

## 148. Neue Synthesen von 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholesterin

von Andor Fürst, Ludvik Labler und Werner Meier

Pharmazeutische Forschungsabteilung F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

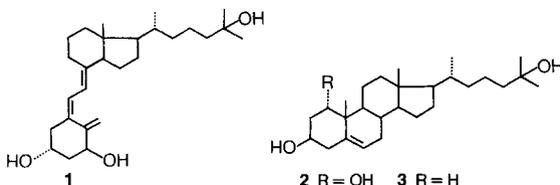
(22. IV. 82)

### New Syntheses of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholesterol

#### Summary

Five convergent syntheses of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholesterol (**2**) essentially achieved by combining 1 $\alpha$ -hydroxylated C<sub>21</sub>- and C<sub>22</sub>-steroids with C<sub>4</sub>- or C<sub>5</sub>-side-chain building blocks, are described. The 1,3-bis(tetrahydropyranyloxy)pregnen-21-ol-*p*-toluenesulfonate (**4**) was used as a C<sub>22</sub>-unit in three approaches involving sulfone **24** as a C<sub>4</sub>-, sulfone **43** and 2-propynyl ether **49** as C<sub>5</sub>-side-chain building blocks. In a further preparation, the 1,3-diacetoxypregnen-21-al **5** and the phosphorane **59**, a C<sub>22</sub>- and a C<sub>5</sub>-unit, respectively, were connected. For the last one, the 1,3-bis(tetrahydropyranyloxy)pregnen-20-one (**6**), a C<sub>21</sub>-unit and the C<sub>5</sub>-phosphorane building block **66** were chosen. Furthermore, new routes for the preparation of the 3-hydroxy-27-norcholestenone (**29**) and of 25-hydroxycholesterol (**3**) are described for which the *p*-toluenesulfonates **21** and **23** served as the steroidal units and the sulfones **24** and **43**, respectively, as the side chain fragments. Finally, the 1,3-diacetoxypregnen-21-al (**5**) and the C<sub>5</sub>-phosphorane unit **60** gave a novel approach to 1 $\alpha$ -hydroxycholesterol (**53**).

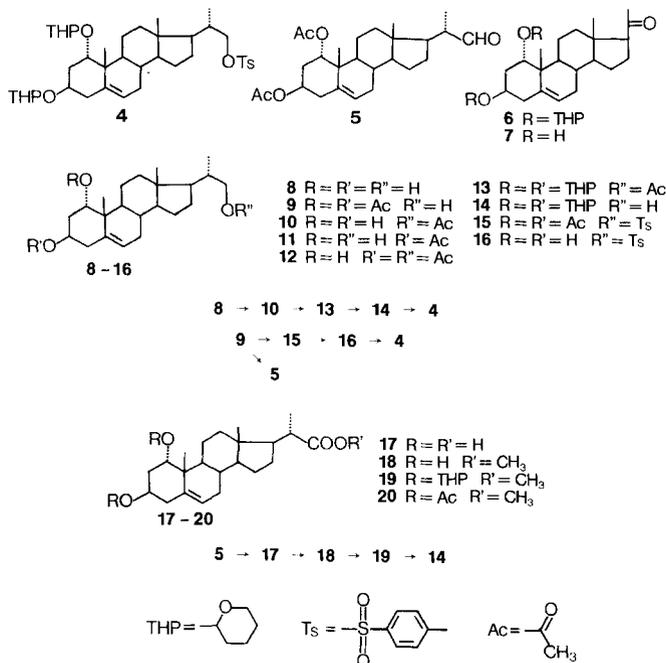
Vor kurzem konnte der vor rund 12 Jahren entdeckte, heute als Hormon betrachtete Vitamin-D<sub>3</sub>-Metabolit 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol (**1**) [1] der Humanmedizin zugeführt werden<sup>1)</sup>. Dies gab Anlass, nach einem ergiebigen Zugang zu der auch unter dem Namen Calcitriol («generic name») bekannten Verbindung zu suchen. Bereits durch die ersten Synthesen wurde gezeigt [2] [3], dass das Calcitriol nach der klassischen Methode der Vitamin-D-Gewinnung [4] aus 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholesterin (**2**) erhältlich ist und letzteres somit ein wichtiges Zwischenprodukt darstellt. Im folgenden berichten wir über Arbeiten, die günstige Herstellungswege für dieses Zwischenprodukt **2** zum Ziele hatten.



<sup>1)</sup> Rocaltrol<sup>®</sup> der Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.

Bei den bis jetzt beschriebenen Synthesen von **2** [2] [3] [5–7] wurde die  $1\alpha$ -Hydroxygruppe in 25-Hydroxycholesterin (**3**) oder einen seiner nahen Vorläufer eingeführt. Während für **3** gute Partialsynthesen aus leicht zugänglichen  $C_{19}$ -,  $C_{21}$ - und  $C_{22}$ -Steroiden bekannt sind [8], befriedigen die zum Einbau der  $1\alpha$ -Hydroxyfunktion gewählten Wege, deren beste über 3 oder 5 Reaktionsstufen in Ausbeuten von 20 bzw. 25% verlaufen [9], weniger. Wir planten, die teure  $1\alpha$ -Hydroxygruppe in einem möglichst frühen Stadium einzuführen und dann die Seitenkette in zielgerichteter Weise anzuknüpfen.

Schema 1



In kürzlich von uns beschriebenen [9]  $1\alpha$ -hydroxylierten  $C_{21}$ - und  $C_{22}$ -Steroiden boten sich Substanzen an, die nach Umwandlung, zum 1,3-Bis(tetrahydropyran-2-yl)pregnen-21-ol (**4**)<sup>2)</sup>, zum 1,3-Diacetoxypregnen-21-al (**5**) bzw. zum 1,3-Bis(tetrahydropyran-2-yl)pregnen-20-on (**6**) (s. *Schema 1*) als *Steroidbausteine* für unser Vorhaben geeignet schienen<sup>3)</sup>. Den Baustein **4** stellten wir sowohl aus dem Triol **8** [9] als auch aus dessen 1,3-Diacetyl-derivat **9** [9] her. Ausgehend vom Triol **8** wurde durch schonende Acetylierung mit Acetanhydrid in Dimethylformamid unter Katalyse mit Metallsalz [10], hier mit Bleidiacetat<sup>4)</sup>, der gewünschte

2) Alle in dieser Arbeit charakterisierten Tetrahydropyran-2-yl-Derivate sind Diastereomergemische, sofern nichts anderes vermerkt ist. Ausserdem werden die Namen von Steroidestern in Anlehnung an die im englischen Sprachraum verwendete Art gebildet: z. B. (Pregnenol)-*p*-toluolsulfonat anstelle von (Pregnenyl)-*p*-toluolsulfonsäureester etc.

3) Verbindung **7** s. weiter unten.

4) Auf dessen Eignung als Veresterungskatalysator hat uns freundlicherweise Herr Dr. U. Kerb, Schering AG, Berlin, aufmerksam gemacht.

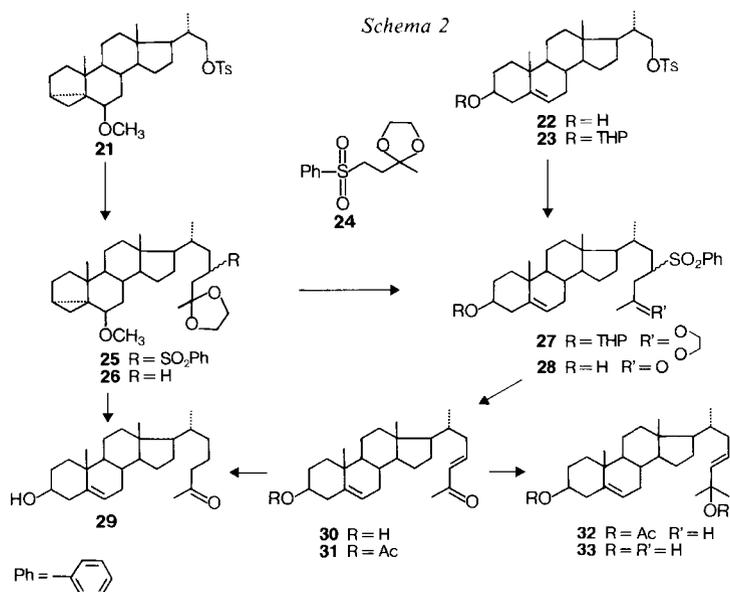
21-Monoester **10** in 57% Ausbeute neben dem 3-Monoester **11** (4,6%), dem 3,21-Diester **12** (20%) und Ausgangsteroid **8** (17%) erhalten. Der 21-Monoester **10** liess sich durch Reaktion mit 3,4-Dihydropyran (DHP) zum Dialkoxyester **13** und anschliessende alkalische Verseifung praktisch quantitativ in den Dialkoxyalkohol **14** überführen, durch dessen Tosylierung der Baustein **4** in 73% Ausbeute isoliert wurde.

Als günstiger erwies sich der Weg ausgehend vom 1,3-Diacetylderivat **9**, gelangen doch die Tosylierung zum (1,3-Diacetoxypregnen-21-ol)-*p*-toluolsulfonat **15**, die mit Lithiumaluminiumhydrid ausgeführte reduktive Acetatspaltung von **15** zum (1,3-Dihydroxypregnen-21-ol)-*p*-toluolsulfonat **16** und die anschliessende Verätherung mit DHP zu **4** praktisch quantitativ.

Der Baustein **5** wurde durch Oxydation des 1,3-Diacetylderivats **9** nach *Pfitzner & Moffatt* [11] in 89% und nach *Corey & Suggs* [12] in 77% Ausbeute erhalten. Beide Methoden bewirkten, wie dies aus der Überführung in die Zielverbindung **2** hervorgeht, keine Epimerisierung an C(20).

Wir haben **5** zusätzlich noch *via* die Produkte **17–19** in den bereits erwähnten Alkohol **14** übergeführt und auch dabei keine Epimerisierung an C(20) beobachtet. Die 1,3-Dihydroxypregnen-21-säure **17** resultierte aus der Behandlung von **5** vorerst mit Silberoxid, dann mit NaOH-Lösung in 68% Ausbeute. Die Veresterung von **17** mit Diazomethan zum Methylester **18**, dessen Reaktion mit DHP zum 1,3-Dialkoxypregnen-21-säure-methylester **19** und die anschliessende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu **14** verliefen praktisch quantitativ. Der Methylester **18** wurde auch als Diacetylderivat **20** charakterisiert<sup>5)</sup>.

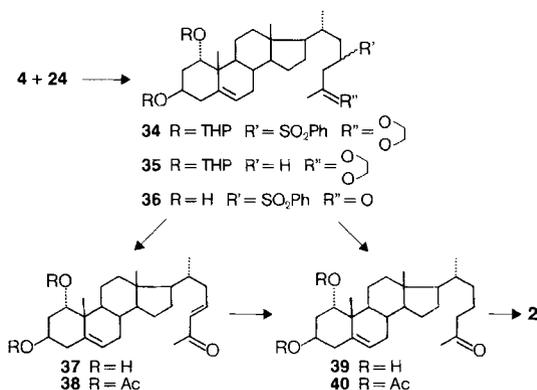
Den Baustein **6** schliesslich gewannen wir aus dem bekannten [14] [9] 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxypregnenon **7** durch Verätherung mit DHP.



<sup>5)</sup> Substrate mit der sterisch gehinderten 1 $\alpha$ -Hydroxygruppe wurden in Anlehnung an [3] unter Katalyse mit 4-Dimethylaminopyridin [13] acetyliert.

Für den Anbau der Seitenkette an das 21-*p*-Toluolsulfonat **4** wählten wir zuerst den *C*<sub>7</sub>-Sulfon-Baustein **24** (s. *Schema 2*), dessen leichte Alkylierbarkeit bekannt war [15] [16]. Seine Eignung auch für Umsetzungen mit 21-*p*-Toluolsulfonaten wurde vorgängig am Modell des 3,5-Cyclosteroids **21** [17] sowie des 3-Tetrahydropyranyloxy-5-ens **23** [18]<sup>6)</sup> abgeklärt. Den *Steroidbaustein 23* stellten wir durch Säurebehandlung von **21** und Einwirkung von DHP auf das dabei gebildete 3-Hydroxy-5-en **22** her. Die Reaktionen von 2,4 Äquiv. des aus Butyllithium und **24** erzeugten Salzes mit den *p*-Toluolsulfonaten **21** und **23** in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Hexamethylphosphorsäure-triamid [15] lieferten die Alkylierungsprodukte **25** bzw. **27** in rund 80% Ausbeute in Form von *ca.* (1:1)-Gemischen der C(23)-Diastereomeren. Aus beiden Produkten konnte je ein an C(23) konfiguratив einheitliches Epimeres kristallin abgetrennt werden, dessen Konfiguration jedoch nicht abgeklärt wurde. Die Gemische **25** und **27** liessen sich auf einfache Weise in das 3-Hydroxy-27-norcholestenon **29** [20] bzw. das 5,23-Dien-3,25-diol-3-acetat **32** [21]<sup>7)</sup> – zwei leicht in 25-Hydroxycholesterin (**3**) überführbare Verbindungen ([23] [24] bzw. [21]) – umwandeln. Die Verbindung **29** resultierte einerseits aus der Reduktion von **25** mit Natriumamalgam zum schwefelfreien Acetal **26** und der anschliessenden sauren Behandlung in rund 75% Ausbeute. Andererseits wurde sie durch säurekatalysierte Umlagerung von **25** zum nicht näher untersuchten  $\beta$ -Sulfonylketon **28**<sup>8)</sup>, Abspaltung von Benzolsulfonsäure mittels Alkali [15][16] zum (23*E*)-Enon **30**<sup>9)</sup><sup>10)</sup> und nachfolgende Hydrierung über Pd/C in Gegenwart von Triäthylamin in rund 80% Ausbeute erhalten. Das Alkylierungsprodukt **27** lieferte das Enon **30** nach Säurehydrolyse zu **28** und Eliminierung der Sulfonsäure ebenfalls in rund 80% Ausbeute. Das Acetoxy-enol **32**<sup>9)</sup> stellten wir durch Umsetzung des aus **30** bereiteten Acetylderivats **31** mit Methyllithium in 75% Ausbeute her und verseiften das Produkt zum bekannten [18] Diol **33**.

Schema 3



6) Verbindung **23** ist auch in [19] erwähnt, jedoch ohne physikalische Daten.

7) Auch unter dem Namen *trans*-Liagosterin-acetat bekannt [22].

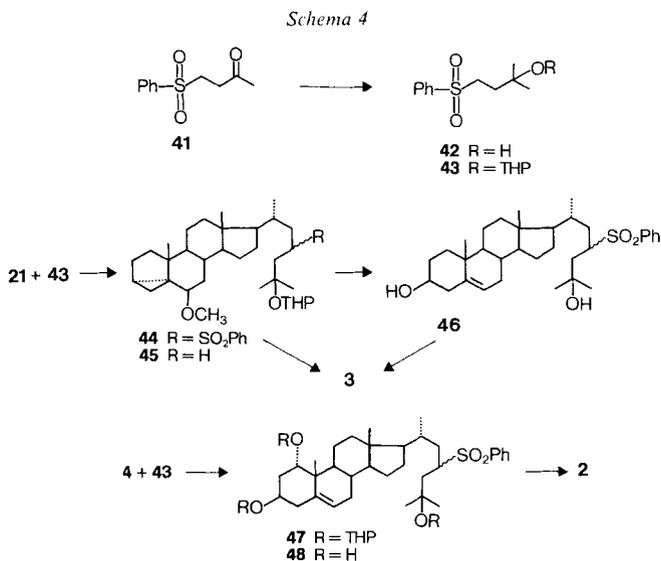
8) Wir nehmen an, dass dieses wie sein Vorläufer ein C(23)-Diastereomeregemisch darstellt.

9) Zum Beweis der (23*E*)-Konfiguration, s. später.

10) Eine Bildung von (*Z*)-Isomerem wurde nicht beobachtet. Die Entstehung des (*E*)-Isomeren bei der Eliminierung entspricht den in [16] beschriebenen Befunden.

