

Über die Darstellung der 7*R*-Oxirane von 5*Z*- und 5*E*-10-Oxo-19-norcholecalciferol [1]

Wolfgang Reischl

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

On the Synthesis of the 7*R*-Oxiranes of 5*E*- and 5*Z*-10-Oxo-19-norcholecalciferol

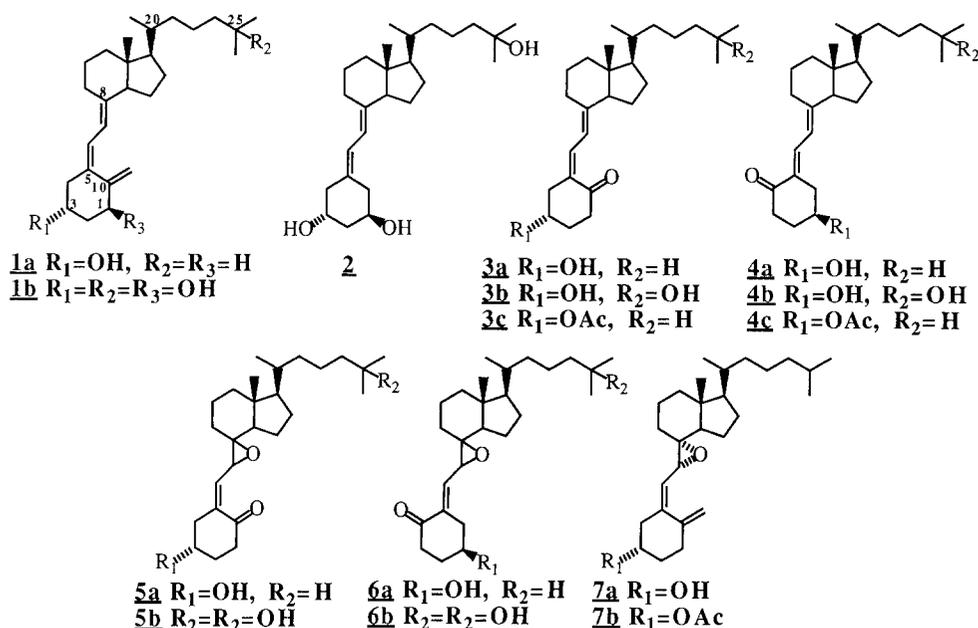
Summary. The two title compounds **12b** and **13b** have been prepared by direct oxidation of the corresponding 10-oxo-19-norcholecalciferol derivatives **3c** and **4c** with *MCPBA*. The generation of **12b** and **13b** by treatment of the Δ^7 epoxidized ethylisoxazolin adducts of 5*Z*- and 5*E*-cholecalciferol **8a**, **8b** and **9a**, **9b** with $\text{Mo}(\text{CO})_6$ failed, since besides the retroaldol cleavage of the heterocycle a deoxygenation of the oxirane with retention of configuration to the Δ^7 double bond occurs.

Keywords. Vitamin D; 7*R*-Oxiranes of the ethylisoxazoline adducts of 5*Z*- and 5*E*-cholecalciferol; 7*R*-Oxiranes of 5*Z*- and 5*E*-10-oxo-19-norcholecalciferol; $\text{Mo}(\text{CO})_6$ induced deoxygenation of oxiranes.

Einleitung

Die Entdeckung, daß Vitamin D **1a** ein Prohormon ist, ist zweifellos verantwortlich für das vielfache Interesse an dieser Verbindungsklasse der 9,10-Secosteroide. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D_3 **1b** (Calcitriol) ist die eigentlich wirksame Verbindung für die Steuerung der Calciumhomeostase [2]. Neben den klassischen calcitropen Eigenschaften (Calciumresorption, Knochenmineralisation) von **2b** konnten Einflüsse auf die Differenzierung und Proliferation verschiedenster Zelltypen festgestellt werden [3]. Der Einsatz von **2b** für die Behandlung von proliferativen Krankheiten ist jedoch sehr beschränkt durch seine potente calcemische Wirkung. Eine teilweise Trennung des Wirkungsspektrums gelang durch die Synthese von Strukturvarianten in der Seitenkette [4]. Über Strukturvariationen im Trienteil dieses Moleküls und deren Auswirkung auf die biologische Wirkung ist jedoch wenig bekannt. Einzig die von der Arbeitsgruppe um DeLuca beschriebenen 19-Norvitamin- D_3 -Derivate besitzen zelldifferenzierende Eigenschaften ohne große calcemische Wirkung [5].

