

**Strukturelle Abwandlungen am Vitamin D₃, 4. Mitt.¹:
Gezielte Deuterierungen an C-6 und C-19
in Vitamin-D-Abkömmlingen**

Kurze Mitteilung

Wolfgang Reischl und Erich Zbiral*

Institut für Organische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 2. Oktober 1979. Angenommen 10. Oktober 1979)

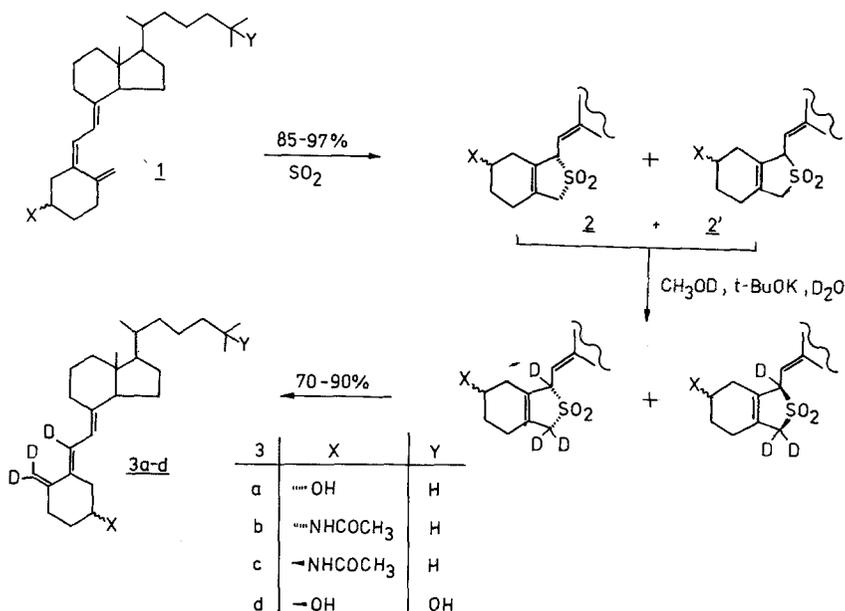
*Structural Modifications of Vitamin D₃, IV. Specific Deuteration at C-6 and C-19
of Vitamin-D Derivatives (Short Communication)*

Specific deuteration at C-6 and C-19 of (5*E*)-Vitamin-D₃ derivatives from the α - and β -sulfonadducts (**2** + **2'**) of the corresponding (5*Z*)-Vitamin-D₃ derivatives (**3a-d**) is reported.

Unter den heute üblichen Monitoren² für das Studium des Metabolismus von Vitamin D aber auch anderer Fragestellungen³ scheinen vor allem auch Deuterium- und Tritium-markierte Abkömmlinge auf ⁶. Bisherige Untersuchungen wurden fast ausschließlich mit in der Seitenkette (C-23, C-24) markierten Verbindungen durchgeführt. Markierungen an anderen Stellen des Vitamin D-Gerüsts sind weitaus schwieriger zu verwirklichen. Mit der nachstehend beschriebenen Methode gelingt es erstmals ausgehend von Vitamin D₃ oder einem synthetischen Analogon, drei Deuteriumatome am C-19 und am C-6 vollständig und in einem Schritt einzuführen.

Kürzlich berichteten wir im Rahmen von Untersuchungen über strukturelle Abwandlungsmöglichkeiten von Vitamin D₃ auch über ein Beispiel einer gezielten Deuteriumeinbringung in die Positionen, 6,19,19' *via* SO₂-Adduktbildung¹. Dieser Befund regte uns dazu an, auch noch andere, biologisch interessante Vitamin-D-Abkömmlinge in

die entsprechenden α - bzw. β -Sulfonadduktgemische (**2** + **2'**) umzuwandeln, die drei hiedurch acidifizierten Protonen des Sulfolens mittels $\text{CH}_3\text{OD}/t\text{-BuOK}/\text{D}_2\text{O}$ gegen Deuterium auszutauschen und anschließend das entsprechende isotoopenmarkierte (*5E*)-6,19,19'-Trideuteriovitamin-D₃-derivat (**3a—d**) durch heterolytisch induzierte Extrusion von Schwefeldioxid freizulegen. Daß es sich hier um eine allgemein anwendbare und leicht durchzuführende Reaktion, mit der sicherlich auch Tritium eingebracht werden kann, handelt, zeigt das nachstehende Schema.