Die Erfahrungen aus den vorstehenden Modellversuchen liessen sich ohne Schwierigkeiten auf das 21-*p*-Toluolsulfonat **4** übertragen. Aus seiner Umsetzung mit **24** (s. *Schema 3*) konnte das Alkylierungsprodukt **34**, ebenfalls als *ca.* (1:1)-Gemisch von C(23)-Diastereomeren, in 76% Ausbeute isoliert werden. Die Umwandlungen des Gemisches **34** in das 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-27-norcholestenon **39** gelangen sowohl *via* das schwefelfreie Acetal **35** als auch *via* das hier ebenfalls aus rohem  $\beta$ -Sulfonylketon **36**<sup>8)</sup> hergestellte (23*E*)-Enon **37**<sup>9)</sup><sup>10)</sup> in Ausbeuten von je rund 70%. Aus **39** resultierte durch *Grignard*-Reaktion mit Methylmagnesiumjodid die Zielverbindung **2**. Die aus den Ketonen **37** und **39** gewonnenen Diacetylderivate **38** bzw. **40** dienten der weiteren Charakterisierung<sup>11)</sup>.

Das Vorliegen von an C(23) epimeren Verbindungen in den Alkylierungsprodukten **25**, **27** und **34** zeigt sich eindeutig durch die im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum doppelt auftretenden Signale der Methylgruppe an C(13) und C(20). Das in **34** zusätzlich feststellbare Doppelsignal von H<sub>3</sub>C-C(10) lässt sich auf die Diastereomerie der Tetrahydropyranloxy-Funktion an C(1) zurückführen<sup>12)</sup>. Die den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen **30**, **31** und **38** zugeordnete (23*E*)-Konfiguration ist sowohl durch die aus den <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren für H-C(23) und H-C(24) bestimmte Kopplungskonstante von 16 Hz als auch die in den IR.-Spektren bei 970–985 cm<sup>-1</sup> auftretende Bande belegt. Bemerkenswerterweise manifestiert sich das 23-En-25-on-Chromophor der Ketone **30**, **31** und **37** im IR.-Spektrum in Chloroformlösung (im Falle der Ketone **37** und **38** auch in Kaliumbromid) durch drei Banden (1690–1700, 1670 und 1625 cm<sup>-1</sup>), die sich nach [26]<sup>13)</sup> als Konsequenz von (*s-trans/s-cis*)-Konformerengemischen deuten lassen.



In einer weiteren Versuchsreihe haben wir einen bis jetzt noch nicht beschriebenen *C*<sub>5</sub>-Sulfon-Baustein **43** zum Anbau der Seitenkette verwendet (s. *Schema 4*). Seine Herstellung erfolgte durch Reaktion des Sulfonylketons **41** [15] [16] mit Methyl-

<sup>11)</sup> Eine unabhängige Herstellung von **39** und **40** ist kürzlich in der Patentliteratur [25] beschrieben worden.

<sup>12)</sup> Alle hier untersuchten diastereomeren 1 $\alpha$ -Tetrahydropyranloxy-Derivate zeigen im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum für H<sub>3</sub>C-C(10) ein Doppelsignal.

<sup>13)</sup> Wir danken Frau Dr. M. Grosjean für den interessanten Hinweis.



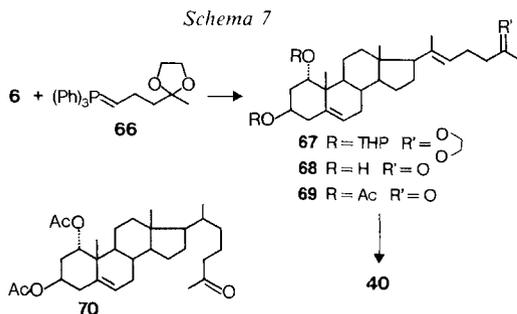


Nach alkalischer Verseifung wurden 70% des Produkts in Form eines aus 22,5 Teilen Triol **63** und 1 Teil seines (*Z*)-Isomeren bestehenden Kristallisats abgetrennt, welches sich über *Raney*-Nickel leicht zu **2** hydrieren liess.

Da wir auch an einer weiteren Synthese [9] [29] von  $1\alpha$ -Hydroxycholesterin (**53**) interessiert waren, setzten wir **5** in Analogie zu oben mit dem aus (3-Methylbutyl)triphenylphosphoniumbromid [32] erzeugten *C*<sub>5</sub>Phosphoran-Baustein **60** um und erhielten in 46% Ausbeute ein Wittig-Produkt **64** mit einem Isomerenverhältnis (22*Z*)/(22*E*) von ca. 2,5:1 laut <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum<sup>23</sup>). Durch alkalische Verseifung resultierte daraus ein Diol-Gemisch **65** der praktisch gleichen Isomerenzusammensetzung<sup>24</sup>), welches in Gegenwart von *Raney*-Nickel zur Zielverbindung **53** hydriert wurde. Auch diese Hydrierung verlief nahezu regioselektiv, liessen sich doch im Rohprodukt nur 1,8% an Verbindung **55** [37] nachweisen<sup>25</sup>).

Zum sterisch unterschiedlichen Verlauf obiger Wittig-Reaktionen sei bemerkt, dass *Salmond et al.* [31] die von ihnen bei der Umsetzung von **61** mit dem Alkoholat von **59** festgestellte, stark bevorzugte Bildung des (22*Z*)-Isomeren mechanistisch gedeutet haben. Schliesslich weisen wir darauf hin, dass auch unter unseren Reaktionsbedingungen keine Epimerisierung an C(20) zu beobachten war.

Die (22*E*)-Konfiguration von **63** (damit auch von **62**) ergibt sich aus der im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum für H-C(22) und H-C(23) bestimmten Kopplungskonstanten von 15 Hz sowie der IR.-Bande bei 973 oder 963 cm<sup>-1</sup>. Die Gegenwart von wenig (*Z*)-Isomeren in **62** und **63** manifestiert sich im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum durch das gegenüber jenem des (*E*)-Isomeren um ca. 0,02 ppm nach tieferem Feld verschobene Signal von H<sub>3</sub>C-C(13). Diese, der Literatur [31] [34] [36] entsprechende Zuordnung diente auch der Analyse der Gemische **64** und **65**. Den <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren von **63** und **65** lassen sich überdies auch die gemäss [35] [38] für (22*E*)- bzw. (22*Z*)-Olefine charakteristischen chemischen Verschiebungen von H<sub>3</sub>C-C(20) entnehmen.



Zur Überführung des 1,3-Bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]pregnen-20-ons **6** in **2** (s. *Schema 7*) lehnten wir uns ebenfalls an ein bekanntes, zur Synthese von 3-Hydroxy-27-norcholestenon **29** benütztes Schema [39] [40], welches als Schlüsselschritt eine Wittig-Reaktion mit dem *C*<sub>5</sub>-Phosphoran-Baustein **66** aufweist. Die Umsetzung von 2 Äquiv. **66** – hier mit Kalium-*t*-butoxid aus (4,4-(Äthylendioxy)pentyl)triphenylphosphoniumbromid [41] bereitet – mit **6** in siedendem Toluol führte in 78% Ausbeute, wie erwartet stereoselektiv [39] [42], zur (20(22)*E*)-Verbindung **67**. Das Produkt wurde durch saure Hydrolyse in das 1,3-Dihydroxydienon **68** und dieses dann

<sup>23</sup>) Wittig-Reaktionen des Phosphorans **60** führten mit dem 1-Desacetoxyderivat von **5** zum (22*E*)-Isomeren [33] und mit dem 3,5-Cyclo-21-aldehyd **61** zu (22*E*/*Z*)-Gemischen [34–36].

<sup>24</sup>) Durch GC. wurde ein Verhältnis (22*Z*)/(22*E*) von 2,8:1 ermittelt.

<sup>25</sup>) Die Herstellung von **55** durch Hydrierung von **53** über Platin in Eisessig ist im *Exper. Teil* beschrieben.

in das Diacetylderivat **69** umgewandelt. Die Hydrierung des letzteren über Platin in Eisessig ergab ein (3,6:1)-Gemisch aus dem gewünschten, leicht in **2** überführbaren Produkt **40** und seinem unnatürlich konfigurierten (20*S*)-Epimeren **70**<sup>26</sup>). Durch eine Umkristallisation liess sich daraus **40** von 95% Reinheit in 66% Ausbeute gewinnen. Aus der Mutterlauge konnte das (20*S*)-Epimere **70**, allerdings nicht ganz frei von **40**, durch präparative DC. abgetrennt werden.

Die den Verbindungen **67–69** zugeordnete (20(22)*E*)-Konfiguration basiert auf den Signallagen von H<sub>3</sub>C–C(13) und H<sub>3</sub>C–C(20) bei 0,53–0,54 bzw. 1,63–1,64 ppm in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren [42] [43] sowie der im Bereich von 960–980 cm<sup>-1</sup> erscheinenden IR.-Bande. Die (20*S*)-Konfiguration in **70** ist in Analogie zur 1-Desoxyreihe [43] durch die Lage des Dubletts von H<sub>3</sub>C–C(20) bei 0,84 ppm gestützt.

Abschliessend sei bemerkt, dass die in dieser Arbeit synthetisierten neuen Verbindungen durch Elementaranalyse und mit wenigen Ausnahmen durch alle geläufigen spektralen Daten (UV-, IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren) charakterisiert wurden (s. *Exper. Teil*). Sie entsprechen in allen Fällen den zugeordneten Strukturen.

Für die Ausführung und Mitarbeit bei der Interpretation analytischer Arbeiten danken wir Frau Dr. M. Grosjean (UV-, IR.), den Herren Dr. K. Noack ([α]<sub>D</sub>), Dr. W. Arnold (<sup>1</sup>H-NMR.), W. Meister (MS.) und Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen). Für geschickte und fleissige experimentelle Mitarbeit danken wir den Herren F. Gantz, H. Frei und H.-J. Krebs.

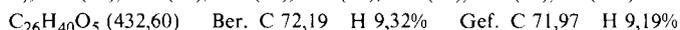
#### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** – Siehe [9] sowie folgende Ergänzungen: DMF = Dimethylformamid, HMPT = Hexamethylphosphorsäure-triamid. Bei <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren für aufgespaltene Signale (*d*, *t*, *m*) angegebene chemische Verschiebungen beziehen sich, wo nichts anderes vermerkt, auf die geometrische Mitte. CI. = chemische Ionisation, Reagenzgas NH<sub>3</sub>, bestimmt mit Massenspektrometer, Typ MM 7070F der Firma Vacuum Generators, Altrin, Cham, England.

**1. Herstellung der Steroidbausteine.** – 1.1. Herstellung von (20*S*)-20-Methyl-1α,3β-bis[*tetrahydropyran-2-yl*oxy]-5-pregnen-21-ol)-*p*-toluolsulfonat (**4**) aus (20*S*)-20-Methyl-5-pregnen-1α,3β,21-triol (**8**). – 1.1.1. Herstellung von (20*S*)-[20-Methyl-5-pregnen-1α,3β,21-triol]-21-acetat (**10**) aus **8**. Eine Lösung von 2,4 g (6,3 mmol) Bleidiacetat-trihydrat in 180 ml DMF wurde mit 24 ml Acetanhydrid und 4,6 g (10,6 mmol) **8** [9] versetzt, dann 24 Std. bei RT. belassen. Das Gemisch wurde in Eis/H<sub>2</sub>O gegossen, dann mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 100 g Kieselgel (Säule in Hexan/Äther 9:1 bereitet) mit Hexan/Äther 1:1 ergab 1,14 g (20%) 3,21-Diester **12**, mit Äther vorerst 0,24 g (4,6%) 3-Ester **11**, dann 2,94 g (57%) 21-Ester **10** und mit Essigester 0,79 g (17%) **8**. Diese Fraktionen waren kristallin und gemäss DC. (Essigester) praktisch einheitlich. Analytische Probe von **10** aus Methanol/H<sub>2</sub>O, Smp. 120–121°, [α]<sub>D</sub> = –47,8° (*c* = 0,5). – IR.: 3440*m*, 2948*m*, 2906*m*, 1741*s*, 1469*w*, 1438*w*, 1391*m*, 1375*m*, 1246*s*, 1050*m*, 1024*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,71 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 1,02 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,05 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,06 (*s*, CH<sub>3</sub>COO); 3,63–4,25 (*m*, H–C(1), H–C(3) und 2 H–C(21)); *ca.* 5,6 (*m*, H–C(6)). <sup>1</sup>H-NMR. (D<sub>6</sub>-DMSO, 100 MHz): 4,24 und 4,31 (2 *d*, *J* = 4,5 und 5, 2 sek. HO). – MS.: 390 (13, *M*<sup>+</sup>), 372 (100), 354 (27), 159 (54), 105 (57), 43 (95).



Umkristallisation der obigen 1,14 g aus Äther/Hexan ergab die analytische Probe von (20*S*)-[20-Methyl-5-pregnen-1α,3β,21-triol]-3,21-diacetat (**12**); Smp. 148–149°, [α]<sub>D</sub> = –50,4° (*c* = 0,5). – IR.: 3480*m*, 2960*m*, 2920*m*, 2890*w*, 2880*w*, 1744*s*, 1710*s*, 1393*m*, 1375*m*, 1272*s*, 1245*s*, 1045*m*, 1025*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,71 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); *ca.* 1,0 (*d*, 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,04 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,02 und 2,05 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>COO); 3,6–4,2 (*m*, H–C(1) und 2 H–C(21)); *ca.* 5,0 (*m*, H–C(3)); 5,6 (*m*, H–C(6)). – MS.: 414 (0,1), 372 (51), 354 (28), 312 (11), 253 (11), 211 (17), 159 (38), 145 (40), 43 (100).



<sup>26</sup>) Mit Platinkatalysatoren ausgeführte Hydrierungen des 1-Desacetoxyderivats von **69** lieferten in Dioxan/Eisessig 50:1 90% (20*R*)-Epimeres [39] [40] und in Äthanol ein vorwiegend aus diesem bestehendes Gemisch [43]. Bei einer Nacharbeitung von [39] führte unser Platinkatalysator zu einem Produkt der Zusammensetzung (20*R*)/(20*S*) = 3:1<sup>19</sup>).

Umkristallisation der obigen 0,24 g aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$  ergab die analytische Probe von (20*S*)-(20-Methyl-5-pregnen-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,21-triol)-3-acetat (**11**); Smp. 202–203°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58,1^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 3480 *m*, 2985 *m*, 2940 *m*, 1731 *s*, 1713 *s*, 1672 *w*, 1375 *m*, 1275 *s*, 1045 *m*. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz): 0,69 (*s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 1,03 (*s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(10)$ ); 1,05 (*d*,  $J=6$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(20)$ ); 1,83 (*s*, 2 HO); 2,02 (*s*,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 3,35 und 3,62 (*AB*-Teil von *ABX*-Teilspektrum,  $J(\text{AB})=10,5$ ,  $J(\text{AX})=6,5$ ,  $J(\text{BX})=3,2$ , 2 H-C(21)); 3,85 (*m*, H-C(1)); *ca.* 5,0 (*m*, H-C(3)); 5,8 (*m*, H-C(6)). – MS.: 330 (100), 312 (45), 271 (28), 253 (25), 211 (28), 158 (75), 145 (70), 95 (65), 43 (98).

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$  (390,56) Ber. C 73,81 H 9,81% Gef. C 73,59 H 9,99%

1.1.2. Herstellung von (20*S*)-(20-Methyl-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-5-pregnen-21-ol)-acetat (**13**) aus **10**. Aus einer Lösung von 2,7 g (6,9 mmol) **10** in 180 ml Benzol wurden i. V. *ca.* 60 ml abgedampft. Der Rückstand wurde mit 4,2 ml DHP und 30 mg *p*-TsOH versetzt und dann 2 Std. bei RT. belassen. Nach Verdünnen mit Äther wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet: 3,9 g (100%) laut DC. (Äther) einheitliches **13** als Öl,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,2^\circ$  ( $c=0,5$ ). Beim Rühren von 0,637 g in 3 ml Methanol und einer Spur Pyridin bei RT. fielen 0,316 g Kristalle vom Smp. 130–146° aus. Umkristallisation aus 1,5 ml Methanol und einer Spur Pyridin ergab 0,163 g vom Smp. 155–161° (sintert ab 150°),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +31,4^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 2950 *s*, 2872 *m*, 2850 *m*, 1739 *s*, 1673 *w*, 1470 *w*, 1441 *w*, 1377 *w*, 1367 *w*, 1244 *m*, 1234 *m*, 1133 *m*, 1114 *m*, 1055 *m*, 1028 *s*, 979 *m*, 869 *m*. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz): 0,70 (*s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 0,98 und 1,02 (2 *s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(10)$  von Diastereoisomeren); 1,01 (*d*,  $J=6$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(20)$ ); 2,35 (*s*,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); *ca.* 3,3–4,15 (*m*, 2 H-C(21), H-C(1), H-C(3) und 2mal 2 H-C(6')); *ca.* 4,7 (*m*, 2mal H-C(2')); 5,5 (*m*, H-C(6)). – MS.: 558 (0,1, *M*<sup>+</sup>), 474 (1), 372 (12), 356 (7), 85 (100), 55 (17), 43 (19).

