

HANS HERLOFF INHOFFEN, HANS BURKHARDT und GERHARD QUINKERT

Studien in der Vitamin D-Reihe, XXIX¹⁾

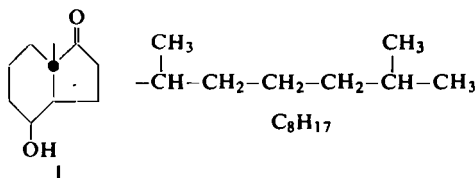
Aufbau der Seitenkette des Vitamins D₃ Zugleich Beendigung der Totalsynthese des Vitamins D₃

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 16. März 1959)

(+)-8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-on-(1) (I) wurde mit „Crotylmagnesiumbromid“ umgesetzt und das ausschließlich entstandene Grignard-Produkt IV zum β -Hydroxy-aldehyd VI abgebaut. Wasserabspaltung aus VI lieferte die beiden *cis/trans*-isomeren ungesättigten Aldehyde II und VII. Der *cis*-Aldehyd VII wurde nach WITTIG mittels Triphenylphosphin-isoamylidens zum Dien IX aufgebaut, dessen stereospezifische Hydrierung den C₁₈-Alkohol X ergab, der mit dem entsprechenden aus Vitamin D₃ durch Abbau erhaltenen Produkt identisch war. Da die nachfolgenden, zum Vitamin D₃ führenden Reaktionen bereits vorher durchgeführt waren, liegt somit die Beendigung der Totalsynthese des Vitamins D₃ vor.

In zwei vorangehenden Mitteilungen konnten wir die Synthese des (+)-8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-ons-(1)²⁾ sowie die Partialsynthese der Vitamine D₂ und D₃³⁾ beschreiben. In der vorliegenden Arbeit geben wir den dritten und letzten Teil der Totalsynthese des Vitamins D₃, den Aufbau der Seitenkette⁴⁾, bekannt. Für den Aufbau der Isooctyl-Seitenkette C₈H₁₇ stand die Carbonylfunktion des (+)-8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4)-ons-(1) (I) zur Verfügung.



Zunächst war daran zu denken, nach den klassischen Verfahren die Gruppe COCH₃ anzugliedern, worauf eine Grignard-Reaktion mit nachfolgender Wasser-

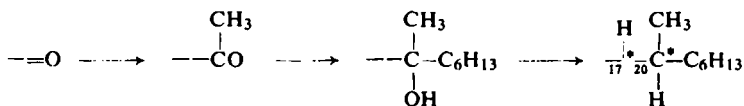
¹⁾ XXVIII. Mitt.: H. H. INHOFFEN und H. SCHAEFER, Chem. Ber. **92**, 1126 [1959].

²⁾ H. H. INHOFFEN, S. SCHÜTZ, P. ROSSBERG, O. BERGES, K.-H. NORDSIEK, H. PLENIO und E. HÖROLDT, Chem. Ber. **91**, 2626 [1958].

³⁾ H. H. INHOFFEN, K. IRMSCHER, H. HIRSCHFELD, H. STACHE und A. KREUTZER, Chem. Ber. **91**, 3209 [1958]; J. chem. Soc. [London] **1959**, 385.

⁴⁾ Kurzmitteilung, Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Sitz Mainz, Jahrbuch 1958, S. 225.

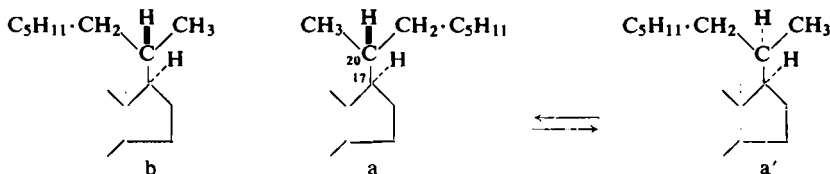
abspaltung und Hydrierung der gebildeten Doppelbindung den Aufbau zu beenden hätte:



