

HANS HERLOFF INHOFFEN, KLAUS IRMSCHER,
GERHARD FRIEDRICH, DIETER KAMPE und OTMAR BERGES

Studien in der Vitamin D-Reihe, XXX¹⁾

Gegenseitige Umwandlung der vier gesättigten und ungesättigten C₁₃-Seitenketten-Aldehyde

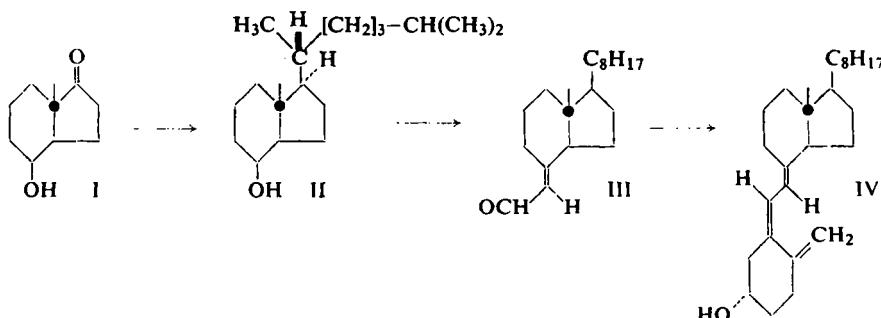
Zugleich zweite Beendigung der Vitamin D₃-Synthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
(Eingegangen am 11. Juni 1959)

Clemens Schöpf zum 60. Geburtstag gewidmet

Zwischen den gesättigten Aldehyden VIII und IX besteht ein durch Protonenkatalyse einstellbares Gleichgewicht, ebenso zwischen den ungesättigten Aldehyden V und VI. Die Reduktion des *trans*-Aldehyds VI mit Lithium in flüssigem Ammoniak liefert das Gleichgewichtsgemisch von VIII und IX. Dieses kann durch Wittig-Reaktion mit Triphenylphosphin-isoamyliden und nachfolgende Hydrierung in ein Gemisch der an C-20 isomeren C₁₈-Alkohole (II + XII) umgewandelt werden, aus dem sich der 20-n-Alkohol II durch fraktionierte Esterkristallisation gewinnen lässt. Der Aufbau von II zum Vitamin D₃ ist bereits beschrieben.

Im Verlauf der Reaktionsfolge zur Totalsynthese des Vitamins D₃ (IV) war der Vitamin D₃-C₁₈-Abbaualkohol (II) zum vinylogen C₂₀-Aldehyd (III) aufgebaut worden²⁾. Aus diesem hatte sich das Vitamin D₃ partialsynthetisch gewinnen lassen^{3,4)}.



¹⁾ XXIX. Mitteil.: H. H. INHOFFEN, H. BURKHARDT und G. QUINKERT, Chem. Ber. 92, 1564 [1959].

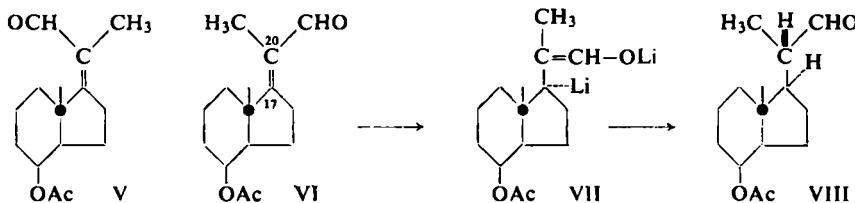
²⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT und S. SCHÜTZ, Chem. Ber. 90, 1283 [1957].

³⁾ H. H. INHOFFEN, K. IRMSCHER, H. HIRSCHFELD, U. STACHE und A. KREUTZER, Chem. Ber. 91, 2309 [1958].

⁴⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, H.-J. HESS und H. HIRSCHFELD, Chem. Ber. 90, 2544 [1957].

Andererseits konnte das (+)-8-Methyl-*trans*-hydrindanol-(4-on-(1) (I) synthetisiert werden^{5,6)}, so daß sich hiermit die restliche Aufgabe der Totalsynthese auf den Anbau der Seitenkette (I → II) reduzierte.

Eine erste Synthese des C₁₈-Alkohols (II) aus dem Olon I ist in der vorangehenden Mitteilung beschrieben¹⁾. Dabei waren als Zwischenprodukte zwei *cis-trans*-isomere, α,β -ungesättigte Acetoxy-aldehyde (V und VI) erhalten worden, von denen zunächst der *cis*-Aldehyd V zur Beendigung der Synthese gedient hatte.