$\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_6$  (558,80) Ber. C 73,08 H 9,74% Gef. C 73,01 H 9,93%

1.1.3. Herstellung von (20*S*)-20-Methyl-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-5-pregnen-21-ol (**14**) aus **13**. Eine Lösung von 4,3 g (7,7 mmol) **13** (als Öl aus 1.1.2) in 30 ml Methanol wurde mit 16 ml 10proz. methanolischer KOH-Lösung versetzt und 16 Std. bei RT. gerührt. Einengen i. V., Verdünnen mit  $\text{H}_2\text{O}$ , Extraktion mit Benzol und übliche Aufarbeitung ergaben 3,7 g (95%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **14**, identisch mit dem Produkt aus 1.4.5.

1.1.4. Herstellung von **4** aus **14**. Eine Lösung von 5,45 g (10,5 mmol) **14** in 7 ml Pyridin wurde bei 0° innert 10 Min. mit 2,61 g (13,5 mmol) frisch destilliertem *p*-Toluolsulfonylchlorid in 4,5 ml Pyridin versetzt und 3 Std. bei 0° belassen. Das Gemisch wurde auf Eis/ $\text{H}_2\text{O}$  gegossen, mit Äther extrahiert und der Extrakt wie üblich aufgearbeitet. Der laut DC. (Hexan/Äther 4:1) noch etwas in **14** aufweisende Rückstand ergab durch Säulenchromatographie an 110 g Kieselgel (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,4% Pyridin) mit Hexan/Äther 9:1, dann 4:1 4,91 g (68,2%) **4** als farbloses Harz,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,6^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 2950 *s*, 2880 *m*, 1600 *w*, 1498 *w*, 1469 *w*, 1465 *w*, 1366 *m*, 1190 *m*, 1180 *s*, 1134 *m*, 1117 *m*, 1080 *m*, 1060 *m*, 1031 *s*, 979 *m*, 960 *m*, 817 *m*, 669 *m*. –  $^1\text{H-NMR}$ . (100 MHz): 0,66 (*s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 0,96 und 1,01 (2 *s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(10)$  von Diastereoisomeren); 0,99 (*d*,  $J=6$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(20)$ ); 2,45 (*s*,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ); *ca.* 3,3–4,1 (*m*, 2 H-C(21), 2mal 2 H-C(6'), H-C(1) und H-C(3)); 4,7 (*m*, 2mal H-C(2')); *ca.* 5,5 (*m*, H-C(6)); 7,2–7,85 (*m*,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ). – MS.: 502 (25), 484 (100), 466 (26), 330 (28), 312 (27).

$\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{S}$  (670,94) Ber. C 69,82 H 8,71 S 4,78% Gef. C 70,10 H 8,81 S 4,68%

1.2. Herstellung von **4** aus (20*S*)-(20-Methyl-5-pregnen-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,21-triol)-1,3-diacetat (**9**). – 1.2.1. Herstellung von (20*S*)-(20-Methyl-5-pregnen-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,21-triol)-1,3-diacetat-21-*p*-toluolsulfonat (**15**) aus **9**. Zu 50 g (115 mmol) **9** [9] in 253 ml Pyridin/Triäthylamin 10:1 wurde bei 2° innert *ca.* 10 Min. eine eiskalte Lösung von 22,3 g (115 mmol) frisch destilliertem *p*-Toluolsulfonylchlorid in 115 ml Pyridin getropft, dann 4 Std. bei 2° belassen und danach in eine gerührte Mischung aus 1,1 kg Eis und *ca.* 500 ml 25proz. Salzsäure gegossen. Die pH 4 anzeigende Emulsion wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie des in 15 ml Benzol gelösten Rückstandes an 500 g Kieselgel (Säule in Hexan/Äther 4:1 bereitet) mit Hexan/Äther 1:1 ergab 64,7 g (95,4%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **15**, Smp. 165–167°. Analytische Probe aus Äther, Smp. 168–170°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,8^\circ$  ( $c=1$ ). – IR.: 2966 *m*, 2900 *m*, 1732 *s*, 1599 *w*, 1494 *w*, 1461 *w*, 1446 *w*, 1436 *w*, 1370 *m*, 1335 *m*, 1247 *s*, 1236 *s*, 1187 *m*, 1170 *s*, 1040 *m*, 1026 *m*, 939 *s*, 774 *m*, 685 *m*. –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz): 0,63 (*s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(13)$ ); 0,96 (*d*,  $J=6$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(20)$ ); 1,06 (*s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(10)$ ); 2,00 und 2,03 (2 *s*, 2  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 2,44 (*s*,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ); *ca.* 3,8 (*m*, 2 H-C(21)); 4,6–5,1 (2 *m*, H-C(1) und H-C(3)); 5,0 (*m*, H-C(6)); 7,2–7,8 (*m*,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ). – MS.: 466 (1), 371 (1), 354 (1), 294 (86), 279 (20), 211 (41), 172 (28), 118 (100), 91 (50), 43 (49).

$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{S}$  (586,78) Ber. C 67,55 H 7,90 S 5,46% Gef. C 67,32 H 7,81 S 5,38%

1.2.2. *Herstellung von (20S)-(20-Methyl-5-pregnen-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,21-triol)-21-p-toluolsulfonat (16) aus 15.* Zu einer Suspension von 10,84 g (280 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 800 ml THF wurden bei –20° innert 30 Min. unter Ar 26,5 g (46 mmol) **15** in 450 ml THF getropft. Nach 1,5 Std. Rühren bei –20° wurden bei dieser Temp. 1,2 l THF/Essigester 1:1 zusetropft, danach wurde in 800 ml eiskalte 2M Kaliumnatriumtartrat-Lösung gegossen, THF i. V. bei 40° weitgehend entfernt und das Produkt mit Äther extrahiert. Übliche Aufarbeitung lieferte 22 g (96%) festes, laut DC. (Essigester) einheitliches **16**. Analytische Probe aus Methanol/H<sub>2</sub>O, Smp. 107–110° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –25,2° (*c* = 1,0, CH<sub>3</sub>OH). – IR.: 3432*m*, 2950*m*, 2910*m*, 1600*w*, 1499*w*, 1470*w*, 1363*m*, 1190*m*, 1176*s*, 1100*m*, 1050*m*, 959*m*, 850*m*, 834*m*, 814*m*, 669*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,64 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,97 (*d*, 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,00 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,44 (*s*, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); *ca.* 3,9 (*m*, H–C(1), H–C(3) und 2 H–C(21)); *ca.* 5,6 (*m*, H–C(6)); 7,6–7,9 (*m*, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). – MS.: 502 (0,1, M<sup>+</sup>), 484 (2), 466 (9), 330 (20), 312 (26), 294 (21), 279 (15), 229 (22), 211 (41), 172 (51), 107 (51), 91 (100), 79 (34), 41 (32).

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>S (502,71) Ber. C 69,29 H 8,42 S 6,35% Gef. C 68,89 H 8,45 S 6,15%

1.2.3. *Herstellung von 4 aus 16.* Eine Lösung von 8,56 g (17 mmol) **16** in 430 ml Toluol wurde i. V. bei 30° auf *ca.* 280 ml konzentriert, mit 75 mg *p*-TsOH, dann 10 ml DHP versetzt, und 45 Min. bei RT. belassen. Waschen mit wenig ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und übliche Aufarbeitung unter Zusatz von 4,5 ml Triäthylamin vor dem Eindampfen ergaben 10,9 g (95,6%) **4** als farbloses, gemäss DC. einheitliches, mit dem Produkt aus 1.1.4 identisches Harz. Bei einem gleich ausgeführten Ansatz mit 6,4 g (12,7 mmol) **16** wurde das Harz an 250 g Kieselgel gemäss 1.1.4 chromatographiert, wobei 6,49 g (76%) **4** neben mit Äther eluierbaren Hydrolyseprodukten resultierten.

1.3. *Herstellung von (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Diacetoxy-20-methyl-5-pregnen-21-ol (= (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Diacetoxy-5-pregnen-20-carbaldehyd; 5) aus 9.* – 1.3.1. *Durch Oxydation nach Pfizner & Moffatt [11].* Zu 0,8 g (1,84 mmol) **9** [9] in 10 ml Benzol/DMSO 1:1 wurden 0,24 ml Pyridin, 0,12 ml Trifluoressigsäure und 1,85 g Dicyclohexylcarbodiimid gefügt. Dann wurde 23 Std. bei RT. belassen. Nach Verdünnen mit 100 ml Äther wurde eine Lösung von 0,5 g wasserfreier Oxalsäure in 5 ml Äther zusetropft, die Suspension nach 45 Min. Rühren genutscht, dann das Filtrat mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 25 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1) ergab 0,713 g (89,2%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **5** als farbloses Harz, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –37° (*c* = 0,5). – IR.: 2964*m*, 2898*m*, 2742*w*, 1741*s*, 1720*s*, 1467*w*, 1440*w*, 1375*m*, 1240*s*, 1040*m*, 1029*m*, 969*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,73 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 1,09 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,11 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 2,02 und 2,05 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>COO); *ca.* 4,7–5,2 (*m*, H–C(1) und H–C(3)); 5,55 (*m*, H–C(6)); 8,52 (*d*, *J* = 3, CHO). – MS.: 310 (26), 295 (8), 237 (8), 211 (9), 118 (100), 43 (45).

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> (430,59) Ber. C 72,53 H 8,90% Gef. C 72,43 H 8,90%

Das Harz kristallisierte beim Aufbewahren bei 0° durch und ergab aus Hexan Kristalle vom Smp. 111–113°.

1.3.2. *Durch Oxydation nach Corey & Suggs [12].* Eine Lösung von 13,7 g (36,1 mmol) **9** [9] in 68 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde zusammen mit 10,3 g (47,8 mmol) Pyridinium-chlorchromat 105 Min. bei RT. gerührt, dann mit 350 ml Äther verdünnt und über eine in Äther bereitete Säule von 114 g Florisil filtriert. Nachwaschen mit Äther, Eindampfen i. V. und Säulenchromatographie an 500 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1) lieferten 10,5 g (77%) festes, laut DC. einheitliches **5**, identisch mit dem Produkt aus 1.3.1.

1.4. *Überführung von 5 in (20S)-20-Methyl-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-5-pregnen-21-ol (14).* – 1.4.1. *Herstellung von (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-20-methyl-5-pregnen-21-säure (= (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-5-pregnen-20-carbonsäure; 17) aus 5.* Zu 2,04 g (4,7 mmol) **5** in einer Lösung von 57 ml Ätbanol mit 1,2 g AgNO<sub>3</sub> wurde innert 5 Min. ein Gemisch von 38 ml Ätbanol und 3,4 ml 5*N* NaOH getropft, dann 20 Std. gerührt. Die Suspension wurde genutscht, das Filtrat i. V. eingedampft und sein Rückstand in 150 ml 1*N* NaOH 16 Std. bei RT. belassen. Ansäuern mit 2*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Lösen des abgesaugten Produkts in 30 ml Methanol und Zufügen von 15 ml H<sub>2</sub>O lieferten 1,167 g (68%) **17** als Monohydrat, Smp. 268–270° (Zers., ab 250° Braunfärbung), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –41° (*c* = 0,5, CH<sub>3</sub>OH). – IR. (2-Propanol): 1715*s*. – IR. (2-Propanol/Piperidin): 2400–2800*m*, 1643*m*, 1573*m*, 1054*m*, 867*s*. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 0,64 und 0,90 (2 *s*, H<sub>3</sub>C–C(13) und H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,10 (*d*, *J* = 6,5, H<sub>3</sub>C–C(20)); *ca.* 3,3 (*m*, H–C(3)); 3,6 (*m*, H–C(1)); 4,3 (*m*, HO und COOH); 5,3 (*m*, H–C(6)). – MS.: 362 (8, M<sup>+</sup>), 344 (100), 326 (77), 311 (35), 211 (44), 159 (72), 121 (68), 107 (75), 105 (78).

C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (380,52) Ber. C 69,44 H 9,54 H<sub>2</sub>O 4,73% Gef. C 69,61 H 9,68 H<sub>2</sub>O 5,00%

1.4.2. *Herstellung von (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-20-methyl-5-pregnen-21-säure-methylester (= (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-5-pregnen-20-carbonsäure-methylester; **18**) aus **17**.* Zu 1 g (2,63 mmol) **17** in 50 ml Methanol wurde ätherische CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung gegeben, dann 30 Min. bei RT. belassen und Eisessig zugefügt. Eindampfen i. V. und Umkristallisation des gemäss DC. (Essigester) einheitlichen Rückstandes aus konz. methanolischer Lösung ergaben 0,79 g (70%) **18** als Methanoladdukt, Smp. 144–146°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –56,2° (*c* = 0,5). – IR.: 3352*m*, 2952*m*, 2832*w*, 1734*s*, 1461*m*, 1425*w*, 1374*w*, 1340*w*, 1251*w*, 1186*m*, 1166*m*, 1053*m*, 1031*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 0,65 und 0,90 (2 *s*, H<sub>3</sub>C–C(13) und H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,03 (*d*, *J* = 6,5, H<sub>3</sub>C–C(20)); *ca.* 3,4–3,7 (*m*, H–C(1) und H–C(3)); 3,56 (*s*, COOCH<sub>3</sub>); 3,18 und 4,04 (*d* und *qa*, *J* = 5, CH<sub>3</sub>OH); 4,26 und 4,35 (2 *d*, 2 sek. HO); 5,3 (*m*, H–C(6)). – MS.: 376 (12, M<sup>+</sup>), 358 (100), 340 (20), 325 (15), 289 (15), 281 (14), 211 (18), 159 (45), 121 (60), 105 (65), 91 (68), 55 (58).

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>OH (408,58) Ber. C 70,55 H 9,87% Gef. C 70,79 H 10,06%

1.4.3. *Herstellung von (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Diacetoxy-20-methyl-5-pregnen-21-säure-methylester (= (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Diacetoxy-5-pregnen-20-carbonsäure-methylester; **20**) aus **18**.* Eine Lösung von 101 mg (0,24 mmol) **18** in 4 ml Pyridin/Acetanhydrid 1:1 wurde zusammen mit 5 mg 4-Dimethylamino-pyridin 48 Std. bei RT. belassen, dann auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Waschen des Extraktes mit 2*N* HCl, H<sub>2</sub>O, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und übliche Aufarbeitung ergaben 113 mg (100%) laut DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches **20**. Analytische Probe aus Äther/Methanol, Smp. 123–124°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –34,4° (*c* = 0,25). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2964*m*, 2878*m*, 1736*s*, 1461*m*, 1437*m*, 1373*s*, 1257*s*, 1169*m*, 1028*m*, 971*w*.

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> (460,61) Ber. C 70,40 H 8,75% Gef. C 70,15 H 8,74%

1.4.4. *Herstellung von (20S)-20-Methyl-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-5-pregnen-21-säure-methylester (= (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-5-pregnen-20-carbonsäure-methylester; **19**) aus **18**.* Verätherung von 0,875 g (2,14 mmol) **18** in Analogie zu 1.1.2 ergab 1,2 g (95%) **19** als farbloses, laut DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches Harz, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –12,4° (*c* = 0,5). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2960*s*, 2880*w*, 2860*m*, 1730*m*, 1670*w*, 1461*s*, 1437*s*, 1381*m*, 1356*m*, 1166*m*, 1135*m*, 1116*m*, 1079*m*, 1056*m*, 1027*s*, 987*m*, 869*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,68 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,87, 0,98 und 1,01 (3 *s*, H<sub>3</sub>C–C(10) von Diast.); 1,18 (*d*, *J* = 6,5, H<sub>3</sub>C–C(20)); *ca.* 3,4–4,1 (*m*, H–C(1), H–C(3) und 2mal H–C(6')); 3,62 (*s*, COOCH<sub>3</sub>); *ca.* 4,7 (*m*, 2mal H–C(2')); 5,45 (*m*, H–C(6)). – MS.: 544 (0,1, M<sup>+</sup>), 460 (1), 376 (5), 358 (46), 340 (11), 159 (16), 85 (100), 55 (39).