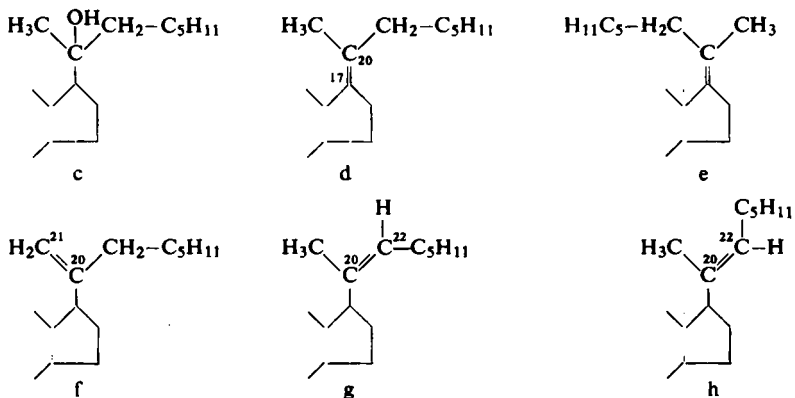
* = neu entstandene Asymmetriezentren

Da die Hydrierung jedoch auf Grund der Uneinheitlichkeit der Anhydroprodukte und wegen ihres uneinheitlichen Verlaufs gemäß den Angaben der Literatur nur sehr schlechte Ausbeuten an den gewünschten Stoffen liefert⁵⁾, soll dieses stereochemische Problem zunächst einer näheren Betrachtung unterzogen werden.

Vorweg ist die sterische Situation am gesättigten C-Atom 20 (Steroid-Nomenklatur) exakt zu definieren. Nach L. FIESER geschieht dies in der Weise, daß man den längsten Substituenten dieses C-Atoms (hier $\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$) ganz nach hinten dreht. Bei der Projektion in die Ebene steht dann bei natürlicher Anordnung das Methyl links und der Wasserstoff rechts. Für unsere Betrachtungen ist es übersichtlicher, den Wasserstoff zum Bezugspunkt zu wählen, und ihn oben in β -Stellung erscheinen zu lassen, was ebenfalls durch entsprechende Drehung um die 17.20-Einfachbindung zu erreichen ist. Das Methyl steht dann bei natürlicher Anordnung (a) wiederum links, aber der andere Substituent jetzt rechts, während es beim Isomeren b umgekehrt ist; a' entsteht aus a durch Drehung um die 17.20-Einfachbindung.



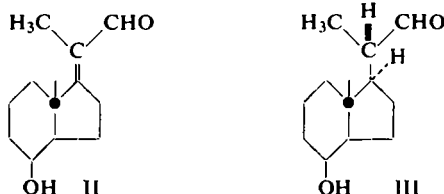
Die Wasserabspaltung aus dem tertiären Alkohol c kann theoretisch zu fünf isomeren Anhydroverbindungen d–h führen, wobei d und e sowie g und h *cis/trans*-Isomere darstellen.



⁵⁾ H. M. E. CARDWELL, J. W. CORNFORTH, S. R. DUFF, H. HOLTERMANN und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1953, 361; R. B. WOODWARD, F. SONDHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER und W. M. McLAMORE, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 [1952].

Modellbetrachtungen lassen nun erkennen, daß eine katalytische Hydrierung der 20.21- und 20.22-Doppelbindungen (f–h) unter Bildung des asymmetrischen C-Atoms 20 die gewünschte Verbindung (a) neben dem unerwünschten Isomeren (b) wohl ergeben kann, da infolge der größeren Entfernung dieser Doppelbindungen vom angulären C-18-Methyl bei entsprechend geringerer räumlicher Behinderung keine ausschließlich stereospezifische Hydrierung zu erwarten ist. Dagegen kann aus dem 17.20-*trans*-konfigurierten Olefin (d) am C-20 nur die unerwünschte sterische Anordnung entstehen, wenn der Wasserstoff lediglich an der Rückseite der Molekel (α -Stellung) addiert wird, was erfahrungsgemäß der Fall ist. Andererseits sollte die analoge Hydrierung des *cis*-Olefins (e) das richtige Isomere ergeben, wobei zunächst die Form a' entstehen muß, die durch Drehung um die 17.20-Einfachbindung in die langgestreckte „*trans*“-Form a mit jetzt β -ständigem Wasserstoff übergeht. Ob und inwieweit in Lösung ein Gleichgewicht zwischen den beiden Formen a und a' vorliegt, soll hier nicht diskutiert werden.

Experimentelles Ziel mußte es also sein, ungesättigte Verbindungen mit eindeutiger Lage und Substitution der Doppelbindungen zu erhalten, wobei im vorliegenden Fall Olefine des Typs d bzw. e anzustreben waren. Die Loslösung vom klassischen Reaktionsschema wurde durch den weiteren Umstand begünstigt, daß beim stufenweisen Abbau des Dihydro-Vitamins D₂-I der ungesättigte Aldehyd II und der gesättigte Aldehyd III (als Acetate) erhalten worden waren⁶⁾, die beide als Relaisverbindungen dienlich sein konnten.