Metaboliten mit oxidativ verändertem Triensystem sind mehrere aufgefunden worden. Es sind dies die 10-Oxo-19-nor-Verbindungen **3b** und **4b** [5] und die an der Δ^7 epoxidierten **5b** und **6b** [6]. Die genannten Verbindungen wurden aus verschiedenen Zelltypen (HL 60, U937) isoliert und einige biologische Daten wurden mitgeteilt [6]. Über die biologische Bildungsweise dieser trienoxydierten Vitamin-D-Derivate ist jedoch nichts bekannt und möglicherweise handelt es sich dabei um Abbaumetaboliten. Ein interessantes biomimetrisches Oxidationsmodell für die



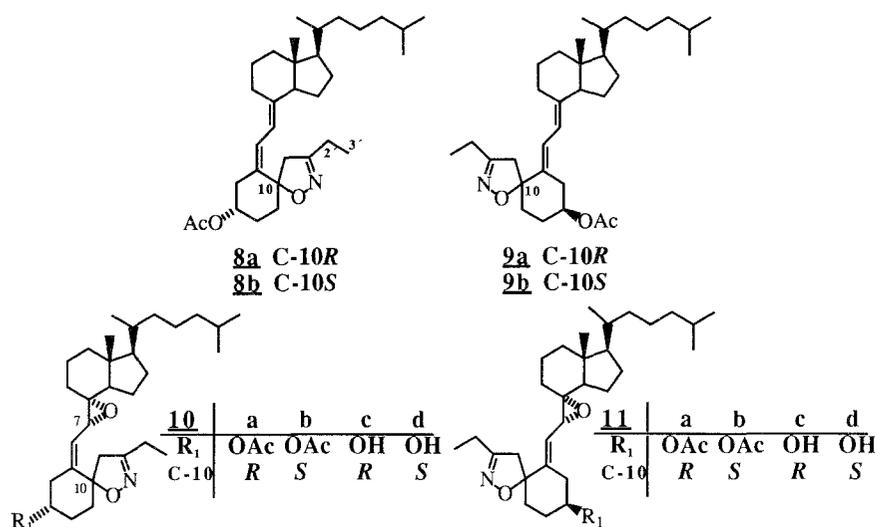
Schema 1.

Bildung von **3a** und **3b** wurde von Yamada vorgestellt [8]. Ein Zugang zu den Verbindungen **12b** und **13b** wird in der vorliegenden Arbeit mitgeteilt.

Ergebnisse und Diskussion

Die 1,3-dipolare Addition von Nitriloxiden an die Exomethylengruppe und die darauffolgende Fragmentierung der gebildeten Isoxazolinaddukte mit Hilfe von $Mo(CO)_6$ stellt einen einfachen Weg zur Gewinnung der 10-Oxo-19-norvitamin-D-Derivate **8a**, **8b** und **9a**, **9b** dar [9]. Epoxidierung der Δ^7 -Doppelbindung in den Isoxazolinaddukten sollte stabile Vorstufen für die bequeme Freilegung von **12b** bzw. **13b** liefern, da ja die 10-Oxo-19-norvitamin-D-Derivate **3a** und **4a** anfällig für *E/Z*-Isomerisierung sind [10].

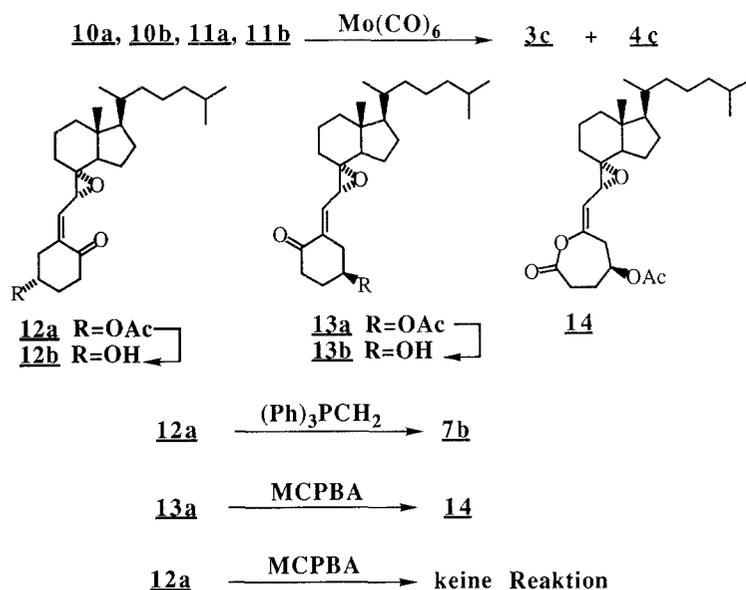
Umsetzung der individuellen Isoxazolinaddukte von Cholecalciferol **8a** und **8b** mit *MCPBA* liefert ausschließlich die *7R*-Oxirane in ausgezeichneten Ausbeuten. Der Angriff der Persäure erfolgt selektiv an der Unterseite der Δ^7 -Doppelbindung. Produkte einer Epoxidierung an der Δ^5 -Doppelbindung wurden nicht aufgefunden. Ebenso erfolgt keine Oxidation am Adduktanteil [11]. Zur Absicherung der *7R* Stereochemie in den Verbindungen **10a** und **10b** wurde das *7R*-Oxiran von Cholecalciferolacetat **7b** selbst als Ausgangsmaterial für die 1,3-dipolare Addition herangezogen. Die *7R*-Konfiguration von **7b** ist durch eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert [12]. Die auf solche Weise in ebenfalls sehr guten Ausbeuten zugänglichen diastereomeren Adduktderivate waren mit den auf obigem Wege dargestellten **10a** und **10b** identisch. Im Gegensatz zur einfachen Oxidation der Isoxazolininderivate der 5Z-Reihe verläuft die Epoxidierung der 5E-Isoxazolinaddukte **9a** und **9b** äußerst mangelhaft. Die jeweiligen Verbindungen konnten nur in Ausbeuten von 40–50% (vgl. ~90% in der Z-Reihe) erhalten werden. Produkte einer Oxidation der



Schema 2.