Der *trans*-Aldehyd VI, der uns bereits vorher durch Abbau des Dihydro-Vitamins D₂-I⁷⁾ bekannt geworden war, ist das Ausgangsmaterial für den in dieser Arbeit beschriebenen zweiten Aufbau der Seitenkette. Für eine Reaktionsfolge, wie sie mit dem *cis*-Aldehyd V durchgeführt werden konnte, und die eine katalytische Hydrierung der 17.20-Doppelbindung einschließt, ist der *trans*-Aldehyd auf Grund der schon diskutierten¹⁾ stereochemischen Verhältnisse nicht geeignet.

In der Absicht, den gesättigten Acetoxy-aldehyd VIII, der gleichfalls beim stufenweisen Abbau des Dihydro-Vitamins D₂-I erhalten worden war⁷⁾, als Relais-Verbindung zu benutzen, hatten wir uns das experimentelle Ziel gesetzt, in einer geeigneten Reduktions-Reaktion den *trans*-Aldehyd VI in den Aldehyd VIII überzuführen, der dann mit Hilfe einer Wittig-Reaktion mit nachfolgender katalytischer Hydrierung zu dem gewünschten C₁₈-Alkohol II aufgebaut werden sollte.

Zur Absättigung der C=C-Doppelbindung von VI erschien uns die Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak als die geeignete Methode. Da nämlich eine solche Reduktion bei α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen unter 1.4-Addition verläuft, sollte sich die Aldehydgruppe aus dem als Primärprodukt zu erwartenden Lithium-enolat der 17-Lithium-Verbindung VII durch Hydrolyse regenerieren lassen.

Bei der Reduktion war die Bildung zweier neuer Asymmetriezentren, und zwar an C-17 und an C-20, zu erwarten. Der sterische Verlauf der Reduktion sollte in erster Linie von der Stabilität der an den C-Atomen 17 und 20 möglichen Isomeren abhängig sein. Während aus der Steroid-Chemie die Stabilitätsverhältnisse am C-17 gut bekannt sind, so daß hierbei die Ausbildung der natürlichen 17 β -Verbindung als dem stabileren Isomeren erwartet werden durfte, kann auf Grund des bisher bekannten Materials keine eindeutige Vorhersage über die Stabilitätsverhältnisse am C-20 gemacht werden. Zwar sind bei Untersuchungen an

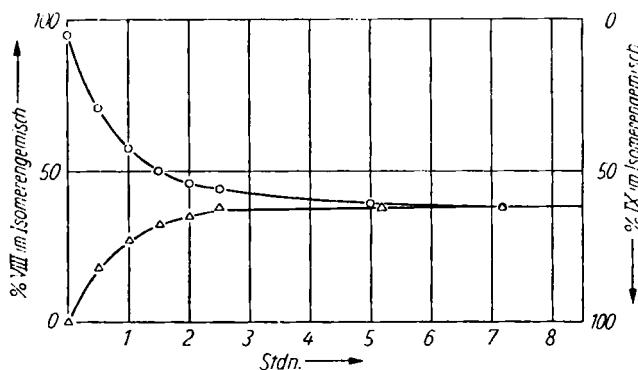
⁵⁾ H. H. INHOFFEN und E. PRINZ, Chem. Ber. 87, 684 [1954].

⁶⁾ H. H. INHOFFEN, S. SCHÜTZ, P. ROSSBERG, O. BERGES, K.-H. NORDSIEK, H. PLENIO und E. HÖROLDT, Chem. Ber. 91, 2626 [1958].

⁷⁾ H. H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, G. FRIEDRICH und E. TOBER, Chem. Ber. 91, 781 [1958].

Bisnor-cholansäuren^{8,9)}, Ternor-cholenylketonen¹⁰⁾ und Bisnor-cholenaldehyden¹¹⁾ Isomerisierungen der 20-n- zu den 20-iso-Verbindungen beobachtet worden, so daß, von bestimmten Ausnahmen abgesehen¹²⁾, die 20-iso-Verbindungen als die stabileren gelten. Die tatsächlich bei diesen Versuchen isolierten Ausbeuten der 20-iso-Produkte hingen jedoch stets von den jeweiligen Kristallisationseigenschaften ab; außerdem scheint durch das Auskristallisieren einer Komponente in manchen Fällen das Verhältnis von n:iso-Verbindung noch nachträglich verändert worden zu sein. Für eine Rückisomerisierbarkeit der 20-iso-Verbindungen finden sich lediglich Andeutungen in der Arbeit von COLE und JULIAN¹⁰⁾.