Somit erschien es zweckmäßig, den einleitenden Aufbau der Seitenkette auf das Dreikohlenstoffsystem dieser Aldehyde auszurichten. Schließlich verband sich hiermit die Möglichkeit, durch Wittig-Reaktionen, die mit Aldehyden besonders glatt verlaufen, auch ungesättigte Seitenketten zu erzeugen, z. B. die des Vitamins D₂.

Was nun die Grignard-Reaktion anbetrifft, die primär durchzuführen war, so ließen die zahlreichen Beispiele der Addition gesättigter Grignard-Verbindungen an 17-Keto-Steroide⁷⁾ erkennen, daß infolge der sterischen Behinderung der Carbonylgruppierung der Anteil der sogenannten „anormalen“ Grignard-Reaktionen beachtlich ist oder sogar hauptsächlich den Reaktionsablauf bestimmt. Im Gegensatz zu den „normalen“ Reaktionen zwischen Carbonylverbindungen und Grignard-Reagenzien, bei denen der in jedem Fall gebildete Mg–O-Koordinationskomplex mit einem

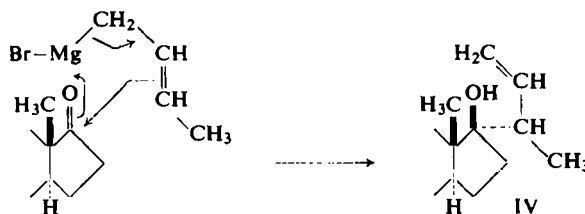
⁶⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, G. FRIEDRICH und E. TOBER, Chem. Ber. 91, 781 [1958].

⁷⁾ a) L. F. FIESER und M. FIESER, Natural Products Related to Phenanthrene, III. Aufl., Reinhold Publishing Corporat., New York 1949; b) s. ferner C. W. GREENHALGH, H. B. HENBEST und E. H. R. JONES, J. chem. Soc. [London] 1951, 1190; dort weitere Literaturangaben.

weiteren Molekül der metallorganischen Verbindung reagiert, sind die „anormalen“, Reaktionen als intramolekulare Umlagerungen der erwähnten Komplexe über Sechsring-Zwischenzustände zu verstehen⁸⁾.

Der relativ große Anteil von Reduktionsprodukten (hauptsächlich 17 β -Hydroxy-Verbindungen) im Reaktionsgemisch der Umsetzungen von 17-Keto-Steroiden, die bereits mit dem unverzweigten $C_2H_5-Mg-Hal$ entstehen, hält auf den ersten Blick die Hoffnungen sehr gering, durch Verwendung einer räumlich noch anspruchsvolleren α -methylverzweigten Grignard-Verbindung den Aufbau der Vitamin D-Seitenketten einzuleiten.

Glücklicherweise existiert in der Anwendung von Allyl-Grignard-Reagenzien eine andere „anomale“ Reaktion, die besonders auch im Fall behinderter Ketone mit auffallender Leichtigkeit verläuft⁹⁾. Die den „anormalen“ Reaktionen gemeinsame cyclische Zwischenform erlaubt nicht nur einen glatten Ablauf, sondern führt im Fall substituierter Allylverbindungen darüber hinaus zur bevorzugten Bildung des einen der beiden denkbaren isomeren Alkohole^{9, 10)}. Im vorliegenden Fall, nämlich der Verwendung der Butenyl-Grignard-Verbindung, handelt es sich um dasjenige Reaktionsprodukt, nämlich das Butenylderivat IV, das zum weiteren Aufbau der Vitamin-D-Seitenketten besonders geeignet ist.



Das Hydrindanolon I wurde daher mit der Grignard-Verbindung aus „Crotylbromid“¹⁰⁾ umgesetzt. Analog zu Modellversuchen in der Androstan-Reihe bestand das Gesamtprodukt im wesentlichen aus dem Δ^1 -Butenyl-(3)-carbinol IV; darüber hinaus war anzunehmen, daß sich am Fünfring die β -Hydroxy- α -alkyl-Konfiguration ausgebildet hatte. Damit hatte man in einer Reaktion die ersten drei Kohlenstoffatome mit der Methyl-Verzweigung angegliedert, während die endständige Methylengruppierung eine Abspaltung des überzähligen C-Atoms unter Bildung der angestrebten Aldehydgruppe zuließ. Dies geschah leicht mit Hilfe der CRIGEESEN Reaktionen, Hydroxylierung mittels Osmiumsäure sowie Bleitetraacetat-Spaltung des erhaltenen Glykols V, wobei der β -Hydroxyaldehyd VI in guter Ausbeute entstand.