Doppelbindung des Heterocycluses [11] wurden ebenfalls nicht aufgefunden, wie auch sonst keine weiteren definierten Produkte aus diesen Umsetzungen isoliert werden konnten. Zur besseren Charakterisierung wurden die Adduktacetate durch Verseifung mit NaOMe in ihre 3-OH-Verbindungen übergeführt (siehe experimenteller Teil). Die Zuordnung der Stereochemie an C-10 in diesen Verbindungen ist sehr leicht möglich. Wie in den Isoxazolinaddukten selbst, da ja das Substitutionsmuster und damit die Konformation des A-Ringteiles durch die Oxidation an der Δ^7 -Doppelbindung keine Änderung erfährt, ist das H-3-Signal in den Kernresonanzspektren charakteristisch und diagnostisch. Die 10*R*-Verbindungen (sowohl der 5*E*- als auch der 5*Z*-Reihe) zeigen H-3 Halbwertsbreiten von 19–22 Hz und die 10*S*-Verbindungen Halbwertsbreiten von 9–14 Hz. Für die Zuordnung der Stereochemie an C-10 der Isoxazolinaddukte von Cholcalciferol und Ergocalciferol siehe [13].

Versuche, mit Hilfe der Mo(CO)₆-induzierten Fragmentierung [9] zu den Titelverbindungen **12b** und **13b** zu gelangen, schlugen jedoch fehl. Es erfolgte in allen Fällen neben der formalen Retroaldolspaltung zur 10-oxo-Funktionalität gleichzeitig eine Deoxygenierung der Oxiranfunktion. Die Δ^5 -Doppelbindung war unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil, und es wurden immer 5*E*/5*Z*-Gemische von **3c** und **4c** gebildet, unabhängig davon, ob das Ausgangsmaterial 5*E* oder 5*Z* konfiguriert war. Die Deoxygenierung der 7*R*-Oxirane erfolgte jedoch unter Erhalt der ursprünglichen Doppelbindungsgeometrie. Wie die Arbeitsgruppe um Alper zeigte, ist die typische Reaktion von Mo(CO)₆ gegenüber Vinyloxirane eine Umlagerung zu α/β -ungesättigten Carbonylverbindungen über eine vermutete Hydrid- π -molybdän-carbonyl-Zwischenstufe [14]. Umgelagerte Produkte wurden in den obigen Reaktionen jedoch nicht aufgefunden. Vermutlich liegt die Ursache für dieses andere Reaktionsverhalten einerseits im speziellen Substitutionsmuster der Ausgangsmaterialien und/oder in der Bildung von sehr reaktivem Mo(CO)₃(CH₃CN)₃ während der Reaktion (Lösungsmittel: Acetonitril) [15], welche im vorliegenden Fall die Reaktion in Richtung vollständiger Deoxygenierung treibt. Für eine



Schema 3.

Übersicht über verschiedene Methoden zur Deoxygenierung von Oxiranen zu Olefinen siehe [16].

Die Zielverbindungen **12b** und **13b** wurden nun durch direkte Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*MCPBA*) aus den 10-Oxo-19-norcholecalciferolderivaten **3c** und **4c** dargestellt. Das 5*Z*-Isomere **3c** reagiert glatt und in guten Ausbeuten mit *MCPBA* zu **12a**. Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen war keine *E/Z*-Isomerisierung zu beobachten. Der Strukturbeweis erfolgte durch Überführung von **12a** in das bekannte **7b** [12] mit Triphenylmethylenphosphoran [17]. Die freie 3-OH-Verbindung **3a** läßt sich ebenfalls in guten Ausbeuten zu **12b** oxidieren. Im Gegensatz dazu ist die Umsetzung des 5*E*-10-Oxo-19-norcholecalciferolderivates **4c** mit *m*-Chlorperbenzoesäure nicht einheitlich und unvollständig. Neben der gewünschten Verbindung **13a**, Ausgangsmaterial, wird die durch Bayer-Villiger-Reaktion zusätzlich oxidierte Verbindung **14** erhalten. Tatsächlich erfolgt die Bayer-Villiger-Reaktion erst nach der Einführung des Oxiranringes an der Δ^7 -Doppelbindung, wie durch Umsetzung von **13a** mit *MCPBA* zu **14** gezeigt werden konnte. Die 5*Z*-konfigurierte Verbindung ist jedoch unter den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil und wird nicht zu einer zu **14** analogen Verbindung weiteroxidiert.