Der Vorteil dieser Deuteriumeinbringung liegt auch darin, daß damit die Markierung von etwaigen strukturellen Varianten des Vitamin D erst am Ende einer Reaktionsfolge ermöglicht wird. Vor allem für die analoge Tritiummarkierung ist dies von Interesse. Auch das sehr bedeutsam gewordene 25-Hydroxycholecalciferol läßt sich gemäß dieser Reaktionsfolge in das für viele medizinische Anwendungen interessante 25-Hydroxy-(*5E*)-6,19,19'-trideuteriovitamin D₃ (**3d**) umwandeln⁴. Der Deuteriumgehalt liegt, wie aus den Massenspektren zu entnehmen ist, bei 95—97%. Nur bei **2b** lag er — vermutlich wegen Feuchtigkeitsspuren bei 85%. Alle spektroskopischen Daten (vgl.

exper. Teil) lassen erkennen, daß ausschließlich (5*E*)-Vitamin-D₃-Abkömmlinge gebildet werden, wie das schon am Beispiel des Vitamin-D₃ selbst festgestellt werden konnte¹. Da auf Grund erst kürzlich berichteter Untersuchungsergebnisse *trans*-Vitamin D₃ photochemisch quantitativ in das *cis*-Vitamin D₃ umgewandelt werden kann, scheint sich damit auch ein Zugang zu den anderen korrespondierenden (5*Z*)-6,19,19'-Trideuteriumvitamin-D₃-Derivaten zu eröffnen⁵.

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (A-1090 Wien, Garnisongasse 7/20) ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projektes 2966. Die XL-100-NMR-Spektren wurden mit einem vom genannten Fonds zur Verfügung gestellten Gerät aufgenommen.

Für die Überlassung von 25-Hydroxyvitamin D₃ danken wir der Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, bestens.

W. R. dankt der Kuner Nahrungsmittel Gesellschaft m.b.H. für die Gewährung eines Stipendiums.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen wie in der vorangegangenen Arbeit¹.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Sulfonaddukte

0,1—0,5 g Vitamin D₃-Derivat werden in Benzol gelöst, mit SO₂ gesättigtem Wasser versetzt und etwa 1 h lang bei Raumtemp. intensiv gerührt. Das Ende der Reaktion wird mittels DC (Benzol:Essigester 4:1) kontrolliert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit NaHCO₃ gesätt. H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Die Reinigung erfolgt, wenn notwendig, durch Säulenfiltration an Kieselgel in Benzol:Essigester 4:1. Die Ausbeute an den verschiedenen Sulfonaddukten beträgt 85—97%. Eine Abtrennung des Gemisches in die α- und β-Sulfonaddukte ist durch Chromatographie prinzipiell möglich, jedoch für die Isotopenmarkierung nicht notwendig.

NMR (60 MHz): δ = 4,73 (2H, AB-System, *J* = 10 Hz C-6H und C-7H), 3,70 (2H, br. s, C-19H). — IR (CH₂Cl₂): 1305—1310 (SO₂), 1145—1150 cm⁻¹ (SO₂).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Markierung und Freisetzung der (5E)-Vitamin D₃-Derivate

Das Sulfonadduktgemisch wird je nach einzusetzender Menge in 15—40 ml CH₃OD gelöst und pro 0,1 g Adduktgemisch mit 0,3 g *t*-BuOK und 0,1 ml D₂O versetzt. Es ist hierbei auf strengen Feuchtigkeitsausschluß zu achten. Die Reaktionslösung wird etwa 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 1 h lang rückflußgekocht. Die Lösung wird hernach mit NaCl gesätt. H₂O neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im RV abdestilliert. Die Reinigung des markierten Materials erfolgt durch Säulenfiltration an Kieselgel in Benzol:Essigester 4:1. Die Ausbeute an (5*E*)-Vitamin D₃-Derivaten liegt bei 70—90%. Der Deuteriumgehalt beträgt zwischen 95 und 97%. Alle dargestellten Verbindungen zeigen im UV ein λ_{max} bei 273 nm (ε = 24 000) und ein λ_{min} bei 225 nm. — NMR (60 MHz): δ = 5,85 (s, 1H, C-7H),

die Signallagen von C-3H und den Methylgruppen sind die gleichen wie in den entsprechenden nichtdeutერიerten Verbindungen. MS (70 eV): $m/e =$

3 a 387 (47%, M^+), 274 (23), 139 (80), 57 (100).

3 b 428 (6%, M^+), 369 (100), 256 (45), 121 (55).

3 c 428 (5%, M^+), 369 (100), 256 (40), 121 (70).

3 d 403 (23%, M^+), 274 (11), 139 (53), 121 (100).

Literatur

- ¹ 3. Mitt.: W. Reischl und E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1763 (1979).
- ² Vitamin D, Basic Research and its Clinical Applications, S. 177—259. Berlin-New York: Walter de Gruyter. 1979.
- ³ E. Berman, N. Friedman, Y. Mazur, M. Sheves und Z. V. J. Zaretskii in Vitamin D, *ibid.*, S. 65.
- ⁴ H. G. Grigoleit, D. Kraft, K. Schaefer, G. Offermann, D. von Herrath und G. Delling in Vitamin D, *ibid.*, S. 877.
- ⁵ H. J. C. Jacobs, J. W. J. Gielen und E. Havinga in Vitamin D, *ibid.*, S. 61.
- ⁶ D. G. M. Lawson, Vitamin D, S. 38. London-New York-San Franzisko: Academic Press. 1978.