus dem Epoxidgemisch erhaltenem **4** waren.

$\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}$ (490,82) Ber. C 85,65 H 11,09% Gef. C 85,78 H 11,10%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Fürst, H. H. Kuhn, R. Scoton jr. & Hs. H. Günthard, Helv. 35, 951 (1952).
- [2] J. E. Page, J. chem. Soc. 1955, 2017.
- [3] D. H. R. Barton & A. da S. Campos-Neves, J. chem. Soc. 1956, 3500.
- [4] N. A. Milas & C. P. Priesing, J. Amer. chem. Soc. 80, 2189 (1958).