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der ^1H NMR-Spektren erfolgte mit einem Bruker-WP-80-CW-, die der ^{13}C NMR-Spektren (*J*-moduliert) mit einem Bruker-WM-250-Gerät in CDCl_3 mit *TMS* als internem Standard. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät 377, die UV-Spektren mit einem Gerät Cary 16 und die optischen Drehungen mit einem Perkin-Elmer-241-Polarimeter aufgenommen. Zur Aufnahme der Massenspektren diente ein Varian-CH-7-Spektrometer. Dünnschichtchromatographie wurde mit Fertigplatten (Kieselgel 60 F254, Fa. Merck) ausgeführt. Die Detektion geschah, wenn möglich, durch UV-Licht, sonst durch Besprühung mit 2proz. Cer(IV)-nitrat Lsg. in 2 *N* H_2SO_4 und anschließendem Verkohlen auf einer Heizplatte. Zur Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm, Fa. Merck) wurde ein selbstgebautes Flash-Chromatographiesystem verwendet. Alle

Reaktionen wurden im Dunklen und unter Argon ausgeführt. Chromatographie und Handhabung der 10-Oxo-19-nor-Verbindungen wurde ausschließlich unter rotem Dunkelkammerlicht ausgeführt. (5E)-Vitamin-D-Derivate wurden aus den (5Z)-Verbindungen über die SO₂-Addukte [18] hergestellt. Die Isoxazolinaddukte wurden nach Lit. [9] dargestellt. Acetylierte Ausgangsverbindungen wurden mit Pyridin/ Essigsäureanhydrid in der üblichen Weise bereitet. Verseifung der Acetate erfolgte durch Umesterung in abs. Methanol mit katalytischen Mengen NaOMe und üblicher Aufarbeitung.

5Z-10R-7R-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-acetat (**10a**)

Zu einer Lösung aus 0.170 g **8a** (0.34 mmol) in 40 ml CHCl₃ wurde bei 0 °C eine Lösung aus 0.067 g MCPBA (85% ig, 1.1 Äquiv.) in 20 ml CHCl₃ langsam zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die organische Phase mehrmals mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel lieferte 0.162 g **10a** (92%): $R_f = 0.10$ (Petrolether:Ether = 7:3). IR (CH₂Cl₂): $\nu = 2960 \text{ cm}^{-1}$, 2880, 1740, 1605, 1485, 1450, 1385, 1250, 1230, 1030, 915, 900, 880, 835. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.83$ (s, 3H, 18-H₃), 0.85 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.90 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H, 21-H₃), 1.15 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H, 3'-H₃), 2.03 (s, 3H, Acetat), 2.38 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H₂), 2.98 (s, 2H, 19-H₂), 4.29 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 4.73 (m, $w_{1/2} = 22.5 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 5.08 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, 6-H). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 208 \text{ nm}$.

5Z-10S-7R-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-acetat (**10b**)

0.162 g **8b** (0.33 mmol) wurden mit 0.064 g MCPBA (85% ig, 1.1 Äquiv., CHCl₃, 0 °C) nach obiger Vorschrift oxidiert. Flash-Chromatographie an Kieselgel lieferte 0.151 g (89%) **10b**: $R_f = 0.15$ (Petrolether:Ether = 7:3). IR (CH₂Cl₂): $\nu = 2960 \text{ cm}^{-1}$, 2880, 1740, 1600, 1475, 1470, 1450, 1380, 1370, 1245, 1040, 920, 905, 875. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.60$ (s, 3H, 18-H₃), 0.86 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.90 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H, 21-H₃), 1.15 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H, 3'-H₃), 2.03 (s, 3H, Acetat), 2.33 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H₂), 2.91 (AB-System, $J = 16 \text{ Hz}$, 2H, 19-H₂), 4.67 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 4.98 (m, $w_{1/2} = 9 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 4.99 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H, 6-H). UV(95% Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 208 \text{ nm}$.

Ethylisoxazolinaddukte von 7R-Cholecalciferol-oxiran-3-acetat (**7b**)

Aus 0.800 g 7R-Vitamin D₃-oxiran-3-acetat **7b** (1.81 mmol) wurden entsprechend der Arbeitsvorschrift in [9] umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurden 0.362 g **10a** (39%) und 0.389 g **10b** (32%) erhalten.

5E-10R-7R-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-acetat (**11a**)

0.060 g (0.13 mmol) **9a** wurden in 10 ml CHCl₃ gelöst und bei 0 °C 0.038 g MCPBA (85% ig, 1.1 Äquiv.) in 5 ml CHCl₃ zugetropft. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel in Petrolether:Ether = 7:3 erhielt man 0.027 g (41%) **11a**: $R_f = 0.07$. IR (CH₂Cl₂): $\nu = 2960 \text{ cm}^{-1}$, 2880, 1740, 1385, 1375, 1245, 1045, 900. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.53$ (s, 3H, 18-H₃), 0.83 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.91 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H, 21-H₃), 1.15 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, 3'-H₃), 2.03 (s, 3H, Acetat), 2.35 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H₂), 2.85 (br. s., 2H, 19-H₂), 3.65 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 4.85 (m, $w_{1/2} = 20 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 5.63 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, 6-H). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 208 \text{ nm}$.