C<sub>33</sub>H<sub>52</sub>O<sub>6</sub> (544,47) Ber. C 72,76 H 9,62% Gef. C 72,59 H 9,40%

1.4.5. *Herstellung von **14** aus **19**.* Zu 0,25 g (6,6 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 10 ml THF wurden innert 10 Min. bei RT. 1,09 g (2 mmol) **19** in 7 ml THF getropft. Dann wurde 1 Std. gerührt. Nach Zutropfen von 2 ml Essigester, dann 10 ml THF/H<sub>2</sub>O 9:1 und letztlich 30 ml 0,5*N* NaOH wurde i. V. etwas eingengt. Extraktion mit Äther und übliche Aufarbeitung ergaben 1,02 g (99%) **14** als festes, jedoch nicht umkristallisierbares und laut DC. (s. 1.1.3) einheitliches Material, Smp. 50–67°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –5,3° (*c* = 1). – IR.: 3480*w*, 2950*s*, 2880*m*, 1469*w*, 1443*w*, 1382*w*, 1200*m*, 1135*m*, 1116*m*, 1080*m*, 1059*m*, 1030*s*, 987*m*, 870*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,69 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,98 und 1,00 (2 *s*, H<sub>3</sub>C–C(10) von Diast.); 1,03 (*d*, 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20)); 3,25–4,0 (*m*, H–C(1), H–C(3) und 2mal 2 H–C(6')); 4,7 (2mal H–C(2')); 5,4 (*m*, H–C(6)). – MS.: 516 (0,1, M<sup>+</sup>), 432 (1), 348 (3), 330 (35), 312 (12), 85 (100), 55 (42).

C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub> (516,76) Ber. C 74,38 H 10,14% Gef. C 74,13 H 10,21%

1.5. *Herstellung von 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-5-pregnen-20-on (**6**) aus 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-5-pregnen-20-on (**7**).* Eine Suspension von 4,27 g (12,8 mmol) **7** [9] in 500 ml Benzol wurde i. V. auf *ca.* 200 ml konzentriert, mit 50 mg *p*-TsOH und 7,5 ml DHP versetzt und dann 3 Std. bei RT. belassen. Weiterverarbeitung gemäss 1.1.2 und Säulenchromatographie an 150 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1 und 3:2) lieferten 6,2 g (96%) **6** als farbloses Harz, laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitlich, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +68,4° (*c* = 0,5). – IR.: 2956*s*, 1707*m*, 1455*w*, 1444*w*, 1386*w*, 1359*m*, 1201*m*, 1135*m*, 1116*m*, 1080*m*, 1060*m*, 1033*w*, 985*m*, 870*m*. – MS.: 416 (0,5), 332 (5), 314 (42), 296 (11), 281 (8), 159 (14), 85 (100), 55 (94), 43 (73).

C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> (500,72) Ber. C 74,36 H 9,66% Gef. C 74,16 H 9,98%

1.6. *Herstellung von (20S)-(20-Methyl-3 $\beta$ -[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-5-pregnen-21-ol)-*p*-toluolsulfonat (**23**) aus (20S)-(6 $\beta$ -Methoxy-20-methyl-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -pregnan-21-ol)-*p*-toluolsulfonat (**21**).* – 1.6.1. *Herstellung von (20S)-(20-Methyl-5-pregnen-3 $\beta$ ,21-diol)-21-*p*-toluolsulfonat (**22**) aus **21**.* Eine Lösung von 5 g (10 mmol) **21** [17]<sup>27)</sup> in 110 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 8:3 wurde mit 0,1 g *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O versetzt und 40 Min. bei

<sup>27)</sup> Wir danken Herrn Dr. H. P. Wagner für die Überlassung dieses Präparates.

80° erwärmt. Abkühlen auf RT., dann Nutschen ergaben 3,6 g (74%) laut DC. (Cyclohexan/Essigester 7:3) einheitliches **22**, Smp. 142–143°. Weitere 1g (20,5%) resultierten aus der eingengten Mutterlauge durch Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Säulenchromatographie des Extraktückstandes an 60 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1 und 1:1). Analytische Probe aus Essigester, Smp. 143–143,5°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –40,8° (*c* = 0,5). – IR.: 3422*m*, 2942*s*, 2906*m*, 2870*m*, 1597*w*, 1497*w*; 1468*w*, 1355*s*, 1189*s*, 1176*s*, 1098*m*, 1052*m*, 854*m*, 813*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,66 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,99 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,00 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,45 (*s*, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); *ca.* 3,3–3,6 (*m*, H–C(3)); *ca.* 3,92 (*m*, 2 H–C(21)); 5,3 (*m*, H–C(6)); 7,2–7,8 (*m*, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). – MS.: 486 (2, M<sup>+</sup>), 468 (7), 314 (42), 296 (26), 281 (52), 271 (18), 253 (16), 229 (22), 213 (40), 172 (35), 145 (45), 107 (58), 91 (100), 79 (44), 55 (40), 41 (41).

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>S (486,71) Ber. C 71,57 H 8,70 S 6,59% Gef. C 71,32 H 8,87 S 6,25%

1.6.2. *Herstellung von 23 aus 22*. Eine Suspension von 2,54 g (5,2 mmol) **22** in 120 ml Benzol wurde zusammen mit 30 mg *p*-TsOH und 4,2 ml DHP 2 Std. bei RT. belassen, dann gemäss 1.1.2 weiterverarbeitet. Das laut DC. (Cyclohexan/Essigester 1:1) einheitliche Rohprodukt lieferte aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Äther umkristallisiert 2,57 g (81,4%) **23**, Smp. 149–149,5°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –38,6° (*c* = 0,5) ([18]: Smp. 143–145°)<sup>28</sup>. – IR.: 2948*s*, 2874*m*, 1597*w*, 1496*m*, 1467*m*, 1440*m*, 1362*s*, 1334*m*, 1190*s*, 1179*s*, 1134*m*, 1078*m*, 1032*s*, 970*s*, 835*s*, 813*s*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): Signale wie in [18]. – MS.: 486 (8), 468 (13), 401 (4), 314 (32), 299 (21), 281 (40), 213 (31), 145 (35), 107 (43), 91 (100), 84 (11), 55 (44), 41 (36).

C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>S (570,83) Ber. C 71,54 H 8,83 S 5,62% Gef. C 71,38 H 8,96 S 5,34%

## 2. Synthesen mit dem C<sub>4</sub>-Sulfon-Baustein **24**. – 2.1. *Synthese von 3β-Hydroxy-27-nor-5-cholesten-25-on*

(**29**). – 2.1.1. *Herstellung von (23RS)-25,25-Äthylendioxy-6β-methoxy-23-phenylsulfonyl-27-nor-3β,5-cyclo-5α-cholestan (25) aus 21 und 24*. Eine Lösung von 11,59 g (45 mmol) 2-Methyl-2-[2-(phenylsulfonyl)äthyl]-1,3-dioxolan (**24**)<sup>29</sup> in 150 ml THF wurde bei –70° mit 20,8 ml 2*M* Butyllithium (41,6 mmol) in Hexan versetzt, dann unter Ar 10 Min. bei –70° und 90 Min. bei 0° gerührt. Zur Suspension wurden bei 0° 9,45 g (18,8 mmol) **21** [17] und 19 ml HMPT gefügt, dann wurde 4 Std. bei 0° unter Ar gerührt und in 150 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung/150 g Eis gegossen. Extraktion mit Äther, übliche Aufarbeitung und Säulenchromatographie an 500 g Kieselgel (Hexan/Äther 7:3) ergaben 8,79 g (79,6%) festes, laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **25**. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz): 0,62 und 0,67 (2 *s ca.* gleicher Intensität, H<sub>3</sub>C–C(13) von 1. und 2. Diast.); 0,84 und 0,88 (2 *d*, H<sub>3</sub>C–C(20) vom 1. und 2. Diastereoisomeren).

Umkristallisation aus Äther führte zu einem einheitlichen Diast., Smp. 169–170°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +38,8° (*c* = 0,5). – IR.: 2950*m*, 2862*m*, 2848*m*, 1472*w*, 1444*w*, 1380*w*, 1299*s*, 1194*m*, 1132*m*, 1095*m*, 1085*w*, 858*w*, 740*m*, 692*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,62 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,88 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,01 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,25 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(25)); 2,58 und 2,85 (2 *d*, vermutlich 2 H–C(24)); 2,76 (*t*, *J* ≈ 3, H–C(6)); 3,25–3,55 (*m*, H–C(23)); 3,31 (*s*, CH<sub>3</sub>O); 3,8 (*m*, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 7,5–7,95 (*m*, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS.: 584 (0,1, M<sup>+</sup>), 552 (0,5), 410 (10), 395 (12), 366 (3), 161 (16), 145 (15), 87 (100), 78 (28), 43 (22).

C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>S (584,85) Ber. C 71,88 H 8,96 S 5,48% Gef. C 71,87 H 9,10 S 5,42%

2.1.2. *Herstellung von (23RS)-25,25-Äthylendioxy-23-phenylsulfonyl-3β-(tetrahydropyran-2-yl)oxy-27-nor-5-cholesten (27) aus 23 und 24*. In Analogie zu 2.1.1 wurden 2,266 g (8,84 mmol) **24** mit 2,1 g (3,68 mmol) **23** alkyliert. Säulenchromatographie an 90 g Kieselgel (Hexan/Äther 7:3) lieferte 1,94 g (81%) **27** als Harz, laut DC. (Cyclohexan/Essigester 7:3) einheitlich. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,61 und 0,65 (2 *s ca.* gleicher Intensität, H<sub>3</sub>C–C(13) von C(23)-Diast.); 0,80 und 0,91 (2 *d*, H<sub>3</sub>C–C(20) von C(23)-Diastereoisomeren).

Eine Probe von 0,39 g Harz ergab nach 2maliger Umkristallisation aus Äther/Hexan 70 mg vom Smp. 158–159°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +2,4° (*c* = 0,5). – IR.: 2950*m*, 1588*w*, 1440*w*, 1375*w*, 1305*m*, 1250*w*, 1210*w*, 1190*w*, 1149*m*, 1081*m*, 1059*m*, 1032*m*, 735*w*, 680*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz): 0,65 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,81 (*d*, *J* ≈ 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,00 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,27 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(25)); 2,44 und 2,6 (2 *d*, vermutlich 2 H–C(24)); 3,2 und *ca.* 3,55 (2 *m*, H–C(23) und 2 H–C(6')); 3,85 (*m*, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,7 (*m*, H–C(2')); 5,4 (*m*, H–C(6)); 7,4–7,9 (*m*, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>30</sup>. – MS.: 552 (0,5), 413 (35), 395 (5), 283 (6), 87 (100), 85 (34), 55 (61).

C<sub>39</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>S (654,95) Ber. C 71,52 H 8,93 S 4,90% Gef. C 71,25 H 8,54 S 4,77%

<sup>28</sup>) Kürzlich wurde für **23** ein Smp. von 185–187° angegeben [44].

<sup>29</sup>) Smp. des gemäss [15] bereiteten Produkts 43–43,5° ([15]: Smp. 40°; [16]: Smp. 33–34°).

<sup>30</sup>) Das Produkt ist an C(23) sterisch einheitlich; ob auch an C(2') bleibt fraglich.

2.1.3. *Herstellung von 25,25-Äthylendioxy-6 $\beta$ -methoxy-27-nor-3 $\beta$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -cholestan (26) aus 25.* Bei 0° wurden 0,569 g (0,97 mmol) **25** (Produkt aus Säulenchromatographie) in 90 ml Methanol mit 5 g 5proz. Natriumamalgam 2 Std. gerührt, dann mit weiteren 5 g und nach 2 Std. Rühren nochmals 5 g Natriumamalgam versetzt. Durch gelegentliches Zutropfen von Eisessig wurde dabei pH 8–9 eingehalten. Die Suspension wurde noch 44 Std. bei RT. gerührt, dann die überstehende Lösung in 500 ml 10proz. NaCl-Lösung gegossen und Methanol i. V. abgedampft. Extraktion mit Äther, übliche Aufarbeitung und Säulenchromatographie an 35 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1) lieferten 0,363 g (84%) **26** als farbloses, gemäss DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches Harz. – IR.: 3064 $m$ , 2960 $s$ , 2880 $s$ , 1474 $m$ , 1460 $m$ , 1378 $m$ , 1210 $m$ , 1101 $s$ , 1017 $m$ , 947 $w$ , 863 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,73 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,93 ( $d$ ,  $J \approx 6$ , H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,05 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,33 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(25)); 2,8 ( $m$ , H–C(6)); 3,33 ( $s$ , CH<sub>3</sub>O); 3,95 ( $s$ -artig, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). – MS.: 444 (8, M<sup>+</sup>), 429 (21), 412 (10), 389 (29), 87 (100).

2.1.4. *Herstellung von (23E)-3 $\beta$ -Hydroxy-27-nor-5,23-cholestadien-25-on (30) aus 27.* Eine Lösung von 1,7 g (2,6 mmol) **27** (als Harz aus 2.1.2) in 90 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 7:2 wurde zusammen mit 0,22 g *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O 4,5 Std. bei 80° erwärmt, dann i. V. eingengt. Verdünnen mit H<sub>2</sub>O, Extraktion mit Äther und übliche Aufarbeitung ergaben gemäss DC. (Äther) einheitliches Zwischenprodukt **28** als Harz. Dieses wurde in 60 ml Äthanol mit 1,4 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 4,5 Std. unter Ar und Rückfluss erwärmt, dann die Lösung mit H<sub>2</sub>O verdünnt, Äthanol i. V. entfernt und der Rückstand mit Äther extrahiert. Übliche Aufarbeitung und Säulenchromatographie an 22 g Kieselgel (Hexan/Äther 7:3) lieferten 0,76 g (74,5%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **30**. Analytische Probe aus Aceton, Smp. 145–147°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –50,8° ( $c=0,5$ ). – UV.: 225 (16000). – IR.: 3438 $m$ , 2940 $s$ , 2900 $s$ , 2820 $m$ , 1657 $s$ , 1626 $m$ , 1467 $m$ , 1430 $m$ , 1375 $m$ , 1365 $m$ , 1257 $m$ , 1070 $m$ , 984 $w$ , 840 $w$ , 800 $w$ . IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3616 $w$ , 3470 $w$ , 3018 $m$ , 2948 $s$ , 2874 $m$ , 1694 $m$ , 1670 $s$ , 1624 $m$ , 1467 $m$ , 1438 $m$ , 1365 $m$ , 1260 $m$ , 1043 $m$ , 980 $m$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,71 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,94 ( $d$ , 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,01 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,23 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(25)); 3,5 ( $m$ , H–C(3)); 5,35 ( $m$ , H–C(6)); 6,08 (br.  $d$ ,  $J(E) = 16$ , H–C(24)); 6,80 ( $d \times d \times d$ ,  $J(E) = 16$ ,  $J(vic) = 8$  und 6, H–C(23)). – MS.: 384 (28, M<sup>+</sup>), 366 (59), 351 (22), 299 (14), 283 (16), 273 (20), 255 (31), 213 (46), 159 (48), 145 (57), 121 (43), 105 (66), 55 (56), 43 (100).

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> (384,60) Ber. C 81,20 H 10,48% Gef. C 80,92 H 10,65%

2.1.5. *Herstellung von 30 aus 25.* In Analogie zu 2.1.4 wurden 1,67 g (2,8 mmol) **25** in 48 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 3:1 in Gegenwart von 133 mg *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O zum Zwischenprodukt **28** hydrolysiert und dieses in **30** umgewandelt. Säulenchromatographie an 60 g Kieselgel (s. 2.1.4) lieferte 0,951 g (87%) **30**, identisch mit dem Produkt aus 2.1.4.

2.1.6. *Herstellung von 29 aus 26.* Eine Lösung von 0,3 g (0,67 mmol) **26** in 7 ml Dioxan wurde zusammen mit 2,2 ml H<sub>2</sub>O und 29 mg *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O 2 Std. bei 80° erwärmt. Zutropfen von 10 ml H<sub>2</sub>O beim Abkühlenlassen, dann Nutschen ergaben 0,236 g (90%) laut DC. (Äther) einheitliches **29**. Smp. nach Umkristallisation aus Aceton 127–129° ([20]: Smp. 125–127°), identisch mit authentischem Material<sup>31)</sup>.

2.1.7. *Herstellung von 29 aus 30.* Eine vorhydrierte Suspension von 0,27 g 5proz. Pd/C in 225 ml Dioxan/Triäthylamin 4:1 wurde mit 3,63 g (10,6 mmol) **30** in 80 ml Dioxan versetzt und bei RT. unter H<sub>2</sub> geschüttelt, wobei innert 1 Std. 1 Äquiv. H<sub>2</sub> verbraucht wurde. Filtration, Eindampfen i. V. und Umkristallisation des DC. einheitlichen Rückstandes (s. 2.1.6) lieferten 3,46 g (95%) **29** vom Smp. 127–129°.