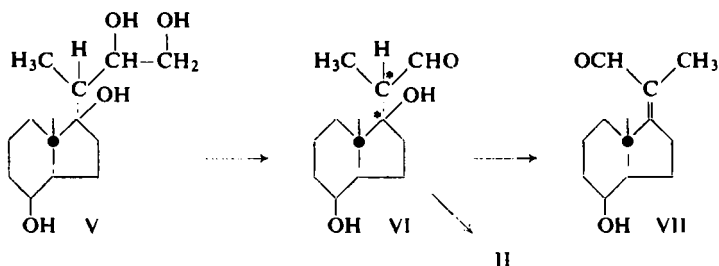
Mit der Butenyl-Grignard-Reaktion ist die Bildung zweier neuer Asymmetriezentren • verbunden, die aber durch die angeschlossene Wasserabspaltung mittels methanolischer Phosphorsäure sogleich wieder ausgeschaltet werden konnten. An-

⁸⁾ a) M. S. KHARASCH und O. REINMUTH, Grignard-Reactions of Nonmetallic Substances, Constable & Comp., Ltd., London 1954; b) G. F. WRIGHT in „Steric Effects in Organic Chemistry“, herausgegeben von M. S. NEWMAN, John Wiley & Sons, Inc. New York 1956.

⁹⁾ W. G. YOUNG und J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. 1944–1946; sowie W. G. YOUNG und Mitarbb. in nachfolgenden Jahren.

¹⁰⁾ Z. B. H. H. INHOFFEN, F. BOHLMANN und E. REINEFELD, Chem. Ber. 82, 313 [1949].

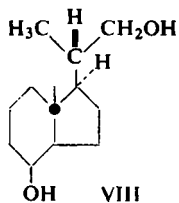
dererseits war in Anbetracht der racemischen Situation am tertiären C-Atom der Seitenkette sowie einer *trans*-Eliminierung bei der ionogenen Wasserabspaltung von vornherein mit der Bildung zweier *cis/trans*-isomerer ungesättigter Aldehyde zu



rechnen. Die chromatographische Auftrennung des *cis/trans*-Gemisches führte in der Tat ohne Schwierigkeiten zur Isolierung der beiden erwarteten ungesättigten Aldehyde VII und II (als Acetate), die im UV-Bereich bei 244 bzw. 247/248 m μ absorbierten. Die hieraus gebildeten Dinitro-phenylhydrazone kristallisierten vorzüglich mit den Schmelzpunkten 188–189° und 206.5–207.5°; Elementaranalysen wiesen sie als Isomere aus. Das höher schmelzende Hydraxon des längerwellig absorbierenden Aldehyds (II) erwies sich als identisch mit dem entsprechenden Derivat des aus Dihydro-Vitamin-D₂-I durch stufenweisen Abbau erhaltenen ungesättigten Aldehyds⁶⁾. Bei diesem längerwellig absorbierenden sowie fester am Adsorbens haftenden Aldehyd (II) darf die *trans*-Anordnung von Aldehydgruppe und Sechsring an der Doppelbindung als sicher angenommen werden, gemäß den Erfahrungen von ZECHMEISTER aus der Carotinoid-Chemie. Dem im UV-Bereich kürzerwellig absorbierenden und leichter zu eluierenden Aldehyd (VII), der bisher unbekannt war¹¹⁾, kann somit die *cis*-Anordnung von Aldehydgruppe und Sechsring zugesprochen werden.

Damit war die präparative Ausgangsbasis für die entscheidende Reaktion, nämlich die sterisch richtige Absättigung der 17.20-Doppelbindung gegeben. Wie aus der eingangs dargelegten theoretischen Betrachtung hervorgeht, ist nur der ungesättigte *cis*-Aldehyd VII für eine katalytische Hydrierung verwendbar, die als *cis*-Addition an der α -Seite von VII zur natürlichen sterischen Anordnung an C-17 und C-20 führt, während für den *trans*-Aldehyd eine andere Methode gewählt werden muß.

Schüttelte man den *cis*-Aldehyd VII mit Platin und Wasserstoff in Eisessiglösung, so wurde unter diesen energischen Bedingungen, die für die Absättigung der ditertiären

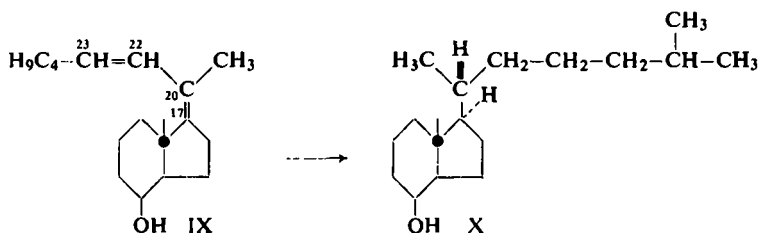


Doppelbindung notwendig waren, gleichzeitig auch die Aldehydgruppe zur primären Alkoholgruppe mitreduziert. Das hierbei erhaltene Diol VIII konnte als Bis-[3.5-dinitro-benzoat] identifiziert werden, das sich in seinen Eigenschaften mit dem durch Abbau des Vitamins D₂ erhältlichen Diolester⁶⁾ als identisch erwies. Hiermit war grundsätzlich gezeigt, daß an den beiden Asymmetriezentren die richtige Konfiguration erzeugt worden war.