5E-10S-7R-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-acetat (**11b**)

0.106 g (0.21 mmol) **9b** wurden mit 0.045 g MCPBA (85% ig, 1.1 Äquiv.) analog obiger Vorschrift umgesetzt. Flash-Chromatographie lieferte 0.053 (49%) **11b**: $R_f = 0.19$ (Petrolether:Ether = 1:1). IR (CH₂Cl₂): $\nu = 2960 \text{ cm}^{-1}$, 2880, 1735, 1470, 1450, 1370, 1250, 1235, 1030, 980, 885. ¹H-NMR (CDCl₃):

$\delta = 0.69$ (s, 3H, 18-H₃), 0.86 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.92 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.13 (t, $J = 7$ Hz, 3H, 3'-H₃), 2.02 (s, 3H, Acetat), 2.31 (q, $J = 7$ Hz, 2H, 2'-H₂), 2.83 (AB-System, $J = 17$ Hz, 2H, 19-H₂) 3.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 7-H), 4.02 (m, $w_{1/2} = 13$ Hz, 1H, 3-H), 5.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 6-H). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\max} = 206$ nm.

5Z-7R-10R-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-OH (10c)

Aus 0.117 g **10a** (0.23 mmol) wurden 0.095 g (89%) **10c** erhalten: $R_f = 0.06$ (Petrolether:Ether = 3:7), $[\alpha]_D^{20} = -22.1$ ($c = 0.62$, CHCl₃). IR (CH₂Cl₂): $\nu = 3620$ cm⁻¹, 3450, 2960, 2940, 2880, 1470, 1450, 1435, 1390, 1060, 895, 875. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.84$ (s, 3H, 18-H₃), 0.87 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.91 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.18 (t, $J = 8$ Hz, 3H, 3'-H₃), 2.37 (q, $J = 8$ Hz, 2H, 2'-H₂), 2.96 (s, 2H, 19-H₂), 3.71 (m, $w_{1/2} = 19$ Hz, 1H, 3-H), 4.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 7-H), 5.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 6-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 159.7$ (C-1'), 141.3 (C-5), 123.4 (C-6), 87.9 (C-10), 70.4 (C-3), 65.8 (C-7), 56.8 (C-14), 55.6 (C-8), 54.4 (C-17), 47.0 (C-13), 46.0 (C-19), 39.6 (C-12), 39.4 (C-24), 36.1 (C-22), 35.6 (C-20), 35.5 (C-21), 32.6 (C-1), 30.4 (C-4), 29.7 (C-19), 28.0 (C-25), 27.4 (C-16), 23.9 (C-23), 22.8 (C-27), 22.6 (C-26), 22.3 (C-15), 21.5 (C-11), 20.2 (C-2'), 18.9 (C-21), 12.9 (C-18), 11.0 (C-3'). MS (70 eV, 170 °C), m/e (%) = 471 (M^+ , 1), 295 (1), 247 (8), 178 (22), 135 (71), 97 (30), 85 (31), 81 (43), 69 (60), 57 (100), 43 (93). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\max} = 208$ nm. C₃₀H₄₉NO₃: ber. 471.3712; gef. 471.3694 ± 0.005 (MS).

5Z-7R-10S-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-OH (10d)

Aus 0.107 g **10b** (0.21 mmol) wurden 0.085 g **10d** (86%) erhalten. **10d**: $R_f = 0.04$ (Petrolether:Ether = 3:7), $[\alpha]_D^{20} = +64$ ($c = 0.775$, CHCl₃). IR (CH₂Cl₂): $\nu = 3620$ cm⁻¹, 3450, 2960, 2880, 1475, 1470, 1450, 1435, 1385, 1040, 900, 870. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.61$ (s, 3H, 18-H₃), 0.86 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.90 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.15 (t, $J = 8$ Hz, 3H, 3'-H₃), 2.33 (q, $J = 8$ Hz, 2H, 2'-H₂), 2.90 (AB-System, $J = 16$ Hz, 2H, 19-H₂), 3.02 (m, $w_{1/2} = 11$ Hz, 1H, 3-H), 4.67 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 7-H), 5.08 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 6-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 158.7$ (C-1'), 140.2 (C-5), 124.6 (C-6), 89.00 (C-10), 66.2 (C-3), 65.7 (C-7), 56.7 (C-14), 55.1 (C-17), 54.3 (C-8), 46.8 (C-13), 45.8 (C-19), 44.9 (C-4), 39.5 (C-24), 39.5 (C-12), 36.1 (C-22), 35.6 (C-20), 32.3 (C-2), 30.2 (C-2), 30.2 (C-1), 29.7 (C-9), 28.0 (C-25), 27.4 (C-16), 23.9 (23), 22.8 (C-27), 22.6 (C-26), 22.4 (C-15), 21.5 (C-11), 20.1 (C-2'), 18.9 (C-21), 12.8 (C-18), 10.9 (C-3'). MS (70 eV, 150 °C): m/e (%) = 471 (M^+ , 1), 339 (5), 295 (1), 247 (6), 178 (14), 135 (26), 97 (30), 85 (40), 83 (36), 71 (63), 69 (55), 57 (100), 43 (76). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\max} = 208$ nm. C₃₀H₄₉NO₃: ber. 471.3712; gef. 471.3694 ± 0.005 (MS).