2.2. *Synthese von (23E)-5,23-Cholestadien-3 $\beta$ ,25-diol (33).* – 2.2.1. *Herstellung von (23E)-3 $\beta$ -Acetoxy-27-nor-5,23-cholestadien-25-on (31) aus 30.* Eine Lösung von 0,3 g (0,78 mmol) **30** in 6 Pyridin/Acetanhydrid 1:1 wurde 16 Std. bei RT. belassen, dann auf Eis/H<sub>2</sub>O gegossen und vom ausgeschiedenen Produkt abgenuchelt: 0,3 g (91%) laut DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches **31**. Analytische Probe aus Äther/Methanol, Smp. 164–166°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –49° ( $c=0,5$ ). – UV.: 226 (16000). – IR.: 2954 $s$ , 2912 $m$ , 1729 $s$ , 1675 $s$ , 1640 $w$ , 1469 $w$ , 1365 $m$ , 1257 $s$ , 1239 $s$ , 1031 $m$ , 1024 $m$ , 985 $m$ . IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2952 $s$ , 2916 $m$ , 2876 $m$ , 1728 $s$ , 1694 $w$ , 1669 $w$ , 1624 $m$ , 1470 $w$ , 1442 $w$ , 1377 $m$ , 1367 $m$ , 1260 $s$ , 1128 $m$ , 1034 $m$ , 980 $m$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,71 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,95 ( $d$ , 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,03 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,03 ( $s$ , CH<sub>3</sub>COO); 2,23 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(25));  $ca.$  4,6 ( $m$ , H–C(3)); 5,4 ( $m$ , H–C(6)); 6,08 (br.  $d$ ,  $J(E) = 16$ , H–C(24)); 6,80 ( $d \times d \times d$ ,  $J(E) = 16$ ,  $J(vic) = 8$  und 6, H–C(23)). – MS.: 366 (56), 351 (7), 253 (12), 213 (14), 159 (24), 145 (34), 81 (43), 55 (45), 43 (100).

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> (426,64) Ber. C 78,83 H 9,92% Gef. C 78,57 H 9,89%

<sup>31)</sup> Bereitet durch alkalische Verseifung von 3 $\beta$ -Acetoxy-27-nor-5-cholesten-25-on, dessen Überlassung wir Herrn Dr. P. Wehrli, F. Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, USA, verdanken.

2.2.2. *Herstellung von (23E)-5,23-Cholestadien-3 $\beta$ ,25-diol-3-acetat (32) aus 31.* Zu einer Lösung von 1,63 g (3,8 mmol) **31** in 50 ml Toluol wurde bei  $-55^{\circ}$  unter Ar innert 45 Min. vorerst ein Gemisch aus 2,3 ml 2M ätherischem Methylolithium (4,6 mmol) und 3 ml Äther getropft und dann 1 Std. gerührt. Nach Zutropfen von 4 ml H<sub>2</sub>O bei  $-55^{\circ}$  wurde mit Äther verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 60 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1 und 1:1) ergab vorerst 0,24 g (14,7%) **31**, dann 36 mg **31/32** und letztlich 1,276 g (75,5%) laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches **32**. Analytische Probe von **32** aus Äther, Smp. 158–159°,  $[\alpha]_D^{20} = -46,4^{\circ}$  ( $c=0,5$ ) ([21]; Smp. 142–144°). – IR.: 3458 $m$ , 2970 $s$ , 2932 $s$ , 2880 $m$ , 1735 $m$ , 1709 $s$ , 1671 $w$ , 1462 $w$ , 1441 $w$ , 1374 $m$ , 1364 $m$ , 1262 $s$ , 1156 $w$ , 1040 $m$ , 980 $w$ , 968 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): Signale bei 0,68–5,36 wie in [21] [22]; 5,57 ( $d$ ,  $J=16$ , H-C(24)); 5,65 ( $d \times d \times d$ ,  $J(E)=16$ ,  $J(vic) \approx 6,5$  und 6,5, H-C(23)). – MS.: 424 (0,5), 382 (2), 364 (60), 349 (6), 313 (14), 283 (90), 253 (96), 133 (59), 81 (100).

C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> (442,66) Ber. C 78,68 H 10,47% Gef. C 78,41 H 10,67%

2.2.3. *Herstellung von 33 aus 32.* Eine Lösung von 0,5 g (1,1 mmol) **32** in 20 ml 5proz. methanolischer KOH-Lösung wurde 5,5 Std. bei RT. gerührt, dann die Suspension mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt und abgenschüttelt. Lösen des Rückstandes in Essigester und übliche Aufarbeitung ergaben 0,44 g (100%) laut DC. (Äther) einheitliches **33**. Analytische Probe aus Aceton, Smp. 162–163° ([18]; Smp. 151–152,5°),  $[\alpha]_D^{20} = -45,4^{\circ}$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 3382 $m$ , 2972 $s$ , 2940 $s$ , 2910 $m$ , 2872 $m$ , 1671 $w$ , 1637 $w$ , 1465 $m$ , 1439 $m$ , 1378 $m$ , 1232 $w$ , 1158 $w$ , 1059 $m$ , 970 $w$ , 959 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/D<sub>6</sub>-DMSO): 0,67 ( $s$ , H<sub>3</sub>C-C(13)); 0,90 ( $d$ ,  $J=6$ , H<sub>3</sub>C-C(20)); 0,98 ( $s$ , H<sub>3</sub>C-C(10)); 1,25 ( $s$ , H<sub>3</sub>C-C(25));  $ca.$  3,35 ( $m$ , H-C(3)); 3,77 ( $br. s$ , 2 HO); 5,3 ( $m$ , H-C(6)); 5,51 ( $d \times d \times d$ ,  $J(E)=16$ ,  $J(vic) \approx 5$  und 6, H-C(23)); 5,58 ( $d$ ,  $J(E)=16$ , H-C(24)). – MS.: 382 (5), 349 (2), 301 (14), 283 (36), 271 (100), 215 (21), 133 (40), 109 (46), 81 (58), 55 (41), 43 (58).

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub> (400,65) Ber. C 80,94 H 11,07% Gef. C 80,41 H 11,05%

2.3. *Synthese von 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholesterin (= 5-Cholesten-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol; 2).* – 2.3.1. *Herstellung von (23RS)-25,25-Äthylendioxy-23-phenylsulfonyl-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis(tetrahydropyran-2-yl)oxy-27-nor-5-cholesten (34) aus 4 und 24.* In Analogie zu 2.1.1 wurden 6,04 g (23,5 mmol) **24** mit 6,6 g (9,8 mmol) **4** (Zugabe von **4** in 25 ml THF/HMPT 3:2) alkyliert, wobei 11,6 g Rohprodukt resultierten. Davon ergaben 1,8 g bei der Säulenchromatographie an 200 g Kieselgel (Säule bereitet in Äther mit 0,4% Pyridin) mit Äther neben einer Mischfraktion **24/34** 0,876 g (76% bezgl. **4**) **34** als farbloses, laut DC. (Äther) einheitliches Harz.  $[\alpha]_D^{20} = +14,2^{\circ}$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 2950 $s$ , 2880 $m$ , 1589 $w$ , 1468 $w$ , 1448 $w$ , 1382 $w$ , 1304 $m$ , 1200 $m$ , 1149 $m$ , 1115 $m$ , 1079 $m$ , 1058 $m$ , 1030 $s$ , 986 $m$ , 869 $w$ , 741 $w$ , 691 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz): 0,60 und 0,65 (2  $s$ ,  $ca.$  gleicher Intensität, H<sub>3</sub>C-C(13) von C(23)-Diast.); 0,98 und 1,01 (2  $s$ , H<sub>3</sub>C-C(10) von C(2')-Diastereoisomeren); 1,23 und 1,26 (2  $s$ , H<sub>3</sub>C-C(25) von C(23)-Diastereoisomeren);  $ca.$  2,3 ( $m$ , vermutlich 2 H-C(24));  $ca.$  3–3,8 ( $m$ , H-C(23) und 2mal 2 H-C(6')); 3,86 ( $m$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,67 ( $m$ , 2mal H-C(2')); 5,4 ( $m$ , H-C(6)); 7,5–7,9 ( $m$ , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS.: 568 (0,3), 550 (0,3), 506 (0,3), 444 (2), 429 (5), 426 (6), 382 (20), 364 (13), 253 (8), 211 (13), 157 (25), 87 (100), 85 (26), 78 (56), 55 (61), 43 (66).

C<sub>44</sub>H<sub>66</sub>O<sub>8</sub>S (755,06) Ber. C 69,99 H 8,81% Gef. C 69,81 H 8,80%

2.3.2. *Herstellung von 25,25-Äthylendioxy-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bis(tetrahydropyran-2-yl)oxy-27-nor-5-cholesten (35) aus 34.* Eine Lösung von 0,6 g (0,8 mmol) **34** in 100 ml Methanol wurde bei 0° innert 7 Std. in 3-g-Portionen mit 21 g 5proz. Natriumamalgam versetzt, dabei gerührt und durch gelegentliches Zutropfen von 10proz. methanolischer Essigsäure bei pH 8–9 gehalten. Die Suspension wurde noch 18 Std. bei RT. gerührt und dann gemäss 2.1.3 aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 28 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1 mit 0,4% Pyridin) lieferte 0,383 g (78%) **35** als farbloses, gemäss DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches Harz,  $[\alpha]_D^{20} = -2^{\circ}$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 2944 $s$ , 2874 $m$ , 1466 $w$ , 1441 $w$ , 1375 $m$ , 1353 $w$ , 1260 $w$ , 1200 $m$ , 1132 $m$ , 1114 $m$ , 1077 $m$ , 1056 $m$ , 1026 $s$ , 978 $m$ , 869 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz): 0,67 ( $s$ , H<sub>3</sub>C-C(13)); 0,93 ( $d$ ,  $J=6$ , H<sub>3</sub>C-C(20)); 0,98 und 1,02 (2  $s$ , H<sub>3</sub>C-C(10) von C(2')-Diast.); 1,31 ( $s$ , H<sub>3</sub>C-C(25));  $ca.$  3,3–4 ( $m$ , 2mal 2 H-C(6')); 3,93 ( $s$ -artig, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,7 ( $m$ , 2mal H-C(2'));  $ca.$  5,5 ( $m$ , H-C(6)). – MS.: 614 (0,1, M<sup>+</sup>), 599 (0,1), 530 (1), 515 (1), 446 (4), 428 (26), 410 (7), 87 (100), 85 (100), 55 (54), 43 (42).

C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub> (614,91) Ber. C 74,23 H 10,16% Gef. C 74,23 H 10,33%

2.3.3. *Herstellung von (23E)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-27-nor-5,23-cholestadien-25-on (37) aus 34.* In Analogie zu 2.1.4 wurden 5,3 g Rohprodukt aus 2.3.1, entsprechend  $ca.$  2,8 g **34**, in 180 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 3:1 zusammen mit 0,45  $p$ -TsOH · H<sub>2</sub>O zu **36** hydrolysiert. Dann wurde aus dem Produkt (hier mit 1-Butanol extrahiert) in Gegenwart von 200 ml Äthanol und 5 g Natriumcarbonat Benzolsulfinsäure abgespalten. Säulenchromatographie des Rohprodukts (hier mit Chloroform extrahiert) an 20 g Kieselgel (Hexan/

Äther 7:3 und Äther) lieferte 1,245 g (ca. 74%) laut DC. (Äther) einheitliches **37**. Analytische Probe aus Methanol/H<sub>2</sub>O, Smp. 110–114°,  $[\alpha]_D = -46,8^\circ$  ( $c=0,5$ ). – UV.: 226 (15150). – IR.: 3424*m*, 2950*s*, 2908*s*, 1700*m*, 1670*m*, 1628*m*, 1466*m*, 1437*m*, 1366*m*, 1286*m*, 1256*m*, 1049*m*, 1028*m*, 980*m*, 957*w*. IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3700*w*, 3620*m*, 3480*w*, 3028*m*, 2956*s*, 2880*m*, 1695*m*, 1670*s*, 1625*m*, 1466*m*, 1439*m*, 1386*m*, 1366*m*, 1261*m*, 1130*m*, 1052*m*, 1027*m*, 981*m*. – MS.: 400 (6. *M*<sup>+</sup>), 382 (69), 364 (24), 159 (40), 105 (51), 95 (47), 55 (52), 43 (100).

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> (400,60) Ber. C 77,95 H 10,06% Gef. C 77,70 H 9,91%

2.3.4. *Herstellung von (23E)-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -Diacetoxy-27-nor-5,23-cholestadien-25-on (38) aus 37*. Acetylierung von 0,3 g (0,75 mmol) **37** in Analogie zu 1.4.3 ergab ein Rohprodukt, aus welchem durch Säulenchromatographie an 12 g Kieselgel (Hexan/Äther 9:1) 0,347 g (95,4%) **38** als farbloses, laut DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches Harz resultierten  $[\alpha]_D = -24,8^\circ$  ( $c=0,5$ ). – UV.: 225 (16500). – IR.: 2950*m*, 2910*m*, 1740*s*, 1699*m*, 1674*m*, 1626*w*, 1466*w*, 1440*w*, 1371*m*, 1248*s*, 1028*m*, 970*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,67 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,93 (*d*, *J*=6,5, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,07 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,00 und 2,03 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>COO); 2,22 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(25)); *ca.* 4,9 (*m*, H–C(3)); *ca.* 5,05 (*m*, H–C(1)); 5,5 (*m*, H–C(6)); 6,06 (*br. d.*, *J*=15,5, H–C(24)); 6,78 (*d* × *d* × *d*, *J*(E)=15,5, *J*(vic)=8 und 6, H–C(23)). – MS.: 424 (0,1), 364 (45), 349 (7), 251 (9), 211 (13), 157 (28), 118 (100), 43 (90).

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> (484,68) Ber. C 74,34 H 9,15% Gef. C 74,17 H 9,25%

2.3.5. *Herstellung von 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Dihydroxy-27-nor-5-cholesten-25-on (39) aus 37*. Hydrierung von 1,36 g (3,4 mmol) **37** in Analogie zu 2.1.7 führte zu einem laut DC. (Äther, 3mal entwickelt) einheitlichen Rohprodukt, welches aus Methanol/H<sub>2</sub>O 1,147 g (84,3%) **39** ergab, Smp. 127–128°,  $[\alpha]_D = -42^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 3442*m*, 2952*s*, 2914*m*, 2840*m*, 1715*m*, 1674*w*, 1467*w*, 1440*w*, 1379*m*, 1165*w*, 1057*m*, 1027*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,68 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,92 (*d*, *J*=6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,03 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,11 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(25)); 3,8 (*m*, H–C(1)); *ca.* 4 (*m*, H–C(3)); *ca.* 5,6 (*m*, H–C(6)); ([25]; Gleiche Daten). – MS.: 402 (9, *M*<sup>+</sup>), 384 (65), 366 (47), 351 (12), 314 (15), 211 (37), 159 (45), 95 (51), 43 (100), *s. dazu auch* [25]).

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> (402,62) Ber. C 77,56 H 10,52% Gef. C 77,16 H 10,28%

2.3.6. *Herstellung von 39 aus 35*. Eine Lösung von 0,322 g (0,52 mmol) **35** in 6 ml Methanol wurde zusammen mit 15 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O 2 Std. bei RT. belassen, dann mit 0,4 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 18 Std. bei RT. aufbewahrt. Zutropfen von 10 ml H<sub>2</sub>O und Abnutschen lieferten 0,198 g (94%) laut DC. einheitliches **39**. Eine umkristallisierte Probe (*s.* 2.3.5), Smp. 127–128°, war identisch mit dem Produkt aus 2.3.5.

2.3.7. *Herstellung von 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Diacetoxy-27-nor-5-cholesten-25-on (40) aus 39*. Acetylierung von 0,3 g (0,75 mmol) **39** in Analogie zu 1.4.3 führte zu einem laut DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitlichen Rohprodukt, aus welchem durch Säulenchromatographie an 12 g Kieselgel (Hexan/Äther 9:1) 0,333 g (91,2%) **40** resultierten. Analytische Probe aus Äther/Hexan, Smp. 119–120°  $[\alpha]_D = -20^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 2982*m*, 2960*m*, 2904*m*, 2870*m*, 1741*s*, 1709*s*, 1470*w*, 1441*w*, 1374*m*, 1236*s*, 1136*w*, 1060*m*, 1041*m*, 1027*m*, 968*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,66 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,91 (*d*, *J*=6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,08 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,01 und 2,04 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>COO); 2,11 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(25)); *ca.* 4,9 (*m*, H–C(3)); *ca.* 5,05 (*m*, H–C(1)); 5,5 (*m*, H–C(6)). – MS.: 426 (0,1), 366 (30), 351 (10), 253 (7), 247 (13), 211 (13), 157 (18), 135 (32), 118 (100), 43 (50)<sup>32</sup>.