Zur einwandfreien Klärung der Stabilitätsverhältnisse bei den an C-20 isomeren gesättigten Acetoxy-aldehyden VIII und IX haben wir den durch Abbau gewonnenen⁷⁾ 20-n-Aldehyd VIII mit verd. Schwefelsäure in siedendem Äthanol behandelt und die auftretenden Veränderungen in Abhängigkeit von der Zeit beobachtet. Dabei galt es, ein zuverlässiges und von Kristallisationszufälligkeiten unabhängiges Analysenverfahren auszuarbeiten. Zu diesem Zweck haben wir die aus dem Isomerisierungs-Ansatz entnommenen Proben in die 2.4-Dinitrophenylhydrazone übergeführt und damit einer weiteren Isomerisierung entzogen. Während bei der Chromatographie des Derivats aus dem (nicht isomeren) n-Aldehyd VIII nur eine Zone sichtbar ist, aus der ein krist. 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 149–150° und $[\alpha]_D^{20} : +83^\circ$ hervorgeht, war bei den Isomerisierungsproben das Auftreten einer zweiten, schneller wandernden Dinitrophenylhydrazon-Zone zu beobachten. Aus dieser resultierte ein isomeres Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 161.5–162° und $[\alpha]_D^{20} : -167^\circ$, das dem 20-iso-Aldehyd IX zuzuordnen ist. Die relative Menge dieses Produktes nahm im Lauf der Zeit zu. Die UV-spektrophotometrische Mengenbestimmung der in jeder Zone enthaltenen Substanz erlaubte schon bei Einsatz von wenigen mg Aldehyd pro Probe eine auf 1–2% genaue Ermittlung des Isomerenverhältnisses. Dabei ergab sich, daß dieses einem Grenzwert von 38% VIII und 62% IX zustrebt, der unter den angewandten Bedingungen nach 7–8 Stunden praktisch erreicht wird (vgl. Abbild. 1).



Abbild. 1. Isomerisierung der Aldehyde VIII und IX mit verd. Schwefelsäure in sied. Äthanol

⁸⁾ H. WIELAND, O. SCHLICHTING und R. JACOBI, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 161, 80 [1926].

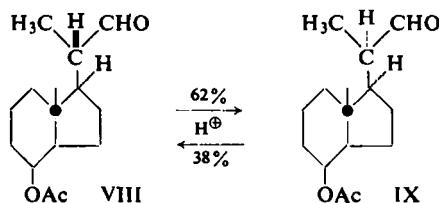
⁹⁾ M. SORKIN und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 27, 1631 [1944]; 28, 875 [1945].

¹⁰⁾ W. COLE und P. L. JULIAN, J. Amer. chem. Soc. 67, 1369 [1945].

¹¹⁾ M. E. HERR und F. W. HEYL, J. Amer. chem. Soc. 74, 3627 [1952].

¹²⁾ F. SONDHEIMER, Chem. and Ind. 1958, 1725; dort weitere Literatur.

Die chromatographische Trennbarkeit der am C-20 isomeren 2,4-Dinitrophenylhydrazone ließ erhoffen, daß sich auch die freien Aldehyde bei einer Chromatographie auseinanderziehen lassen würden. In der Tat konnte aus dem Isomerengemisch VIII + IX bei der Chromatographie an Kieselgel aus den vorderen Fraktionen reiner 20-iso-Aldehyd IX gewonnen werden. Dieses Material wurde unter den gleichen Bedingungen wie VIII isomerisiert. Die zeitliche Kontrolle der Veränderung des Isomerenverhältnisses ergab, daß sich das gleiche Verhältnis 38:62 einstellte, wenn auch jetzt praktisch schon nach 2.5–3 Stunden (vgl. Abbild. 1). Es handelt sich also um ein echtes Gleichgewicht $VIII \rightleftharpoons IX$.



Die Isomerisierung der Aldehyde verläuft nach einer Reaktion I. Ordnung. Aus den ersten Werten der erhaltenen Kurven, die bekanntlich am genauesten sind, errechnet sich ein Gleichgewichtsverhältnis von 39:61. Die auf diesen Wert bezogenen Geschwindigkeitskonstanten sind für die Reaktion $n \rightarrow \text{iso}$ $1.15 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ und für die Reaktion $\text{iso} \rightarrow n$ $0.73 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$.