5E-7R-10R-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-OH (11c)

0.024 g (0.048 mmol) **11a** ergaben nach Verseifung und Reinigung 0.019 g (86%) **11c**: $R_f = 0.13$ (Petrolether:Ether = 3:7), $[\alpha]_D^{20} = -1.4$ ($c = 0.66$, CHCl₃). IR (CH₂Cl₂): $\nu = 3600$ cm⁻¹, 3480, 2980, 2860, 1460, 1370, 1305, 1060, 1040, 880. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.68$ (s, 3H, 18-H₃), 0.82 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.91 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21-H₃), 1.17 (t, $J = 7$ Hz, 3H, 3'-H₃), 2.13 (q, $J = 7$ Hz, 2H, 2'-H₂), 2.83 (s, 2H, 2H-2'), 3.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 7-H), 3.90 (m, $w_{1/2} = 20$ Hz, 1H, 3-H), 5.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 6-H). MS (70 eV, 170 °C): m/e (%) = 471 (M^+ , 10), 453 (12), 435 (20), 247 (78), 224 (22), 199 (34), 177 (22), 152 (22), 147 (30), 135 (100), 107 (35), 95 (50), 91 (65), 81 (62), 71 (48), 57 (48), 55 (89), 43 (76). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\max} = 219$ nm. C₃₀H₄₉NO₃: ber. 471.3712; gef. 471.3700 ± 0.004 (MS).

5E-7R-10S-Ethylisoxazolinadduktoxiran-3-OH (11d)

0.020 g (0.04 mmol) **11b** wurden mit NaOMe in Methanol/Ether verseift. Nach Aufarbeitung und Säulenfiltration an Kieselgel erhielt man 0.016 g (85%) **11d**: $R_f = 0.20$ (Petrolether:Ether = 3:7), $[\alpha]_D^{20} = +95$ ($c = 0.8$, CHCl₃). IR (CH₂Cl₂): $\nu = 3620$ cm⁻¹, 3450, 2960, 2940, 2880, 1470, 1380, 1295.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.71$ (s, 3H, 18- H_3), 0.88 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26- H_3 , 27- H_3), 0.91 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21- H_3), 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3H, 3'- H_3), 2.33 (q, $J = 7$ Hz, 2H, 2'- H_2), 3.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 7-H), 3.97 (m, $w_{1/2} = 14$ Hz, 1H, 3-H), 5.60 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 6-H). MS (70 eV, 160 °C): m/e (%) = 471 (M^+ , 12), 453 (18), 435 (30), 290 (20), 247 (73), 224 (26), 212 (15), 199 (38), 182 (33), 177 (23), 152 (23), 147 (26), 135 (100), 111 (30), 107 (33), 95 (60), 81 (59), 71 (54), 57 (54), 55 (91), 43 (85). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 210$ nm. $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}_3$: ber. 471.3712; gef. 471.3708 \pm 0.004 (MS).

5Z-7R-Epoxy-10-Oxo-19-norcholecalciferolacetat (**12a**)

Zu einer Lösung aus 0.078 g **3c** (0.18 mmol) in 30 ml CHCl_3 wurde bei 0 °C eine Lösung von 0.036 g MCPBA (85% ig, 1 Äquiv.) in 20 ml CHCl_3 langsam zugetropft. Nach beendeter Reaktion wurde die organische Phase mehrmals mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel in Petrolether:Ether = 7:3 lieferte 0.068 g **12a** (85%): $R_f = 0.17$ (Petrolether:Ether = 7:3). IR (CH_2Cl_2): $\nu = 2980$ cm^{-1} , 2940, 2880, 1745, 1700, 1625, 1475, 1380, 1370, 1240, 1140, 1050, 1020, 980, 970, 830. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.86$ (s, 3H, 18- H_3), 0.87 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26- H_3 , 27- H_3), 0.92 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21- H_3), 2.08 (s, 3H, Acetat), 4.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 7-H), 5.20 (m, $w_{1/2} = 10.5$ Hz, 1H, 3-H), 5.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 6-H). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 250$ nm.

7b aus **12a**

Zu einer Suspension von 0.048 g Triphenylmethylphosphoniumbromid (0.135 mmol) in 3 ml abs. THF wurden unter Eiskühlung 0.084 ml *n*-BuLi (1.6 M, Hexan) zugetropft. Nach 10 min wurden 0.020 g **12a** (0.045 mmol) in 1 ml abs. Ether zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht belassen. Zur Aufarbeitung wurde mit H_2O versetzt und die organische Phase mehrmals mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Säulenfiltration über Kieselgel wurden 0.012 g **12a** (67%) isoliert.

5E-7R-Epoxy-10-oxo-19-norcholecalciferolacetat (**13a**)

Zu einer Lösung von 0.04 g **4c** (0.093 mmol) in 10 ml CHCl_3 wurde bei 0 °C 0.018 g MCPBA (85% ig, 1.1 Äquiv.) in 5 ml CHCl_3 zugetropft. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase mehrmals mit ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie lieferte 0.014 g **13a** (34%) und 0.010 g **14** (23%).