C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> (486,69) Ber. C 74,04 H 9,53% Gef. C 73,99 H 9,68%

2.3.8. *Herstellung von 2 aus 39*. Eine Lösung von 0,6 g (1,5 mmol) **39** in 80 ml Benzol wurde zusammen mit 2,29 g (13,8 mmol) CH<sub>3</sub>MgI in 6 ml Äther 13 Std. bei 80° unter Ar gerührt, dann in 200 g Eis/200 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Überliche Aufarbeitung und Säulenchromatographie an 30 g Kieselgel (Essigester) lieferten neben unpolaren Anteilen 0,42 g (67%) laut DC. (Essigester) einheitliches **2**, Smp. 166–167°. Eine aus Aceton umkristallisierte Probe, Smp. 168–171°, war identisch mit authentischem, nicht i. HV. getrocknetem Material [9].

**3. Synthesen mit dem C<sub>5</sub>-Sulfon-Baustein 43.** – 3.1. *Herstellung von 2-Methyl-4-phenylsulfonyl-2-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]butan (43).* – 3.1.1. *Herstellung von 2-Methyl-4-phenylsulfonyl-2-butanol (42) aus 41*. Zu 34 g (0,16 mol) 4-Phenylsulfonyl-2-butanon (**41**) [15] in 340 ml THF wurden bei 5° unter Ar innert 90 Min. 200 ml 2*M* Methylithium (0,4 mol) in Äther getropft. Dann wurde bei 3° vorerst 3 Std. gerührt und danach tropfenweise mit 340 ml THF/Aceton 1:1 versetzt. Das Gemisch wurde in 500 g Eis/500 ml ges. NaCl-Lösung gegossen, dann i. V. stark eingengt, mit Essigester extrahiert und wie

<sup>32</sup>) In [25] ist **40** ohne physikalische Daten erwähnt.

üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 600 g Kieselgel, (Hexan/Äther 1:1) ergab vorerst 4,7 g gelbliches Öl und dann 4,7 g (12,8%) **42** als allmählich erstarrendes, laut DC. (Äther, Nachweis durch UV.-Licht) einheitliches Öl. Analytische Probe aus Äther/Diisopropyläther, Smp. 46–47°. – IR.: 3482*m*, 3400*m*, 2980*m*, 1449*m*, 1384*w*, 1368*w*, 1310*s*, 1287*s*, 1211*m*, 1155*s*, 1116*m*, 1090*m*, 928*m*, 821*m*, 745*m*, 691*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 1,21 (*s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(2)); 1,8 und 3,2 (2 *m*, 2 H–C(3) und 2 H–C(4)); 7,4–8,0 (*m*, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS.: 213 (1), 143 (14), 125 (11), 77 (30), 59 (100).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S (228,31) Ber. C 57,87 H 7,06 S 14,04% Gef. C 57,56 H 7,12 S 14,00%

3.1.2. *Herstellung von 43 aus 42*. Eine Lösung von 4,7 g (20 mmol) **42** in 140 ml Benzol wurde zusammen mit 4,6 ml DHP und 50 mg *p*-TsOH 30 Min. bei RT. belassen, dann mit Äther verdünnt, mit ges. NaHCO<sub>2</sub>-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 210 g Kieselgel (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,4% Pyridin) mit Hexan/Äther 4:1 lieferte 4,9 g (76%) festes, laut DC. (s. 3.1.1) einheitliches **43**. Analytische Probe aus Äther/Hexan, Smp. 84–85°. – IR.: 2964*m*, 2942*m*, 1450*m*, 1410*m*, 1371*m*, 1298*s*, 1202*m*, 1150*s*, 1127*s*, 1077*s*, 1035*s*, 945*m*, 890*m*, 817*m*, 767*m*, 747*m*, 693*m*. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 1,21 (*s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(2)); *ca.* 1,7 (*m*, 2 H–C(3)); *ca.* 3,3 und 3,8 (2 *m*, 2 H–C(4) und 2 H–C(6')); 4,6 (*m*, H–C(2')); 7,5–8,0 (*m*, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS. (Cl<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>): 330 (6, M<sup>+</sup> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 313 (0,5, M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>), 246 (4), 229 (3), 211 (100), 102 (22).

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>S (312,42) Ber. C 61,51 H 7,74 S 10,26% Gef. C 61,33 H 7,80 S 10,18%

3.2. *Synthese von 25-Hydroxycholesterin (= 5-Cholesten-3β,25-diol; 3)*. – 3.2.1. *Herstellung von (23RS)-6β-Methoxy-23-phenylsulfonyl-25-(tetrahydropyran-2-yl)oxy-3α,5-cyclo-5α-cholestan (44) aus 21 und 43*. In Analogie zu 2.1.1 wurden 2 g (6,4 mmol) **43** mit 1,33 g (2,6 mmol) **21** alkyliert. Säulenchromatographie des Rohprodukts an 100 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1) ergab 0,96 g (56%) **44** als farbloses Harz, laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitlich; [α]<sub>D</sub> = +45° (*c* = 0,5). – IR.: 2954*m*, 2880*m*, 1447*m*, 1387*w*, 1304*m*, 1148*m*, 1130*m*, 1100*m*, 1089*m*, 1078*m*, 1032*m*, 1024*m*, 991*w*, 734*w*, 692*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz): 1,01 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,76 (*m*, H–C(6)); 3,33 (*s*, CH<sub>3</sub>O); *ca.* 3,4 und 3,8 (2 *m*, 2 H–C(6') und H–C(23)); *ca.* 4,75 (*m*, H–C(2')); 7,5–8,0 (*m*, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS.: 524 (9), 506 (28), 364 (29), 349 (16), 283 (30), 253 (51), 161 (68), 109 (77), 81 (75), 55 (100), 41 (60). – MS. (Cl<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>): 658 (3, M<sup>+</sup> + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 539 (100), 525 (8), 506 (58), 365 (14).

C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>O<sub>5</sub>S (640,96) Ber. C 73,08 H 9,44 S 5,00% Gef. C 72,90 H 9,57 S 5,09%

Aus einer polareren, bei der Säulenchromatographie mit Hexan/Äther 1:1 und Äther eluierten Mischfraktion **43/44** (1,7 g) wurden nach Umkristallisation mit Äther 1,06 g (53%) **43** zurückgewonnen.

3.2.2. *Herstellung von (23RS)-23-Phenylsulfonyl-5-cholesten-3β,25-diol (46) aus 44*. Eine Lösung von 0,5 g (0,78 mmol) **44** in 10 ml Dioxan wurde zuerst mit 4 ml H<sub>2</sub>O und dann mit 25 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O versetzt und 4 Std. bei 80° erwärmt. Zutropfen von 10 ml H<sub>2</sub>O während des Abkühlens und Nutschen lieferten 0,424 g (100%) **46**. DC. (Äther): 2 Diast. entsprechende Flecke mit R<sub>f</sub> 0,25 und 0,32; Smp. 111–119°; [α]<sub>D</sub> = –13° (*c* = 0,5). – IR.: 3490*m*, 2970*m*, 1469*w*, 1452*w*, 1384*w*, 1301*m*, 1147*m*, 1084*m*, 1060*w*, 734*m*, 690*w*. – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz): 0,52 und 0,63 (2 *s* mit Intensitätsverhältnis von *ca.* 2:3, H<sub>3</sub>C–C(13) vom 1. und 2. Diastereoisomeren); 0,67 (*d*, 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20) vom 1. Diastereoisomeren); 0,85 (*d*, *J* ≈ 6, H<sub>3</sub>C–C(20) vom 2. Diastereoisomeren); 0,99 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,24, 1,25 und 1,36 (3 *s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(25) vom 1. und 2. Diastereoisomeren); *ca.* 3,5 (*m*, H–C(3) und H–C(23)); 5,4 (*m*, H–C(6)); 7,6–8,0 (*m*, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS.: 542 (1, M<sup>+</sup>), 524 (24), 506 (31), 383 (45), 365 (32), 283 (41), 271 (100), 208 (54), 81 (96), 59 (75).

C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>S (542,82) Ber. C 73,02 H 9,28 S 5,91% Gef. C 72,60 H 9,39 S 5,71%

3.2.3. *Herstellung von 3 aus 44* via **45**. In Analogie zu 2.3.2 wurden 0,25 g (0,39 mmol) **44** mit Natriumamalgam reduziert. Säulenchromatographie des Rohprodukts (0,181 g) an 9 g Kieselgel (Säule bereitet in Hexan mit 0,4% Pyridin) mit Hexan/Äther 19:1 ergab als unpolare Fraktion 78 mg (40%) gemäss DC. (Hexan/Äther 2:1) einheitliches und in Analogie zu 2.1.3 als 6β-Methoxy-25-(tetrahydropyran-2-yl)oxy-3β,5-cyclo-5α-cholestan (**45**) formuliertes Produkt. Dieses wurde in 5 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 3:2 zusammen mit 4 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O 4 Sid. bei 80° erwärmt. Tropfenweise Zugabe von 6 ml H<sub>2</sub>O beim Abkühlen und Nutschen lieferten 58 mg laut DC. (Äther oder Äther/Hexan 2:1) einheitliches **3**. Smp. nach Umkristallisation aus Aceton 178–180°, identisch mit authentischem Material [9].

3.2.4. *Herstellung von 3 aus 46*. In Analogie zu 2.3.2 wurden 0,15 g (0,27 mmol) **46** unter Verwendung von 14 g 5proz. Natriumamalgam reduziert. Umkristallisation des Rohprodukts aus Aceton ergab 77 mg (69%) **3**, identisch mit dem Produkt aus 3.2.3.

3.3. *Synthese von 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholesterin* (= 5-Cholesten-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol; **2**). – 3.3.1. *Herstellung von (23RS)-23-Phenylsulfonyl-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-tris((tetrahydropyran-2-yl)oxy)-5-cholesten* (**47**) aus **4** und **43**. In Analogie zu 2.1.1 wurden 2 g (6,4 mmol) **43** mit 1,79 g (2,6 mmol) **4** alkyliert. Säulenchromatographie des Rohprodukts an 100 g Kieselgel (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,4% Pyridin) ergab mit Hexan/Äther 4:1 1,27 g **43**, dann mit Hexan/Äther 7:3 1,4 g (64,8%) **47** als farbloses Harz, gemäss DC. (Hexan/Essigester 1:1) einheitlich,  $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$  ( $c=0,8$ , CHCl<sub>3</sub> mit 0,1% (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N). – IR.: 2952s, 2878m, 1469w, 1448w, 1383w, 1304m, 1200m, 1148m, 1134m, 1077m, 1030s, 988m, 870w, 737w, 965w. – <sup>1</sup>H-NMR. (270 MHz): ca. 3,3–3,9 (m, H–C(23), H–C(1), H–C(3) und 3mal 2 H–C(6'')); ca. 4,5–4,75 (m, 3mal H–C(2'')); 5,4 (sartig, H–C(6)); 7,5–7,94 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

C<sub>48</sub>H<sub>74</sub>O<sub>8</sub>S (811,17) Ber. C 71,07 H 9,20 S 3,95% Gef. C 70,73 H 9,22 S 4,14%

3.3.2. *Herstellung von (23RS)-23-Phenylsulfonyl-5-cholesten-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol* (**48**) aus **47**. In Analogie zu 2.3.6 wurde 1 g (1,23 mmol) **47** hydrolysiert (Reaktionsdauer 24 Std.), dann Methanol i. V. entfernt und das Produkt in Essigester aufgenommen. Waschen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, übliche Aufarbeitung und Säulenchromatographie an 38 g Kieselgel (Hexan/Essigester 9:1, 1:1 und 3:7) ergaben 0,666 g (96%) **48** als farbloses Harz. DC. (Essigester): Zwei Diastereoisomeren entsprechende Flecke mit R<sub>f</sub> 0,26 und 0,32;  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 3430m, 1587w, 1467w, 1447w, 1377w, 1299m, 1290m, 1143m, 1085w, 1051w, 1025w, 760w, 735w, 691w. – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz): 0,52 und 0,65 (2 s mit Intensitätsverhältnis von ca. 2:3, H<sub>3</sub>C–C(13) vom 1. und 2. Diastereoisomeren); 0,67 (d, 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20) vom 1. Diastereoisomeren); 0,83 (d, J ≈ 6, H<sub>3</sub>C–C(20) vom 2. Diastereoisomeren); 1,01 (s, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,22 (s, 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); ca. 3,4, 3,8 und 4 (3 m, H–C(3), H–C(1) und H–C(23)); 5,6 (m, H–C(23)); 5,6 (m, H–C(6)); 7,5–8,0 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). – MS.: 558 (0,3, M<sup>+</sup>), 540 (8), 522 (36), 504 (32), 398 (8), 380 (16), 363 (19), 287 (60), 281 (44), 241 (60), 157 (91), 109 (100), 81 (86).

C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>S (558,82) Ber. C 70,93 H 9,02 S 5,74% Gef. C 70,23 H 9,20 S 5,81%

3.3.3. *Herstellung von 2* aus **48**. In Analogie zu 2.3.2 wurden 0,3 g (0,54 mmol) **48** unter Verwendung von 16,1 g Natriumamalgam reduziert. Als Rohprodukt (hier mit Essigester extrahiert) resultierten 0,238 g Harz, DC. (Essigester, 3mal 5%): **2** als Hauptflecken, neben Doppelflecken für **48** und Verunreinigungen. GC. (silylierte Probe, 5% OV-17 (Silicon, 50% Methyl-phenyl), Säule von 2 m und 270–340°): 75% **2**. Säulenchromatographie an 160 g Kieselgel (Essigester) ergab neben Mischfraktionen mit **2** 70 mg (31%) laut DC. einheitliches **2**. Durch Umkristallisation aus Aceton wurden daraus 53 mg gewonnen, identisch mit dem Produkt aus 2.3.8.

4. *Synthese mit dem C<sub>5</sub>-(2-Propinyl)äther-Baustein 49*. – 4.1. *Herstellung von 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-Tris((tetrahydropyran-2-yl)oxy)-5-cholesten-23-in* (**50**) aus **4** und **49**. Eine Lösung von 2,52 g (15 mmol) (1,1-Dimethyl-2-propinyl)(tetrahydropyran-2-yl)äther (**49**) [17] in 50 ml Dioxan [17] wurde bei 6° unter Ar tropfenweise mit 7,5 ml 2M Butyllithium (15 mmol) in Hexan versetzt und je 2 Std. bei 6°, dann RT. gerührt. Nach Zugabe von 3,35 (5 mmol) **4** wurde 40 Std. unter Ar und Rückfluss erwärmt, dann in H<sub>2</sub>O gegossen, mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 100 g Kieselgel (Säule bereitet in Hexan/Äther 9:1 mit 0,4% Pyridin) mit Hexan/Äther 9:1 lieferte 3,07 g (92%) gemäss DC. (Äther/Hexan 1:1) einheitliches **50** als farbloses Harz,  $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 2952s, 2880m, 2240w, 1444w, 1381m, 1262w, 1200m, 1132m, 1117m, 1080m, 1036s, 988m, 871m. – MS. (Cl<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>): 684 (2, M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 566 (2), 481 (8), 463 (3), 397 (3), 379 (8), 361 (4), 118 (30), 101 (100), 85 (100).

C<sub>42</sub>H<sub>66</sub>O<sub>6</sub> (666,98) Ber. C 75,63 H 9,97% Gef. C 75,69 H 9,66%

4.2. *Herstellung von 5-Cholesten-23-in-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol* (**51**) aus **50**. Eine Lösung von 1 g (1,5 mmol) **50** in 14 ml Methanol wurde zusammen mit 50 mg p-TsOH · H<sub>2</sub>O 1 Std. bei RT. belassen, das Produkt durch Zutropfen von 16 ml H<sub>2</sub>O ausgefällt und abgenutzt. Säulenchromatographie an 60 g Kieselgel (Hexan/Äther 1:1, dann Essigester) ergab 0,49 g (79%) gemäss DC. (Essigester) einheitliches **51**. Analytische Probe aus Aceton, Smp. 205–206°,  $[\alpha]_D^{20} = -12,6^\circ$  ( $c=0,5$ , CH<sub>3</sub>OH). – IR.: 3418s, 2980s, 2946s, 2860m, 2242m, 1669w, 1461m, 1377m, 1371m, 1242w, 1170m, 1140m, 1059m, 949m. – <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz): 0,66 (s, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,90 (s, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,00 (d, J ≈ 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,35 (s, 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); ca. 3,65 und 3,8 (2 m, H–C(1) und H–C(3)); 4,23 und 4,31 (2 d, J = 4 und 5, 2 sek. HO); 5,0 (s, HO–C(25)); 5,35 (m, H–C(6)). – MS.: 414 (2, M<sup>+</sup>), 396 (41), 378 (38), 338 (49), 159 (62), 105 (75), 55 (68), 43 (100).