Für die Beendigung der Synthese haben wir den ungesättigten *cis*-Acetoxy-aldehyd (VII-Acetat) zunächst nach WITTIG mit Triphenylphosphin-isoamyliden umgesetzt

¹¹⁾ Wir haben den *cis*-Aldehyd VII jetzt auch beim Abbau des Vitamins D₂ erhalten.

und in guter Ausbeute das Dien-acetat (entspr. IX) erhalten. Der Vorzug dieser Verbindung liegt darin, daß mit dem Verschwinden der Aldehydgruppe die Isomerisierbarkeit am C-Atom 20 aufgehoben ist. Das 17.20-*cis*-Dien-acetat (entspr. IX) (Steroid-Nomenklatur) lieferte durch katalytische Hydrierung, Verseifung der Acetoxygruppe und Veresterung mit Dinitrobenzoylchlorid einen Ester, der mit dem entsprechenden Derivat des C₁₈-Alkohols (X) aus Vitamin D₃¹²⁾ identisch war.



Die noch verbleibenden Reaktionen, nämlich Oxydation des C₁₈-Alkohols X zum Keton¹²⁾, Aufbau des vinylogenen Aldehyds¹³⁾ sowie dessen Kondensation mit *p*-Hydroxy-cyclohexanon, Epimerentrennung, Wittig-Reaktion³⁾ und endlich die *trans/cis*-Isomerisierung¹⁴⁾ sind bereits bekannt, so daß mit dem vorstehend beschriebenen Aufbau des C₁₈-Alkohols (X) gleichzeitig die Totalsynthese des Vitamins D₃ beendet ist.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie der AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND DER LITERATUR, Sitz Mainz, danke ich für die Unterstützung. Meinen ganz besonderen Dank möchte ich nochmals, auch namens meiner Mitarbeiter, Herrn Dr. h.c. KARL MERCK für die außerordentlich großzügige und stete Förderung unserer Arbeiten aussprechen, die eine wesentliche Voraussetzung für die Lösung der Aufgabe gewesen ist. H. H. I.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Umsetzung des (+)-8-Methyl-trans-hydrindanol-(4)-ons-(1) (I) mit „Crotylmagnesiumbromid“¹⁰⁾ zu IV: In einem 100-ccm-Dreihalskolben legte man 5 g frisch gefeilte Magnesiumspäne in 20 ccm absol. Äther vor und ließ eine Lösung von 7 g „Crotylbromid“¹⁰⁾ in 40 ccm absol. Äther so langsam zutropfen, daß die Reaktionslösung eben am Sieden blieb. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt und dann der Äther mit trockenem Stickstoff vollständig abgeblasen. Den Rückstand löste man in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran und ließ eine Lösung von 976 mg des Hydrindanolons I in 30 ccm Tetrahydrofuran zutropfen; mit weiteren 15 ccm Tetrahydrofuran wurde nachgespült. Man rührte 2 Stdn. bei Raumtemp. und ließ das Reaktionsgemisch über Nacht stehen. Dann wurde die Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Eis/Ammoniumchlorid zersetzt. Die übliche Aufarbeitung mit Äther ergab das Diol IV als fast farbloses, durchkristallisierendes Öl. Ausb. ca. 1.3 g. Das IR-Spektrum zeigte die OH-Bande bei 3400/cm sowie die Bande der endständigen Doppelbindung bei 905/cm, aber keine Carbonylbande mehr.

¹²⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, D. KAMPE und G. F. DOMAGK, Chem. Ber. **90**, 664 [1957].

¹³⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT und S. SCHÜTZ, Chem. Ber. **90**, 1283 [1957].

¹⁴⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, H.-J. HESS und H. HIRSCHFELD, Chem. Ber. **90**, 2544 [1957].