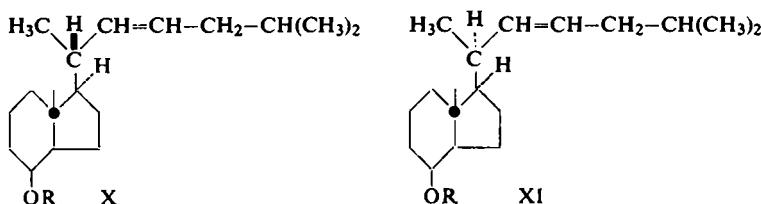
Aus Gemischen der beiden isomeren 2,4-Dinitrophenylhydrazone läßt sich noch ein weiteres 2,4-Dinitrophenylhydrazon isolieren, das gelbe Kristalle vom Schmp. 172–173° und $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$ bildet. Der Drehungswert deutet an, daß es sich um ein 1:1-Isomerengemisch handelt, wie es im Bereich der Vitamin D-Chemie auch am C-3-Epimerengemisch mehrfach als bevorzugt kristallisierend beobachtet worden war³⁾. Tatsächlich läßt sich das Produkt chromatographisch in gleiche Anteile der beiden isomeren Dinitrophenylhydrazone zerlegen und aus ihnen wieder rückbilden.

Bevor wir uns nun der Lithium-Reduktion zuwandten, wurde geprüft, wie sich der Aldehyd VIII unter den Bedingungen der Reaktion verhält. Es zeigte sich, daß schon innerhalb kurzer Zeit die Hauptmenge des Materials in Nebenreaktionen abgebaut wird. Eine Isomerisierung des verbleibenden Aldehyds zu IX findet dagegen nicht statt. Die Tatsache des schnellen Abbaus machte es erforderlich, bei der Reduktion mit einem möglichst geringen Lithium-Überschuß zu arbeiten. Deshalb wurde eine Spezialapparatur (Abbild. 2) entwickelt, in der das flüssige Ammoniak mit Natrium so vorgetrocknet werden konnte, daß sich beständige blaue Lösungen von 1 mg Lithium darin erzeugen ließen. Mit Hilfe dieser Apparatur gelang die Reduktion des ungesättigten *trans*-Aldehyds VI in 20–25% Ausbeute, wenn man 2.5 Grammatome Lithium und zum Lösen möglichst wenig Ammoniak verwandte. Der entstandene gesättigte Acetoxy-aldehyd konnte durch Chromatographie vom Ausgangsmaterial abgetrennt werden.

Nach den oben dargelegten Stabilitätsverhältnissen der Aldehyde VIII und IX war auch bei der Reduktion mit der Entstehung eines Gemisches der beiden Isomeren zu

rechnen. Darüber hinaus wäre bei der Re-aldehydisierung des Enolats nach H.E. ZIMMERMAN¹³⁾ eine bevorzugte Bildung des instabileren Isomeren VIII denkbar. Die Entstehung eines Gemisches und damit das Vorhandensein des gewünschten Aldehyds VIII unter den Reduktionsprodukten ließ sich in einfacher Weise durch die Isolierung des 1:1-Dinitrophenylhydrazons vom Schmp. 172–173° zeigen¹⁴⁾. Die genauere Untersuchung des entstehenden Isomerieverhältnisses erbrachte den reproduzierbaren Wert von 40% VIII zu 60% IX. Bei der chromatographischen Aufarbeitung gehen manchmal einige % VIII verloren, doch liegen die präparativ isolierbaren Anteile von VIII im Gemisch der erhältlichen Aldehyde stets zwischen 33 und 40%. Daraus ergibt sich, daß auch bei der Reduktion von VI mit Lithium in flüssigem Ammoniak das Gleichgewichtsverhältnis der beiden Aldehyde VIII und IX entsteht. Eine Anreicherung von VIII nach ZIMMERMAN findet also praktisch nicht statt.

Die Durchführbarkeit der Folgereaktionen des Aufbaus wurde zunächst mit reinem, durch Abbau dargestelltem Aldehyd VIII geprüft. Dieser wurde nach WITTIG mit Triphenylphosphin-isoamyliden umgesetzt. Das entstehende Olefin X ließ sich an der 22.23-Doppelbindung katalytisch hydrieren und lieferte nach Veresterung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in guter Ausbeute das Derivat des C₁₈-Alkohols II, das mit einer authentischen Probe in allen Eigenschaften übereinstimmte. Eine Isomerisierung am C-20 war demnach bei der Wittig-Reaktion praktisch nicht erfolgt.