C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> (414,63) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 77,94 H 10,27%

4.3. *Herstellung von 5-Cholesten-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol (2) aus 50* via **52**. Eine vorhydrierte Suspension aus 14 ml Raney-Nickel<sup>33</sup>) und 200 ml Äthanol wurde nach Zugabe von 2 g NaHCO<sub>3</sub> und einer Lösung von 6,7 g (10 mmol) **50** in 100 ml Äthanol 24 Std. bei RT. hydriert, dann abgesehen und das Filtrat i. V. eingedampft. Der ölige, als *1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25Tris(isotetrahydroxy-2-yl)oxy-5-cholesten (52)* formulierte Rückstand wurde in 70 ml Methanol zusammen mit 0,5 g *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O und 5 ml H<sub>2</sub>O 3 Std. bei RT. gerührt. Zutropfen von 100 ml H<sub>2</sub>O beim Abkühlen, dann Absaugen lieferten 4,05 g (96%) gemäss DC. (Essigester) durch wenig unpolares Material verunreinigtes **2**, Smp. 172–174°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –10° (*c* = 0,5, CH<sub>3</sub>OH). GC. (silylierte Probe, Carbowax-20M, Säule von 5 m und 220°): 90,7% **2**, 6,7% **53** [29], 1,8% **54** (s. 4.5) und mehrere Verunreinigungen. Eine Umkristallisation aus Aceton ergab nach Trocknen i. HV. Material vom Smp. 174–176°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –11,2° (*c* = 0,5, CH<sub>3</sub>OH), in GC. 95,4% **2**.

4.4. *Herstellung von 2 aus 51*. Hydrierung von 0,2 g (0,48 mmol) **51** in Analogie zu 4.3 ergab rohes **2**, gemäss GC. von ähnlicher Zusammensetzung wie das Rohprodukt aus 4.3.

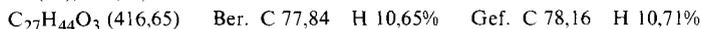
4.5. *Herstellung von 5 $\alpha$ -Cholestan-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol (54) aus 2*. Eine Lösung von 1 g (2,3 mmol) **2** in 20 ml Eisessig wurde über 0,1 g PtO<sub>2</sub> bei RT. hydriert, nach der Reaktion (Dauer 4 Std.) abfiltriert und i. V. eingedampft. Umkristallisation des laut DC. (Essigester) weitgehend einheitlichen Rückstandes aus Essigester lieferte 0,458 g **54**, Smp. 197–198°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +33,4° (*c* = 0,5, CH<sub>3</sub>OH). – IR.: 3390s, 2876m, 2498s, 1471w, 1446w, 1378m, 1160m, 1040m, 1033m, 933w. – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 0,61 und 0,71 (2 s, H<sub>3</sub>C–C(13) und H<sub>3</sub>C–C(10)); 0,89 (*d*, *J* ≈ 5, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,08 (*s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); 3,6 (*m*, H–C(1) und H–C(3)); 3,95 (*s*, HO–C(25)); *ca.* 1,4 (br. *d*, *J* = 4, 2 sek. HO). – MS.: 402 (13), 384 (19), 366 (23), 351 (9), 289 (53), 271 (41), 231 (29), 95 (71), 81 (65), 69 (100), 55 (75), 41 (58).



4.6. *Herstellung von (23Z)-5,23-Cholestadien-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol (56) aus 51*. Eine mit H<sub>2</sub> gesättigte Suspension von 0,3 g 10% Pd/BaSO<sub>4</sub> in 20 ml Pyridin wurde mit 0,305 g (0,74 mmol) **51** bei RT. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt und nach beendeter Reaktion (Dauer 90 Min., H<sub>2</sub>-Verbrauch 1,03 Äquiv.) abfiltriert. Eindampfen i. V., Säulenchromatographie an 10 g Kieselgel (Benzol/Essigester 1:1), dann Umkristallisation aus Äther ergaben 0,238 g (78%) laut DC. (Essigester/Benzol 4:1, 3mal entwickelt) einheitliches **56**, Smp. 150–151°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –26,6° (*c* = 1, CH<sub>3</sub>OH). – IR.: 3410s, 2948s, 2912m, 2874m, 1466m, 1439w, 1378m, 1154m, 1056m, 1028m, 962w, 953w, 899w, 790s, 755s, 717s. – <sup>1</sup>H-NMR. (90 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 0,64 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,89 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 0,90 (*d*, 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,21 (*s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); *ca.* 3,62 und *ca.* 3,7 (2 *m*, H–C(1) und H–C(3)); 4,32 und 4,37 (2 *d*, *J* je ≈ 5, 2 sek. HO); 4,38 (*s*, HO–C(25)); 5,14 (*d* × *d* × *d*, *J*(Z) = 12, *J*(vic) = 6,5 und 7,5, H–C(23)); 5,55 (br. *d*, *J*(Z) = 12, H–C(24)). – MS.: 398 (10), 380 (15), 316 (15), 287 (91), 281 (59), 157 (64), 109 (100), 81 (72).



4.7. *Herstellung von (23E)-5,23-Cholestadien-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol (57) aus 51*. Eine Suspension von 1 g LiAlH<sub>4</sub> in 120 ml Dioxan wurde zusammen mit 1 g (2,4 mmol) **51** 8 Std. unter Ar bei 100° erwärmt. Bei RT. wurden 20 ml Dioxan/Essigester 1:1, dann 20 ml Dioxan/H<sub>2</sub>O 4:1 zugepfropft. Dann wurde das Gemisch in H<sub>2</sub>O gegossen, nach Zugabe von Ameisensäure bis pH 8 i. V. stark eingeeengt, mit Essigester extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie des in wenig Methanol gelösten Rückstandes<sup>34</sup>) an 110 g Kieselgel (Hexan/Äther 1:1 und Äther, dann Essigester) ergab vorerst 0,36 g gemäss DC. (s. 4.6)<sup>35</sup>) nicht ganz einheitliches Allen **58**, dann 0,3 g **58/57** und letztlich 0,31 g (31%) **57**. Zweimalige Umkristallisation der 0,31 g aus Methanol lieferte 0,165 g **57**, Smp. 195–196° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –21,4° (*c* = 1, CH<sub>3</sub>OH). – IR.: 3410s, 3380s, 2980s, 2952s, 2878m, 2854m, 1671w, 1639w, 1461m, 1409m, 1380m, 1358m, 1155m, 1062m, 975m, 910w. – <sup>1</sup>H-NMR. (400 MHz<sup>36</sup>): 0,69 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,91 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,03 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,31 (*s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); 3,85 (*m*, H–C(1)); 3,98 (*m*, H–C(3)); *ca.* 5,6 (*m*, H–C(6), H–C(23) und H–C(24)). <sup>1</sup>H-NMR. (400 MHz, D<sub>6</sub>-Benzol): 5,5 (*m*, H–C(6)); 5,59 (*d*, *J*(E) = 16, H–C(24)); 5,66 (*d* × *d* × *d*, *J*(E) = 16, *J*(vic) = 6 und 7, H–C(23)). – MS.: 398 (13), 380 (18), 287 (100), 281 (78), 157 (74), 109 (80), 81 (79), 55 (64).



<sup>33</sup>) Äthanolisches Sediment, hergestellt aus Raney-Nickel Typ 28, Crace & Davison, Pittsburgh, USA.

<sup>34</sup>) Bei einem analog geführten Ansatz mit 0,3 g **51** enthielt der Rückstand laut GC. (silylierte Probe, OV-275 (Silicon, Dicyan-allyl), Säule von 20 m und 225°) 59% **57**, 23% **58**, 6,2% **51** und mehrere unbekannte Produkte.

<sup>35</sup>) Dieses DC-System ist zur Analyse von Gemischen aus **2** und **56–58** geeignet.

<sup>36</sup>) Mit dem Gerät der Fa. Bruker gemessen.

Zweimalige Umkristallisation der obigen 0,36 g aus Methanol lieferte 0,222 g 5,23,24-Cholestatrien-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol (**58**), Smp. 132–135°,  $[\alpha]_D = -48,4^\circ$  ( $c=0,5$ , CH<sub>3</sub>OH). – IR.: 3430 $m$ , 2942 $s$ , 2910 $m$ , 2872 $m$ , 1969 $w$ , 1462 $w$ , 1446 $w$ , 1375 $w$ , 1054 $m$ , 1025 $m$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 0,65 und 0,89 (2  $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13) und H<sub>3</sub>C–C(10)); 0,92 ( $d$ , 1 Signal überdeckt, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,59 und 1,62 (2  $s$ , 2 H<sub>3</sub>C–C(25));  $ca.$  3,6 und  $ca.$  3,7 (2  $m$ , H–C(1) und H–C(3)); 4,25 und 4,33 (2  $d$ ,  $J=4,5$  und 5, 2 sek. HO); 4,85 ( $m$ , H–C(23)); 5,3 ( $m$ , H–C(6)). – MS.: 398 (1,  $M^+$ ), 380 (2), 316 (9), 301 (10), 287 (39), 251 (21), 157 (50), 121 (36), 109 (39), 95 (40), 82 (100), 67 (49), 55 (60)<sup>37</sup>).

**5. Synthesen mit den C<sub>5</sub>-Phosphoran-Bausteinen 59 und 60.** – 5.1. *Synthese von 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholesterin (= 5-Cholesten-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol; 2).* – 5.1.1. *Herstellung von (22E)-(5,22-Cholestadien-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol)-1,3-diacetat (62) aus 5 und 59.* Zu einer Suspension von 15 g (34,9 mmol) (3-Hydroxy-3-methylbutyl)-triphenylphosphoniumbromid<sup>22</sup>) in 150 ml Toluol wurden unter Ar innert 15 Min. 17,4 ml 2 $M$  Butyllithium (34,8 mmol) in Hexan gegeben. Dann wurde 10 Min. gerührt und das gebildete Phosphoran **59** mit 5 g (11,6 mmol) **5** versetzt. Nach 2 Min. Rühren wurde in 500 g Eis/H<sub>2</sub>O 1:1, enthaltend 3 ml Eisessig, gegossen, die organische Phase abgetrennt und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 200 g Kieselgel (Hexan/Äther 7:3) ergab vorerst 0,4 g (8%) **5**, dann 3,278 g (56%) **62** als farbloses, laut DC. (Äther) einheitliches Harz.  $[\alpha]_D = -30,8^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR.: 3456 $m$ , 2974 $m$ , 2906 $m$ , 2874 $m$ , 1743 $s$ , 1468 $w$ , 1441 $w$ , 1371 $m$ , 1244 $s$ , 1030 $m$ , 969 $m$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,69 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13));  $ca.$  0,71 (schwaches  $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13)) von ( $Z$ )-Isom.); 1,02 ( $d$ ,  $J=6$ , H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,09 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,19 ( $s$ , 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); 1,23 (schwaches  $s$ , 2 H<sub>3</sub>C–C(25) von ( $Z$ )-Isom.); 2,02 und 2,05 (2  $s$ , 2 CH<sub>3</sub>COO);  $ca.$  4,9 ( $m$ , H–C(3));  $ca.$  5,1 ( $m$ , H–C(1));  $ca.$  5,4 ( $m$ , H–C(22) und H–C(23)); 5,54 ( $m$ , H–C(6)). – MS.: 482 (1), 380 (11), 371 (8), 362 (32), 322 (11), 280 (12), 253 (24), 157 (48), 118 (100), 109 (91), 59 (45), 43 (53).

C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> (500,72) Ber. C 74,36 H 9,66% Gef. C 74,32 H 9,73%

5.1.2. *Herstellung von (22E)-5,22-Cholestadien-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol (63) aus 62.* Eine Lösung von 3,17 g (6,34 mmol) **62** in 90 ml 5proz. methanolischer KOH-Lösung wurde 48 Std. bei RT. belassen, dann das Produkt durch Zutropfen von 230 ml H<sub>2</sub>O ausgefällt: 2,59 g vom Smp. 177–179°. Umkristallisation aus Äthanol ergab 1,872 g (71%) **63**. GC. (silylierte Probe, Se-54 (Silicon, 5% Methyl-phenyl, 1% Methyl-vinyl), Säule von 20 m und 230°): 94,5% **63** und 4,2% ( $Z$ )-Isomeres, Smp. 179–181°,  $[\alpha]_D = -30,4^\circ$  ( $c=0,5$ , CH<sub>3</sub>OH). – IR.: 3400 $m$ , 2930 $s$ , 2906 $m$ , 2874 $m$ , 1465 $m$ , 1379 $m$ , 1154 $w$ , 1054 $m$ , 1027 $w$ , 973 $w$ , 963 $w$ , 907 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (DMSO- $d_6$ , 270 MHz): 0,65 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13));  $ca.$  0,67 (schwaches  $s$ , H<sub>3</sub>C–C(13)) vom ( $Z$ )-Isomeren); 0,89 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(10)); 0,97 ( $d$ ,  $j \approx 6$ , H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,02 ( $s$  (2 zusammenfallende Signale), 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); 3,62 ( $m$ , H–C(1)); 3,74 ( $m$ , H–C(3)); 4,21 ( $s$ , HO–C(25)); 4,27 (schwaches  $s$ , HO–C(25) vom ( $Z$ )-Isomeren); 4,36 und 4,42 (2  $d$ , 2 sek. HO); 5,23 ( $d \times d$ ,  $J(E)=15$ ,  $J=7,5$ , H–C(22)); 5,35 ( $m$ , H–C(6)); 5,37 ( $d \times d \times d$ , teilweise überdeckt,  $J(E)=15$ ,  $J(vic)=7,5$  und 7,5, H–C(23)). – MS.: 398 (4), 380 (5), 358 (17), 340 (40), 272 (21), 253 (17), 157 (30), 109 (35), 59 (100).

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub> (416,65) Ber. C 77,84 H 10,65% Gef. C 77,55 H 10,78%

5.1.3. *Herstellung von 2 aus 63.* Eine Lösung von 0,6 g (1,4 mmol) **63** in 30 ml Äthanol wurde mit 1,2 ml Raney-Nickel<sup>33</sup>) 24 Std. bei RT. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Das Rohprodukt ergab aus Aceton 0,488 g (81%) laut GC. (s. 5.1.2) einheitliches **2**, Smp. 174–176°.

**5.2. Synthese von 1 $\alpha$ -Hydroxycholesterin (= 5-Cholesten-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol; 53).** – 5.2.1. *Herstellung von (22E/Z)-(5,22-Cholestadien-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol)-diacetat (64) aus 5 und 60.* In Analogie zu 5.1.1 wurde aus 6 g (14,5 mmol) (3-Methylbutyl)triphenylphosphoniumbromid [32] und 7,2 ml 2 $M$  Butyllithium (14,4 mmol) bereitetes Phosphoran **60** mit 2,07 g (4,8 mmol) **5** umgesetzt und aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 120 g Kieselgel (Hexan/Äther 9:1 und 4:1) ergab 1,08 g (46%) **64**, als farbloses, laut DC. (Äther/Hexan 2:1) einheitliches Harz.  $[\alpha]_D = -33,6^\circ$  ( $c=0,5$ ). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2958 $m$ , 2872 $m$ , 1730 $s$ , 1466 $w$ , 1440 $w$ , 1370 $m$ , 1256 $s$ , 1040 $m$ , 1027 $m$ , 970 $m$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,66 und 0,68 (2  $s$ , Intensitätsverhältnis  $ca.$  1:2,5, H<sub>3</sub>C–C(13) vom ( $E$ )- bzw. ( $Z$ )-Isomeren); 1,07 ( $s$ , H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,01 und 2,02 (2  $s$ , 2 CH<sub>3</sub>COO);  $ca.$  4,7–5,2 ( $m$ , H–C(1), H–C(3), H–C(22) und H–C(23)); 5,5 ( $m$ , H–C(6)). – MS.: 424 (0,1), 364 (22), 349 (4), 253 (7), 135 (31), 118 (62), 111 (21), 69 (36), 43 (100).

C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub> (484,72) Ber. C 76,82 H 9,98% Gef. C 76,70 H 10,24%

Aus polareren Fraktionen der Säulenchromatographie wurden 0,58 g (28%) **5** zurückgewonnen.

5.2.2. *Herstellung von (22E/Z)-5,22-Cholestadien-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol (65) aus 64.* In Analogie zu 5.1.2 wurden 0,93 g (1,9 mmol) **64** verseift (Reaktionsdauer 20 Std.). Durch Einengen der Reaktionslösung i. V. auf  $ca.$  10 ml, Zutropfen von 50 ml H<sub>2</sub>O und Absaugen resultierten 0,73 g (96%). Umkristallisation aus <sup>37)</sup> Zusätzlicher Pik einer Verunreinigung der Massenzahl 400.