Oxydation des Diols IV mit Osmiumtetroxyd zu V: Das oben gewonnene Diol IV wurde in 40 ccm absol. Äther gelöst und mit 2 g Osmiumtetroxyd versetzt. Nach 4 Tagen filtrierte man den ausgefallenen Osmiumsäureester ab und wusch ihn mit Äther aus. Der Filtrerrückstand wurde in 50 ccm Wasser und 30 ccm Äthanol mit 9 g Natriumsulfit $3\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Den Niederschlag filtrierte man von der noch heißen Lösung ab und kochte ihn mehrmals mit Äthanol aus. Die vereinigten Filtrate und Extrakte wurden bis auf wenige ccm Lösung eingengt, das Konzentrat in Wasser gegossen und die wäßr. Phase mit Chloroform perkoliert; 1,32 g Tetrol V als farbloses Öl, Ausb. 88 % d. Th., bez. auf I.

Glykolspaltung des Tetrols V mit Bleitetraacetat zu VI: 1,3 g Tetrol V wurden in 60 ccm absol. Dioxan gelöst und mit 2,4 g Bleitetraacetat in einer Stickstoffatmosphäre 75 Min. geschüttelt. Dann filtrierte man das ausgefallene Bleisalz ab und wusch es mit Dioxan mehrmals aus. Die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. unterhalb von 40° zur Trockne destilliert. Den Rückstand nahm man in Benzol auf und wusch die Lösung zunächst mit Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit luftfreiem Wasser. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Benzol entfernt. Ausb. 848 mg (74,5 % d. Th.) Dihydroxyaldehyd VI. Das IR-Spektrum zeigte neben OH-Banden die Banden der Aldehydgruppe bei 2720 und 1700/cm.

Wasserabspaltung aus VI und Isolierung von VII und II (als Acetate): Die Lösung von 1,27 g VI in 45 ccm absol. Äthanol versetzte man mit 15 ccm 89-proz. Phosphorsäure, erhitze das Gemisch $2\frac{3}{4}$ Stdn. auf 100°, kühlte dann ab und neutralisierte die Phosphorsäure mit methanol. Kalilauge; das Phosphat wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt, in Benzol aufgenommen und mit luftfreiem Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 1,043 mg (89 % d. Th.) des Gemisches der ungesättigten Aldehyde als gelbes Öl mit der UV-Absorption λ_{\max} 246/247 m μ und ϵ = 8500 (in Äther).

Dieses Produkt erhitze man mit 9 ccm Acetanhydrid und 200 mg wasserfreiem Natriumacetat 1 Stde. auf 100°; dann wurde das überschüss. Anhydrid i. Vak. abdestilliert. Zur Zerstörung restlichen Anhydrids erwärmte man kurz mit einigen ccm Methanol und destillierte dann zur Trockne. Das Rohprodukt wurde in Benzol gelöst, vom Natriumacetat abfiltriert und das Filtrat an einer Säule von Aluminiumoxyd (22 \times 380 mm; WOELM, neutral, Akt.-St. II) chromatographiert. Man zog mit Petroläther/Benzol (1:3) auf und eluierte folgende Fraktionen:

ccm	Lösungsmittel	Menge in mg	UV-Absorption
300	Petroläther/Benzol (1:3)	Vorlauf	
60	Petroläther/Benzol (1:3)	108	$\epsilon_{244} = 9600$
60	Petroläther/Benzol (1:3)	80	$\epsilon_{244} = 13200$
120	Petroläther/Benzol (1:3)	84	$\epsilon_{244} = 14400$
60	Petroläther/Benzol (1:3)	31	$\epsilon_{244} = 10000$
60	Petroläther/Benzol (1:3)	23	$\epsilon_{244} = 9400$
180	Petroläther/Benzol (1:3)	63	$\epsilon_{245/246} -$
180	Benzol	48	$\epsilon_{247} = 11500$
600	Benzol	159	$\epsilon_{247} = 12500$
		596	

Ausbeute an reinem *cis*-Acetoxy-aldehyd (VII-Acetat) 164 mg (11,7 % d. Th.); Ausbeute an reinem *trans*-Acetoxy-aldehyd (II-Acetat) 159 mg (11,3 % d. Th.).

Der Lösung von 82 mg *cis*-Acetoxy-aldehyd in 8 ccm Methanol ließ man 40 ccm einer Lösung von 250 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 100 ccm 5-proz. Schwefelsäure langsam unter Rühren zutropfen. Nach 1 stdg. Rühren filtrierte man das Dinitro-phenylhydrazon ab; 107 mg (76 % d. Th.) Rohprodukt ergaben, in Benzol an einer Säule von 13 \times 180 mm

Aluminiumoxyd (WOELM, neutral, Akt.-St. II) chromatographiert, als Hauptfraktion 57 mg Dinitro-phenylhydrazon vom VII-Acetat, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 187–189° (Umwandlungspunkt 152–153°) schmolz und im UV-Bereich wie folgt absorbierte: λ_{\max} (e) 258 (14000), 292 (9000), 384 m μ (27700).