Es blieb nun noch zu zeigen, daß sich der C₁₈-Alkohol II auch aus dem bei der Reduktion zu erhaltenden Isomerengemisch gewinnen läßt. Um die Darstellung größerer Mengen des ungesättigten Aldehyds VI zu vermeiden, haben wir für die Synthese als Relais-Substanz durch Isomerisierung gewonnene Gemische VIII + IX verwendet. Diese wurden schonend in der Weise dargestellt, daß man VIII nur 3 Stdn. isomerisierte und die Einstellung des gewünschten Verhältnisses durch Chromatographie vornahm. Die Wittig-Reaktion lieferte ein Gemisch der Olefine X und XI, das zu einem Gemisch der an C-20 isomeren C₁₈-Alkohole II und XII hydriert wurde. Die Trennung des Isomerengemisches gelingt auf Grund des besseren Kristallisierungsvermögens des

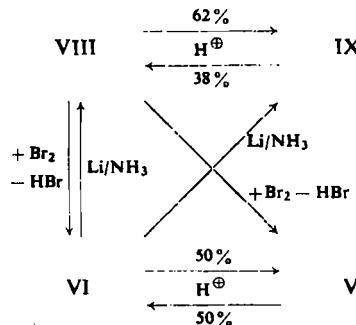
H₃C H [CH₂]₃—CH(CH₃)₂ Dinitrobenzoats von II, das sich nach 6 Umkristallisationen in reiner Form gewinnen läßt, wenn man von Aldehydgemischen mit 32–34% VIII ausgeht.

Unterwirft man den reinen 20-iso-Aldehyd IX dem Seitenkettenaufbau, so gelangt man über XI zu dem 20-iso-C₁₈-Alkohol XII, der durch sein Dinitrobenzoat vom Schmp. 111–112° und $[\alpha]_D^{20}: +9^\circ$ gekennzeichnet ist.

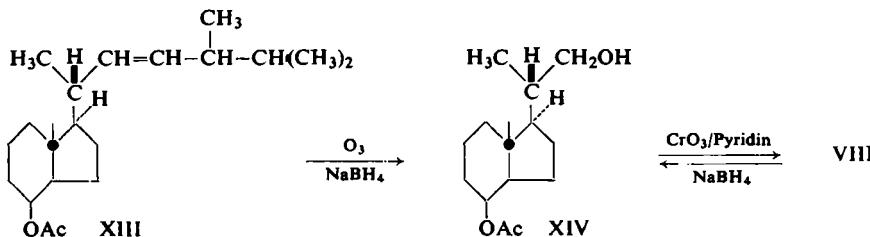
¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 1168 [1956].

¹⁴⁾ H. H. INHOFFEN, Angew. Chem. **70**, 576 [1958].

Nachdem beim Aufbau der ungesättigten Aldehyde aus dem Olon I die Eigenschaften des *cis*-Aldehyds V bekannt geworden waren¹⁾, haben wir den schon beschriebenen Abbau von VIII⁷⁾ durch Bromierung und Bromwasserstoff-Abspaltung nochmals näher untersucht. Dabei zeigte sich, daß bei dieser Reaktion beide ungesättigte Aldehyde V und VI entstehen, und zwar im reproduzierbaren Verhältnis von ca. 40% V zu 60% VI. Jeder der beiden Aldehyde läßt sich unter sauren Bedingungen zu einem 1:1-Gemisch der beiden Aldehyde V und VI isomerisieren. Damit ergibt sich die Überführbarkeit der vier Aldehyde V, VI, VIII und IX ineinander, aus der weitere Variationsmöglichkeiten für den Seitenkettenaufbau resultieren.



Eine weitere Variante für den Seitenkettenaufbau ist folgende: Wie gezeigt werden konnte¹⁾, entsteht bei der katalytischen Hydrierung von V an C-17 und C-20 die sterisch richtige Konfiguration. Daher sollte das Diol-monoacetat XIV als Relais-Substanz dienen können. Dieses Produkt haben wir durch Ozonisierung des Acetats des Vitamin D₂-C₁₉-Abbaualkohols XIII⁷⁾ und nachfolgende Natriumborhydrid-Reduktion des Ozonids erhalten können. Seine Oxydation nach SARETT mit Chrom-trioxyd/Pyridin liefert den Aldehyd VIII. Daß hierbei keine Isomerisierung an C-20 erfolgte, zeigte die Rückreduktion des erhaltenen Aldehyds zu XIV nebst Identifizierung mit Hilfe eines geeigneten Derivats.



Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und der Fa. MERCK AG., Darmstadt, danke ich für die Unterstützung unserer Arbeiten. *H. H. I.*

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.4-Dinitrophenylhydrazon des 20-n-Acetoxy-aldehyds VIII: 250 mg chromatographisch gereinigter Aldehyd VIII wurden mit 150 ccm einer Lösung von 1.25 g 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 270 ccm Methanol und 30 ccm Eisessig 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man kühlte ab, füllte mit Wasser aus, filtrierte ab und wusch mit Wasser. Der Niederschlag wurde in Benzol gelöst, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Umkristallisation des Rohproduktes (508 mg) aus Äther/Methanol ergab 373 mg Kristalle vom Schmp. 149–150°, $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ (Benzol). UV-Absorption $\lambda_{\text{max}} = 255 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11800$), $\lambda_{\text{max}} = 349/350 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 23\,600$) in Äther; $\lambda_{\text{max}} = 358/359 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 23\,100$) in Äthanol.

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ (432.5) Ber. C 58.32 H 6.53 N 12.96 Gef. C 58.53 H 6.33 N 12.99

Gleichgewichtseinstellung durch Isomerisierung des 20-n-Acetoxy-aldehyds VIII: 58 mg durch Destillation und Chromatographie gereinigter Aldehyd VIII wurden in 15 ccm Äthanol gelöst. Man pipettierte 1 ccm von dieser Lösung zur Dinitrophenylhydrazone-Bildung (Probe 1) ab und fügte dann zu der restlichen Lösung 1.5 ccm 5-proz. währ. Schwefelsäure. Dieses Gemisch wurde auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Von Zeit zu Zeit wurden Proben von 1 ccm entnommen (ca. 3.5 mg Aldehyd), die zu 2.4-Dinitrophenylhydrazenen verarbeitet wurden (Proben 2–9).

Dazu wurde die entnommene Probe mit 3 ccm der oben beschriebenen methanolisch-essigsauren Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt und 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dann goß man in ca. 15 ccm Wasser, extrahierte einmal mit Benzol, trennte die währige Phase ab, trocknete den Extrakt mit Natriumsulfat, filtrierte und dampfte zur Trockne.

Zur Trennung in die Isomeren wurden die einzelnen Proben der Dinitrophenylhydrazone mit Petroläther/Benzol 4:6 an Aluminiumoxyd (250 × 11 mm, Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) chromatographiert. Nachdem die schnell wandernden Vorläufe von der Säule gewaschen waren, hatten sich die Isomeren sauber getrennt. Die Säule wurde trockengeblasen, und die beiden Zonen wurden mechanisch isoliert.

Zur Bestimmung des Isomerenverhältnisses löste man auf einem Büchner-Trichter die einzelnen Dinitrophenylhydrazone mit Äther vom Aluminiumoxyd. Die Ätherlösungen wurden im Meßkolben so auf bestimmte Volumina verdünnt, daß für UV-Messungen geeignete Konzentrationen entstanden. Dann wurde die Lichtabsorption bei 349 m μ gemessen und daraus die in jeder Zone enthaltene Menge berechnet.

Probe	Isomerisierungszeit (Min.)	1. Zone (mg)	2. Zone (mg)	Isomerenverhältnis iso:n
1	—	0.245	4.66	5:95
2	30	1.315	3.16	29:71
3	60	1.98	2.68	42.5:57.5
4	90	2.34	2.34	50:50
5	120	2.47	2.11	54:46
6	150	2.61	2.02	56:44
7	300	2.88	1.82	61:39
8	430	2.965	1.765	62.5:37.5
9	520	3.455	2.08	62:38

Die jeweiligen ersten Zonen wurden vereinigt und vom Lösungsmittel befreit. Umkristallisation aus Äther/Methanol gab 10 mg gelbe Kristalle vom Schmp. 160–160.5°. Der Misch-

Schmp. mit IX-Dinitrophenylhydrazen war ohne Depression. Entsprechend lieferten die vereinigten 2. Zonen 14 mg gelbe Kristalle vom Schmp. 146–147°. Der Misch-Schmp. mit VIII-Dinitrophenylhydrazen war ohne Depression.