13a: $R_f = 0.16$ (Petrolether:Ether = 1:1). IR (CH_2Cl_2): $\nu = 2960$ cm^{-1} , 2940, 2880, 1740, 1700, 1625, 1475, 1380, 1370, 1300, 1240, 1150, 1050. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.69$ (s, 3H, 18- H_3), 0.87 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26- H_3 , 27- H_3), 0.92 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21- H_3), 2.07 (s, 3H, Acetat), 3.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 7-H), 5.22 (m, $w_{1/2} = 14$ Hz, 1H, 3-H), 6.54 (dt, $J = 8.3$ Hz und 1.9 Hz, 1H, 6-H). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 250$ nm.

14: $R_f = 0.14$ (Petrolether:Ether = 1:1). IR (CH_2Cl_2): $\nu = 2960$ cm^{-1} , 2940, 2880, 1770, 1745, 1470, 1450, 1380, 1370, 1240, 1120, 1040, 1020. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.70$ (s, 3H, 18- H_3), 0.80 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26- H_3 , 27- H_3), 0.92 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21- H_3), 2.08 (s, 3H, Acetat), 3.64 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 7-H), 5.00 (m, $w_{1/2} = 15$ Hz, 1H, H-3), 5.50 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 6-H). MS (70 eV, 120 °C): m/e (%) = 460 (M^+ , 3), 264 (11), 247 (33), 171 (19), 135 (100), 125 (16), 120 (31), 109 (19), 95 (15), 93 (10), 81 (14), 69 (12), 57 (15), 43 (38).

5Z-7R-Epoxy-10-oxo-19-norcholecalciferol (**12b**)

0.050 g **12a** (0.11 mmol) ergaben nach Verseifung 0.040 g (91%) **12b**: $R_f = 0.14$ (Petrolether:Essigester = 7:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.6$ ($c = 1.32$, CHCl_3). IR (CH_2Cl_2): $\nu = 3620$ cm^{-1} , 3500, 2960, 2940, 2880, 1695, 1625, 1475, 1390, 1225, 1130, 1070, 960, 870. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3H, 18- H_3), 0.86 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26- H_3 , 27- H_3), 0.91 (d, $J = 3$ Hz, 3H, 21- H_3), 4.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 7-H), 4.27 (m, $w_{1/2} = 16$ Hz, 1H, 3-H), 5.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 201.5$ (C-10), 138.6 (C-5), 137.1 (C-6), 66.6 (C-8), 65.9 (C-3), 56.8 (C-14), 56.4 (C-17), 54.3 (C-7), 45.9 (C-13), 42.8 (C-4), 39.5 (C-24), 39.5 (C-12),

37.0 (C-2), 26.1 (C-22), 35.5 (C-20), 31.3 (C-1), 30.8 (C-16), 28.0 (C-25), 27.3 (C-9), 23.8 (C-23), 22.8 (C-27), 22.6 (C-26), 22.3 (C-11), 20.0 (C-15), 18.9 (C-21), 12.5 (C-18). MS (70 eV, 140 °C): $m/e = 402$ (M^+ , 17), 386 (5), 247 (11), 138 (70), 120 (84), 69 (75), 57 (90), 55 (83), 43 (100). UV (95% Ethanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 255$ (10600) nm. $C_{26}H_{42}O_3$: ber. 402.3134; gef. 402.3147 ± 0.004 (MS).

Epoxidierung von 0.020 g **3a** (0.052 mmol) mit *MCPBA* (1 Äquiv. $CHCl_3$, 0 °C) lieferte 0.015 g **12b** (71%).

5E-7R-Epoxy-10-oxo-19-norvitamin D₃ (**13b**)

0.014 g **13a** (0.032 mmol) ergaben 0.010 g **13b** (78%): $R_f = 0.10$ (Petrolether:Essigester = 7:3), $[\alpha]_D^{20} = +32.7$ ($c = 0.53$, $CHCl_3$). (CH_2Cl_2): $\nu = 3600\text{ cm}^{-1}$, 3460, 2990, 2940, 2880, 1690, 1610, 1460, 1370, 1250, 1130, 1070. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.72$ (s, 3H, 18-H₃), 0.86 (d, $J = 6$ Hz, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0.92 (d, $J = 6$ Hz, 3H, 21-H₃), 3.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 7-H), 4.22 (m, $w_{1/2} = 16$ Hz, 1H, 3-H), 6.52 (dt, $J = 8$ und 2 Hz, 1H, 6-H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 198.5$ (C-10), 138.1 (C-5), 135.2 (C-6), 69.9 (C-8), 66.3 (C-3), 56.7 (C-14), 55.5 (C-17), 53.8 (C-7), 46.1 (C-13), 39.5 (C-24), 39.3 (C-12), 36.1 (C-22), 35.7 (C-20), 35.6 (C-4), 35.4 (C-2), 31.0 (C-1), 30.8 (C-16), 28.0 (C-25), 27.4 (C-9), 23.8 (C-23), 22.8 (C-27), 22.6 (C-26), 22.3 (C-11), 20.1 (C-15), 18.7 (C-21), 12.4 (C-18). MS (70 eV, 150 °C): m/e (%) = 402 (M^+ , 29), 386 (5), 247 (18), 138 (83), 120 (100), 69 (53), 57 (85), 43 (83). $C_{26}H_{42}O_3$: ber. 402.3134; gef. 402.3144 ± 0.004 . UV (95% Ethanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 254$ (7200) nm.