$C_{21}H_{26}N_4O_6$ (430.5) Ber. C 58.59 H 6.09 N 13.02 Gef. C 58.50 H 6.49 N 12.85

81 mg *trans*-Acetoxy-aldehyd wurden in gleicher Weise in das Dinitro-phenylhydrazon übergeführt (Rohausb. 145 mg) und in Benzol an 18 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die aus der Hauptfraktion erhaltene Substanz schmolz nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol (28 mg) bei 206.5–207.5°. Der Misch-Schmp. mit der durch Abbau gewonnenen Vergleichssubstanz⁶⁾ war ohne Depression. UV-Spektrum in Äthanol: λ_{\max} (e) 259 (14500), 294 (9500), 384 m μ (30500).

$C_{21}H_{26}N_4O_6$ (430.5) Ber. C 58.59 H 6.09 N 13.02 Gef. C 57.79 H 6.35 N 13.03

Auch die Dinitro-phenylhydrazone der beiden isomeren Acetoxy-aldehyde ließen sich chromatographisch trennen. Dazu chromatographierte man in Benzol an der 250fachen Menge Aluminiumoxyd (WOELM, neutral, Akt.-St. II). Zunächst ließ sich das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des *cis*-Acetoxy-aldehyds eluieren, danach als scharf getrennte Zone das des *trans*-Acetoxy-aldehyds. Ersteres schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 188 bis 189° (Umwandlungspunkt 152–153°) und zeigte folgende UV-Absorption: λ_{\max} (e) 258 (13700), 293 (7300), 384 m μ (27300). Letzteres schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 206.5–207.5°. Der Misch-Schmp. mit Abbaumaterial war gleichfalls ohne Depression.

Katalytische Hydrierung des VII-Acetats zum VIII-Diacetat: 203 mg VII-Acetat wurden über 500 mg vorher reduziertem Platinoxid in 14 ccm Eisessig hydriert. Nach 24 Stdn. war die ber. Menge H₂ aufgenommen. Zwischendurch mußten nochmals 100 mg Katalysator und gegen Ende der Hydrierung 3 Tropfen Perchlorsäure hinzugefügt werden. Es wurde vom Platin abfiltriert und mit Äther gewaschen. Das Filtrat engte man i. Vak. auf etwa 1 ccm ein, setzte 2 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge hinzu und destillierte zur Trockne.

Bis-[3,5-dinitro-benzoat] des Diols VIII: Der vorstehend erhaltene Rückstand wurde in 5 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man versetzte mit 50 ccm Wasser und extrahierte 4 mal mit Äther. Die äther. Lösung wurde neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet: 163 mg Diol VIII. Einer Lösung dieses Produkts in 4 ccm absol. Benzol und 21 ccm Pyridin setzte man 1.8 g 3,5-Dinitro-benzoylchlorid, in 29 ccm Benzol gelöst, zu. Das Gemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 1 Stde. auf 100° erhitzt. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel i. Vak., behandelte den Rückstand mit Hydrogencarbonatlösung und extrahierte 6 mal mit Chloroform. Die Chloroformlösung wurde nacheinander mit verd. Schwefelsäure, Hydrogencarbonatlösung und Wasser geschüttelt. Zur Reinigung wurde der Rohester zunächst über eine Aluminiumoxydsäule (WOELM, neutral, Akt.-St. II) filtriert. Eine anschließende Chromatographie an Aluminiumoxyd (12 × 235 mm, WOELM, neutral, Akt.-St. II) brachte folgende Fraktionen:

- | | |
|-------------------------------------|---------|
| 1. 150 ccm Petroläther/Benzol (4:1) | 284 mg |
| 2. 120 ccm Benzol | 132 mg |
| 3. 250 ccm Benzol | 39.5 mg |

39.5 mg VIII-Ester (Frakt. 3) wurden aus Essigester umkristallisiert: 20.8 mg vom Schmp. 239–240°. Der Misch-Schmp. mit dem aus Dihydro-Vitamin D₂-I durch Abbau erhaltenen Di-ester⁶⁾ zeigte keine Depression.

$C_{27}H_{28}N_4O_{12}$ (600.2) Ber. C 54.00 H 4.70 N 9.33 Gef. C 54.22 H 5.08 N 9.26

Auch die 2. Benzol-Fraktion (132 mg) enthielt noch weitere Anteile des VIII-Esters.