Darstellung des 2.4-Dinitrophenylhydrazons des 20-iso-Acetoxy-aldehyds IX: 800 mg *VIII-Dinitrophenylhydrazen* wurden in 120 ccm Äthanol gelöst und mit 20 ccm 5-proz. währ. Schwefelsäure sowie 600 mg Glyoxal versetzt. Zur Spaltung und gleichzeitigen Isomerisierung erhitzte man das Gemisch 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden. Dann wurde das Glyoxal-bisdinitrophenylhydrazen abfiltriert (337 mg = 86% d. Th.). Das Filtrat verdünnte man mit Wasser, engte es i. Vak. weitgehend ein und extrahierte es mehrfach mit Benzol. Der getrocknete Extrakt wurde i. Vak. zur Trockne destilliert. Den Rückstand erhitzte man mit 275 ccm methanolisch-essigsaurer 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (vgl. oben) 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden, ließ abkühlen, verdünnte mit Wasser und rührte mehrfach mit Benzol aus. Die getrocknete benzolische Lösung engte man stark ein und ließ sie einige Zeit stehen. Dann wurde vom auskristallisierten 2.4-Dinitrophenylhydrazin dekantiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man mit Petroläther/Benzol 3:7 an 1455 g Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II; Säulendurchmesser 70 mm) so lange, bis alle Vorläufe die Säule verlassen hatten. Die beiden Isomeren hatten sich inzwischen sauber getrennt. Man ließ die Säule trocken laufen und hob zunächst die Nachlaufzonen, dann die *VIII-Dinitrophenylhydrazen-Zone* mechanisch heraus, deren untere Begrenzung deutlich zu sehen war. Nun wurde mit 600 ccm Äther die Zone des *IX-2.4-Dinitrophenylhydrazons* eluiert; sie enthielt 239 mg. Die Zone des *VIII-Dinitrophenylhydrazons* wurde in eine leere Säule gefüllt und mit 300 ccm Äther eluiert; sie enthielt 225 mg, insgesamt 58% d. Th. Ausbeute. Das rohe *IX-2.4-Dinitrophenylhydrazen* kristallisierte man 5 mal aus Äther/Methanol um. Man erhielt kanariengelbe Kristalle vom Schmp. 161.5–162°, $[\alpha]_D^{20}$: –167° (Benzol). UV-Absorption $\lambda_{\text{max}} = 258/259 \text{ m}\mu, \epsilon = 22100$ (in Äthanol); $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ m}\mu, \epsilon = 11100$, $\lambda_{\text{max}} = 349/350 \text{ m}\mu, \epsilon = 22700$ (in Äther).

$C_{21}H_{28}N_4O_6$ (432.5) Ber. C 58.32 H 6.53 N 12.96 Gef. C 58.57 H 6.79 N 13.25

Isolierung von 20-iso-Acetoxy-aldehyd IX aus dem Isomerengemisch VIII + IX: Die Lösung von 1.32 g durch Abbau gewonnenem und gereinigtem Aldehyd VIII in 370 ccm Äthanol wurde mit 85 ccm 1 n H_2SO_4 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man entfernte die Hauptmenge des Alkohols i. Vak., extrahierte mehrmals mit Benzol, befreite den getrockneten Extrakt vom Lösungsmittel und destillierte i. Hochvak. Bei $Sdp._{0.05}$ 100–120° gingen 930 mg über. Diese wurden an $400 \times 15 \text{ mm}$ Kieselgel (Aktivierung: nach Vorbehandlung mit 0.1 n HCl 24 Stdn. bei 140° getrocknet) chromatographiert. Man eluierte mit feuchtem Benzol Fraktionen von je 30 ccm. Durch Isomeranalysen (vgl. Gleichgewichtseinstellung) wurde der Gang der Chromatographie verfolgt.

Faktion	Menge (mg)	Isomeranalyse
1–6	314	keine Dinitrophenylhydrazen-Zone
7–14	296 IX	eine Dinitrophenylhydrazen-Zone
15 ff.	197 VIII + IX	zwei Dinitrophenylhydrazen-Zonen
	807	

Das aus den Isomeranalysen von 7–14 erhaltene ölige 2.4-Dinitrophenylhydrazen zeigte eine Rohdrehung von $[\alpha]_D^{20}$: –136° (Benzol).

Gleichgewichtseinstellung durch Isomerisierung des 20-iso-Acetoxy-aldehyds IX: 60 mg des Aldehyds IX wurden unter gleichen Bedingungen wie der Aldehyd VIII isomerisiert. Durch

Isomeranalyse der von Zeit zu Zeit entnommenen Proben (3.6 – 5.3 mg Aldehyd) ergab sich folgende Tabelle:

Probe	Isomerisierungszeit (Min.)	iso-Zone (mg)	n-Zone (mg)	Isomerenverhältnis iso:n
1	30	3.775	0.85	82:18
2	60	3.495	1.285	73:27
3	90	3.26	1.53	68:32
4	120	3.01	1.64	65:35
5	150	3.185	1.945	62:38
6	310	3.3	1.98	62.5:37.5
7	430	3.335	2.02	62:38
8	550	3.63	2.145	62.5:37.5