Epoxidierung von 0.015 g **13a** (0.039 mmol) mit *MCPBA* (1 Äquiv. $CHCl_3$, 0 °C) ergab 0.006 g **14** (38%).

Unter analogen Reaktionsbedingungen (0 °C, 1.1 Äquiv. *MCPBA*) war **12a** stabil.

Dank

Die Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel stellte in dankenswerter Weise Vitamin D₂ und D₃ zur Verfügung. Der Hochschuljubiläumstiftung der Stadt Wien sei für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

Literatur

- [1] Auszugsweise präsentiert: Reischl W. (1988) Proceedings of the 7th Workshop on Vitamin D. De Gruyter, Berlin, New York, S. 66
- [2] Für eine Übersicht über Chemie und Biochemie von Vitamin D: Norman A. W. (1979) Vitamin D. The Calcium Homeostatic Steroid Hormone. Academic Press, New York
- [3] Reichel H., Koeffler H. P., Norman A. W. (1988) New Eng. J. of Med.: 980
- [4] Calverley M. J. (1987) Tetrahedr.: 4609; Zhou J.-Y., Norman A. W., Chen D.-L., Sun G.-W., Uskokovic M., Koeffler H. P. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **87**: 3929; Neef G., Steinmeyer A. (1991) Tetrahedr. Lett.: 5073
- [5] Perlman K. L., Sicinski R. R., Schnoes H. K., DeLuca H. F. (1990) Tetrahedr. Lett.: 1823; Perlman K. L., Swenson R. E., Paaren H. E., Schnoes H. K., DeLuca H. F. (1991) Tetrahedr. Lett.: 7663; Perlman K. L., DeLuca H. F. (1992) Tetrahedr. Lett.: 2937; Steinmeyer A., Neef G. (1992) Tetrahedr. Lett.: 4879
- [6] Napoli J. L., Sommerfeld J. L., Pramanik B. C., Gardner R., Sherry A. D., Partridge J. J., Uskokovic M. R., Horst R. L. (1983) Biochemistry **22**: 3636; Simpson R. U., Wichmann J. K., Paaren H. E., Schnoes H. K., DeLuca H. F. (1984) Arch. Biochem. Biophys. **230**: 21; Okabe T., Ishizuka S., Fujisawa M., Watanabe J., Takaku F. (1985) Biochem. Biophys. Res. Commun. **127**: 635; Gray T. K., Millington D. S., Maltby D. A., Williams M. E., Cohen M. S., Dodd R. C. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **82**: 8218; Stern P. H., Horst R. L., Gardner R., Napoli J. L. (1985) Arch. Biochem. Biophys. **236**: 555; Hayashi T., Yamada S., Fujisawa M., Watanabe J., Takaku F. (1987) Biochem. Biophys. Res. Commun. **262**: 12939

- [7] DeLuca H. F., Schnoes H. K., Tanaka Y., Alper J. B. (1981) U.S. 4,229,359; CA **94**: 209081n. – Die Stereochemie der Oxiranfunktion in den isolierten Verbindungen wurde nicht mitgeteilt
- [8] Yamamoto K., Imae Y., Yamada S. (1990) Tetrahedr. Lett.: 4903
- [9] Reischl W. (1993) Liebigs Ann.: 587
- [10] Simpson R. U., Wichmann J. K., Paaren H. E., Schnoes H. K., DeLuca H. F. (1982) Fed. Proceed. **41**: 883
- [11] Padwa A., Kline D. N., Perumattam J. (1987) Tetrahedr. Lett.: 913; Park P., Kozikowski A. P. (1988) Tetrahedr. Lett.: 6703
- [12] Kratky C., Reischl W., Zbiral E. (1984) Monatsh. Chem. **115**: 1453
- [13] Reischl W., Hofer O., Weissensteiner W. (1993) Liebigs Ann.: 595
- [14] Alper H., Des Roches D., Durst T., Legault R. (1976) J. Org. Chem.: 3611
- [15] Tate D. P., Knipple W. R., Augl J. M. (1962) Inorg. Chem. **1**: 473
- [16] Wong H. N. C., Fok C. C. M., Wong T. (1987) Heterocycl.: 1345
- [17] Inhoffen H. H., Kath J. F., Brückner K. (1955) Angew. Chem. **67**: 276; Harrison I. T., Lythgoe B. (1958) J. Chem. Soc.: 837
- [18] Reischl W., Zbiral E. (1979) Helv. Chim. Acta **62**: 1763

Eingegangen 17. März 1993. Angenommen 22. April 1993