Äthanol/H<sub>2</sub>O ergab 0,63 g **65**, laut GC. (s. 5.1.2) als (*E/Z*)-Gemisch (1:2,8), Smp. ca. 138° (sintert bei 85°),  $[\alpha]_D = -61,2^\circ$  ( $c = 0,5$ ). – IR.: 3424 $m$ , 2960 $s$ , 2874 $m$ , 1634 $w$ , 1466 $m$ , 1437 $w$ , 1366 $w$ , 1054 $m$ , 1025 $w$ , 963 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (270 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 0,653 und 0,679 (2 *s*, Intensitätsverhältnis ca. 1:2,5, H<sub>3</sub>C–C(13) von (*E*)- bzw. (*Z*)-Isom.); 0,830 (*s* (2 zusammenfallende Signale), 2 H<sub>3</sub>C–C(25) von (*E*)-Isom.); 0,852 und 0,867 (2 *s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(25) vom (*Z*)-Isomeren); 0,89 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 0,922 (*d*, H<sub>3</sub>C–C(20) vom *Z*-Isomeren); 0,972 (*d*, H<sub>3</sub>C–C(20) vom *E*-Isomeren); 3,63 (*m*, H–C(1)); 3,73 (*m*, H–C(3)); 4,36 und 4,42 (2 *d*, *J* = 4,5 und 5, 2 sek. HO); 5,16–5,28 (*m*, H–C(22) und H–C(23)); 5,33 (*m*, H–C(6)). – MS.: 400 (15, M<sup>+</sup>), 382 (53), 364 (10), 349 (7), 289 (12), 271 (23), 253 (29), 201 (18), 175 (21), 157 (45), 69 (70), 55 (100), 43 (47).

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub> (400,65) Ber. C 80,94 H 11,07% Gef. C 80,52 H 10,90%

5.2.3. *Herstellung von 53 aus 65*. Eine Lösung von 0,4 g (1 mmol) **65** in 14 ml Äthanol wurde mit 0,8 ml Raney-Nickel<sup>33</sup> 24 Std. bei RT. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Das Rohprodukt, Smp. 156–158°, enthielt gemäss GC. (s. 5.1.2) 1,8% **55** (s. 5.2.4) als Verunreinigung. Umkristallisation aus Aceton lieferte 0,255 g **53** vom Smp. 156–158°, identisch mit authentischem Material [29].

5.2.4. *Herstellung von 5α-Cholestan-1α,3β-diol (55) aus 53*. In Analogie zu 4.5 wurde 1 g (2,48 mmol) **53** hydriert. Das Rohprodukt ergab aus Äthanol 0,692 g **55**, Smp. 155–156°,  $[\alpha]_D = +26,2^\circ$  ( $c = 0,5$ ) ([37]: Smp. 155–156°,  $[\alpha]_D = +36,9^\circ$  ( $c = 1,2$ , CHCl<sub>3</sub>)). – IR.: 3410 $m$ , 2980 $s$ , 2900 $m$ , 1475 $w$ , 1385 $w$ , 1035 $m$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 0,64 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,79 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 0,85 (*d*, *J* = 6, 2 H<sub>3</sub>C–C(25)); 0,89 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,81 (*s*, 2 HO); ca. 3,8 (*m*, H–C(1)); ca. 4,0 (*m*, H–C(3)). – MS.: 404 (8, M<sup>+</sup>), 386 (100), 371 (41), 368 (15), 232 (75), 231 (80), 213 (36), 159 (36), 107 (42), 95 (58), 81 (57), 55 (62), 43 (75).

C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub> (404,64) Ber. C 80,14 H 11,96% Gef. C 79,92 H 11,97%

6. *Synthese mit dem C<sub>5</sub>-Phosphoran-Baustein 66*. – 6.1. *Herstellung von (20(22)E)-25,25-Äthylendioxy-1α,3β-bis[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-27-nor-5,20(22)-cholestadien (67) aus 6 und 66*. Durch 30 Min. Erhitzen unter Ar mit 2,34 g (20,8 mmol) Kalium-*t*-butoxid in 54 ml Toluol wurden 8,93 g (18,9 mmol) (4,4-Äthylendioxy)pentyltriphenylphosphoniumbromid [41] in das Phosphoran **66** übergeführt, dann 4,5 g (9 mmol) **6** in 10 ml Toluol zugefügt. Nach 27 Std. Erwärmen unter Ar und Rückfluss wurde das Gemisch mit Toluol verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie an 90 g Kieselgel (Hexan/Äther 9:1 und 4:1) lieferte 4,7 g leicht verunreinigtes Produkt, aus welchem durch Säulenchromatographie an 400 g Kieselgel (Cyclohexan/Äther 2:1) 4,24 g (78%) **67** als farbloses Harz resultierten. DC. (Cyclohexan/Äther 2:1, 3mal entwickelt): 2 Flecke mit R<sub>f</sub> 0,38 und 0,42 (C(2')-Diast.);  $[\alpha]_D = -6,6^\circ$  ( $c = 0,5$ ). – IR.: 2954 $s$ , 1453 $w$ , 1379 $m$ , 1200 $m$ , 1135 $m$ , 1106 $m$ , 1080 $m$ , 1059 $s$ , 1032 $s$ , 980 $m$ , 870 $m$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz): 0,54 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,98 und 1,00 (2 *s*, H<sub>3</sub>C–C(10) von Diast.); 1,33 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(25)); 1,63 (*br. s* mit kleinen Fernkopplungen, H<sub>3</sub>C–C(20)); 3,7–3,9 (*m*, H–C(1), H–C(3) und 2mal 2 H–C(6')); 3,9 (*m*, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); ca. 4,65 (*m*, 2mal H–C(2')); 5,15 (*m*, H–C(22)); 5,43 (*m*, H–C(6)). – MS.: 444 (5), 426 (5), 382 (8), 342 (4), 87 (100), 85 (28), 55 (40), 43 (41).

C<sub>38</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub> (612,89) Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 74,66 H 10,13%

6.2. *Herstellung von (20(22)E)-1α,3β-Dihydroxy-27-nor-5,20(22)-cholestadien-25-on (68) aus 67*. Eine 50° warme Lösung von 0,265 g (0,43 mmol) **67** und 50 mg *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O in 4 ml Dioxan wurde mit 1,5 ml H<sub>2</sub>O versetzt, dann 3 Std. bei 50° belassen. Zutropfen von 10 ml H<sub>2</sub>O beim Abkühlen, dann Absaugen lieferten 0,166 g (96%) **68**, Smp. 112–115°. Analytische Probe aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Äther, Smp. 115–117°,  $[\alpha]_D = -53,6^\circ$  ( $c = 0,5$ ). – IR.: 3430 $s$ , 2956 $s$ , 1721 $s$ , 1661 $w$ , 1441 $w$ , 1380 $m$ , 1371 $m$ , 1160 $m$ , 1059 $s$ , 1027 $m$ , 959 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz): 0,54 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 1,03 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,64 (*br. s* mit kleinen Fernkopplungen, H<sub>3</sub>C–C(20)); 2,13 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(25)); ca. 3,8 (*m*, H–C(1)); ca. 3,9 (*m*, teilweise überdeckt, H–C(3)); 5,1 (*m*, H–C(22)); 5,56 (*m*, H–C(6)). – MS.: 400 (11, M<sup>+</sup>), 382 (34), 364 (18), 229 (38), 211 (37), 138 (63), 95 (100), 43 (85).

C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> (400,60) Ber. C 77,95 H 10,06% Gef. C 78,36 H 9,88%

6.3. *Herstellung von (20(22)E)-1α,3β-Diacetoxy-27-nor-5,20(22)-cholestadien-25-on (69) aus 68*. Acetylierung von 1,2 g (3 mmol) **68** (Rohprodukt aus 2 g **67** gemäss 6.2) in Analogie zu 1.4.3 (20 mg, DAP, 30 ml Pyridin/Acetanhydrid 1:1) führte zu einem Produkt, aus welchem durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Hexan/Äther 4:1) 1,36 g (93%) **69** als farbloses Harz,  $[\alpha]_D = -20,2^\circ$  ( $c = 0,5$ ), resultierten. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2980 $m$ , 1733 $s$ , 1445 $w$ , 1374 $m$ , 1259 $s$ , 1136 $w$ , 1030 $m$ , 971 $w$ . – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 0,53 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(13)); 1,08 (*s*, H<sub>3</sub>C–C(10)); 1,64 (*br. s* mit kleinen Fernkopplungen, H<sub>3</sub>C–C(20)); 2,01 und

2,05 (2 s, 2 CH<sub>3</sub>COO); 2,12 (s, H<sub>3</sub>C–C(25)); 2,38 (m, 2 H–C(23) und 2 H–C(24)); ca. 4,7–5,2 (m, H–C(1), H–C(3) und H–C(22)); ca. 5,5 (m, H–C(6)). – MS.: 484 (0,1, M<sup>+</sup>), 424 (2), 364 (69), 349 (11), 211 (57), 138 (56), 95 (77), 43 (100).

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> (484,68) Ber. C 74,34 H 9,15% Gef. C 73,93 H 9,23%

6.4. Herstellung von 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Diacetoxy-27-nor-5-cholesten-25-on (**40**) aus **69**. Eine vorhydrierte Suspension von 35 mg PtO<sub>2</sub> in 50 ml Essigester wurde zusammen mit 0,548 g (1,1 mmol) **69** bei RT. bis zur Aufnahme von 1 Äquiv. H<sub>2</sub> hydriert (Reaktionsdauer 100 Min.), dann abfiltriert und i. V. eingedampft. Der Rückstand zeigte im DC. (Hexan/Äther 2:1, 3mal entwickelt) 2 Flecke mit Rf 0,39 (entsprechend **40**) und 0,32 (entsprechend **70**) und im GC. (silylierte Probe, 3% OV-210 (Silicon, 3% Trifluor-propyl), Säule von 3 m und 270°) 76,3% **40** und 21,1% **70** (kein **69**). Umkristallisation aus Hexan ergab 0,349 g (65,2%) laut GC. 4,7% **70** enthaltendes **40**, Smp. 112–115°. Präp. DC. (Merck-PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F254) der Mutterlaugenanteile ergab aus der unpolaren Zone nach Extraktion mit Äther und Kristallisation weitere 27 mg. Umkristallisation der vereinigten Kristallisate aus Hexan lieferte 0,248 g laut DC. und GC. einheitliches **40**, Smp. 119–120°, identisch mit dem Produkt aus 2.3.7.

Aus der polaren Zone der präp. DC. liessen sich 59 mg, gemäss GC. durch 6% **40** verunreinigtes (20S)-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -Diacetoxy-27-nor-5-cholesten-25-on (**70**) als Öl mit Äther extrahieren. – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz): 0,66 (s, H<sub>3</sub>C–C(13)); 0,84 (d, J=6, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,09 (s, H<sub>3</sub>C–C(10)); 2,02 und 2,06 (2 s, 2 CH<sub>3</sub>COO); 2,14 (s, H<sub>3</sub>C–C(25)); ca. 4,9 (m, H–C(3)); 5,05 (m, H–C(1)); 5,5 (m, H–C(6)).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. als Beispiele neueren Datums unter zahlreichen Übersichtsartikeln: «Vitamin D», Herausgeber D. E. M. Lawson, Academic Press, London und New York 1978; «Vitamin D: Molecular Biology and Clinical Nutrition», Herausgeber A. W. Norman, Marcel Dekker Inc., New York und Basel 1980.
- [2] E. J. Semmler, M. F. Holick, H. K. Schnoes & H. F. DeLuca, Tetrahedron Lett. 1972, 4147.
- [3] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet & E. Rizzardo, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1974, 203.
- [4] S. zum Beispiel L. F. Fieser & M. Fieser, «Steroids», Reinhold New York 1959, S. 146 ff.
- [5] M. Morisaki, K. Bannai, N. Ikekawa & J. Rubio-Lightbourn, Chem. Pharm. Bull. 21, 1853 (1973).
- [6] T. A. Narwid, J. F. Blount, J. A. Jacobelli & M. R. Uskoković, Helv. Chim. Acta 57, 781 (1974).
- [7] T. Sato, H. Yamauchi, Y. Ogata, M. Tsujii, T. Kuniti, K. Kagei, S. Toyoshima & I. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. 26, 2933 (1978).
- [8] H. Jones & G. H. Rasmussen, in «Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe», Band 39, Springer-Verlag, New York 1980, S. 63.
- [9] A. Fürst, L. Labler & W. Meier, Helv. Chim. Acta 64, 1870 (1981).
- [10] Auslegeschrift (BRD) 1134670.
- [11] K. E. Pfitzner & J. G. Moffatt, J. Am. Chem. Soc. 87, 5670 (1965).
- [12] E. J. Corey & J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 1363.
- [13] G. Höfle & W. Steglich, Synth. Commun. 1972, 619.
- [14] C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki & T. Suda, Chem. Pharm. Bull. 22, 2101 (1974).
- [15] M. Julia & B. Badet, Bull. Soc. Chim. Fr. 1975, 1363.
- [16] K. Kondo & D. Tunemoto, Tetrahedron Lett. 1975, 1007.
- [17] J. J. Partridge, S. Faber & M. R. Uskoković, Helv. Chim. Acta 57, 764 (1974).
- [18] Y. Fujimoto, M. Morisaki & N. Ikekawa, J. Chem. Soc., Perkin 1 1975, 2302.
- [19] J. A. Edwards, J. S. Mills, J. Sundeen & J. H. Fried, J. Am. Chem. Soc. 91, 1248 (1969).
- [20] L. Ruzicka & W. H. Fischer, Helv. Chim. Acta 20, 1291 (1937).
- [21] M. Morisaki, J. Rubio-Lightbourn & N. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull. 21, 457 (1973).
- [22] E. Fattorusso, S. Magno, C. Santacroce & D. Sica, Phytochemistry 14, 1579 (1975).
- [23] A. I. Ryer, W. H. Gebert & N. N. Murrill, J. Am. Chem. Soc. 72, 4247 (1950).
- [24] W. G. Dauben & H. L. Bradlow, J. Am. Chem. Soc. 72, 4248 (1950).
- [25] PCT. Int. Appl. 80/02502; Chem. Abstr. 94, 192574a (1981).
- [26] L. J. Bellamy, «The Infrared Spectra of Complex Molecules», Third Edition, John Wiley & Sons, New York 1975, S. 154.

- [27] U. Kerb, G. Schulz, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann & G. Waldvogel, *Helv. Chim. Acta* **49**, 1601 (1966).
- [28] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, N. Popov & J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* **54**, 2281 (1971).
- [29] A. Fürst, L. Labler, W. Meier & K.-H. Pfoertner, *Helv. Chim. Acta* **56**, 1708 (1973).
- [30] L. F. Fieser & M. Fieser, (Reagents for Organic Synthesis), Band 1, John Wiley & Sons, New York, S. 567.
- [31] W. G. Salmond, M. A. Barta & J. L. Havens, *J. Org. Chem.* **43**, 790 (1978).
- [32] H. H. Inhoffen, K. Irmscher, G. Friedrich, D. Kampe & O. Berges, *Chem. Ber.* **92**, 1772 (1959).
- [33] W. Bergmann & J. P. Dusza, *J. Org. Chem.* **23**, 1245 (1958).
- [34] R. F. N. Hutchins, M. J. Thompson & J. A. Svoboda, *Steroids* **15**, 113 (1970).
- [35] A. Metayer, A. Quesneau-Thierry & M. Barbier, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 595.
- [36] Y. M. Sheikh & D. Djerassi, *Steroids* **26**, 129 (1975).
- [37] P. Striebel & Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **37**, 1094 (1954).
- [38] U. Sjöstrand, J. M. Kornprobst & C. Djerassi, *Steroids* **38**, 355 (1981).
- [39] T. C. McMorris & S. R. Schow, *J. Org. Chem.* **41**, 3759 (1976).
- [40] S. R. Schow & T. C. McMorris, *J. Org. Chem.* **44**, 3760 (1979).
- [41] L. Crombie, P. Hemersley & G. Pattenden, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1016.
- [42] J. P. Schmidt, M. Piraux & J. F. Pilette, *J. Org. Chem.* **40**, 1586 (1975).
- [43] T. A. Narwid, K. E. Cooney & M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **57**, 771 (1974).
- [44] C.-Y. Byon, M. Gut & W. Toome, *J. Org. Chem.* **46**, 3901 (1981).