Wittig-Reaktion von VII-Acetat mit Isoamyl-triphenyl-phosphoniumbromid zum Dien-acetat entspr. IX: In einem 100-ccm-Zweihalskolben gab man zu 0.0026 Mol Butyl-lithium in 30 ccm absol. Äther 1.24 g (0.003 Mol) Isoamyl-triphenyl-phosphoniumbromid und rührte das Gemisch $1/2$ Stde. magnetisch.

Die Ylen-Lösung wurde anschließend durch ein Glasrohr portionsweise zu einer Lösung von 334 mg (0.00134 Mol) VII-Acetat in 30 ccm absol. Äther übergedrückt, wobei anfangs unter Entfärbung der Ylen-Lösung ein farbloser Niederschlag ausfiel. Man rührte bei Raumtemp. noch 1 Stde., destillierte nun den Äther ab und erhitze den Rückstand 11 Stdn. mit 50 ccm absol. Dioxan auf 100°. Das Dioxan wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen.

Zur Abtrennung des Triphenyl-phosphinoxyds vom Reaktionsprodukt durch Chromatographie mußte nachacetyliert werden. Zu diesem Zweck erhitze man das vorliegende Rohprodukt 1 Stde. in 8 ccm Acetanhydrid mit 200 mg wasserfreiem Natriumacetat auf 100°. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdampfen des Anhydrids i. Vak. (zur Entfernung restlichen Anhydrids wurde mit 2 ccm Methanol kurz erwärmt und i. Vak. zur Trockne eingengt), Lösen des Rückstands in Benzol und Abfiltrieren vom Natriumacetat.

Das Rohprodukt wurde über eine Aluminiumoxydsäule (14 × 280 mm; WOELM, neutral, Akt.-St. II) mit einem Gemisch Petroläther/Benzol (4:1) chromatographiert.

- | | | |
|-----------|---------|--------|
| 1. Frakt. | 100 ccm | 9 mg |
| 2. Frakt. | 100 ccm | 188 mg |
| 3. Frakt. | 80 ccm | 12 mg |
| 4. Frakt. | 60 ccm | 8 mg |

Auf Grund der UV-Spektren konnten die Fraktionen 2, 3 und 4 vereinigt werden.

$$\text{IX-Acetat: } \begin{cases} \lambda_{\max} 240 \text{ m}\mu, & \epsilon = 20300 \\ \lambda_{\max} 246/247 \text{ m}\mu, & \epsilon = 21100 \end{cases}$$

Katalytische Hydrierung des Dien-acetats (IX-Acetat) zum X-Acetat und Verseifung zu X: Zu 500 mg in 5 ccm Eisessig vorhydriertem Platinoxid wurden mit 10 ccm Eisessig 208 mg Dienacetat (IX-Acetat) gespült. Innerhalb von $2\frac{1}{4}$ Stdn. wurde die berechnete Menge H_2 aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat eingengt. Den Rückstand kochte man 3 Stdn. mit 10 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge unter Rückfluß, goß die Lösung in 50 ccm Wasser, ätherte 4 mal aus und arbeitete die Ätherextrakte in üblicher Weise auf. Der C_{18} -Alkohol X wurde über eine Aluminiumoxydsäule (12 × 150 mm; WOELM, neutral, Akt.-St. II) chromatographiert.

- | | | |
|-----------|----------------------------------|--------|
| 1. Frakt. | 150 ccm Petroläther/Benzol (4:1) | 20 mg |
| 2. Frakt. | 200 ccm Benzol | 146 mg |
| 3. Frakt. | 100 ccm Benzol | 8 mg |

3.5-Dinitro-benzoat des C_{18} -Alkohols X: Die 146 mg C_{18} -Alkohol X der 2. Fraktion wurden in 5 ccm Benzol und 11 ccm Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 1 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in 16 ccm Benzol vereinigt. Man erhitze das Gemisch 1 Stde. auf 100°, dampfte i. Vak. zur Trockne ein, behandelte den Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahierte 5 mal mit Chloroform. Die Chloroformlösung wurde nacheinander mit verd. Schwefelsäure, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Den Rohester filtrierte man mit einem Gemisch Petroläther/Benzol (4:1) über eine Aluminiumoxydsäule (12 × 170 mm; WOELM, neutral, Akt.-St. II): 263 mg Ester. Ausb. nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton 89 mg, Schmp. 161°; $[\alpha]_D^{20}$: +65° (Chlf.). Der Misch-Schmp. mit dem C_{18} -Abbauester¹²⁾ zeigte keine Depression. Ebenso war das IR-Spektrum mit dem des C_{18} -Abbauesters identisch.