1:1-2.4-Dinitrophenylhydrazone der Acetoxy-aldehyde VIII und IX:

a) aus VIII-Dinitrophenylhydrazone: 100 mg VIII-2.4-Dinitrophenylhydrazone wurden in 15 ccm Äthanol gelöst und zur isomerisierenden Spaltung mit 1.5 ccm 5-proz. Schwefelsäure und 50 mg Glyoxal 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man kühlte im Tiefkühlschrank ab und filtrierte das Glyoxal-bisdinitrophenylhydrazone ab (31 mg = 64 % d. Th.). Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Den getrockneten Extrakt dampfte man ein, löste den Rückstand in wenig Methanol und gab die Lösung tropfenweise in eine Lösung von 375 mg 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 150 ccm 5-proz. Schwefelsäure unter Röhren. Nach 1 stdg. Röhren wurde abfiltriert und der Niederschlag mit verd. Schwefelsäure gewaschen. Man digerierte mehrfach mit Benzol und filtrierte über eine kleine Säule Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II). Das Eluat (ca. 250 ccm) dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte aus Äther/Methanol um. 1. Frakt. 41 mg, Schmp. 172–173°; 2. Frakt. 11 mg, Schmp. 169.5–170.5°.

b) aus dem Gemisch der Aldehyde VIII und IX: 748 mg Aldehyd VIII wurden, wie oben bei der Darstellung von IX beschrieben, isomerisiert, aufgearbeitet und destilliert (542 mg). Bei der analogen Chromatographie an 350×12 mm Kieselgel trennte man zunächst 125 mg reines IX ab. Das restliche Aldehydgemisch (VIII + IX), 345 mg, wurde mit Benzol/Äther 98:2 eluiert. In der schon beschriebenen Weise behandelte man es mit der methanolisch-essigsauren 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung. Das Rohprodukt wurde in Benzol über eine Säule 250×20 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) filtriert. Das so erhaltene Dinitrophenylhydrazone (513 mg = 83 % d. Th.) kristallisierte man mehrmals aus Methanol um: 328 mg vom Schmp. 172–173°; $[\alpha]_D^{20} : -43^\circ$ (Benzol).

c) aus den Komponenten: 25 mg VIII-2.4-Dinitrophenylhydrazone und 25 mg IX-2.4-Dinitrophenylhydrazone wurden gemischt und aus methanol. Lösung auskristallisiert. Man erhielt 43 mg vom Schmp. 170–171°. Nach Umkristallisation aus Methanol lag der Schmp. bei 172 bis 173°; $[\alpha]_D^{20} : -43^\circ$.

Trennung des 1:1-2.4-Dinitrophenylhydrazons in die Isomeren: 41 mg 1:1-Dinitrophenylhydrazone wurden mit Petroläther/Benzol 4:6 an einer Säule 300×11 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) chromatographiert. Nachdem sich das Chromatogramm entwickelt hatte, blies man die Säule trocken und zerlegte sie mechanisch gemäß den beiden sichtbaren Zonen. Die Substanzen wurden mit Äther vom Adsorbens gelöst. Die schneller wandernde Zone ergab 20 mg Öl, das aus Äther/Methanol kristallisiert wurde. Man erhielt 15 mg kanariengelbe Kristalle vom Schmp. 161–161.5°. Die zweite Zone ergab 20 mg Öl, das, mehrfach aus Äther/Methanol umkristallisiert, bei 149–150° schmolz. Der Misch-Schmp. mit VIII-Dinitrophenylhydrazone war ohne Depression.

Behandlung des 20-n-Acetoxy-aldehyds VIII mit Lithium in flüssigem Ammoniak: Die Lösung von 500 mg Aldehyd VIII in 10 ccm absol. Äther gab man tropfenweise zu einer Lösung von 36 mg Lithium in ca. 4 ccm flüssigem Ammoniak unter Rühren, goß nach 15 Min. in gesätt. Ammoniumchloridlösung, extrahierte 3 mal mit Äther, wusch den Extrakt mit Ammoniumchloridlösung und Wasser, trocknete und dampfte ein. Das Rohprodukt, ein hellgelbes Öl (441 mg), wurde an 450×11 mm Kieselgel chromatographiert. 120 ccm Benzol eluierten etwas Hahnfett, 500 ccm Benzol/Äther 98:2 132 mg (26%) Acetoxy-aldehyd. Letzterer wurde mit der methanolisch-essigsäuren 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung, wie schon beschrieben, behandelt. Man erhielt 188 mg Rohprodukt, nach Umkristallisation aus Äther/Methanol 161 mg VIII-2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 148.5–149°.

Reduktion des α,β -ungesättigten trans-Acetoxy-aldehyds VI mit Lithium in flüssigem Ammoniak: Nachstehend skizzierte Apparatur wurde zunächst durch Ausheizen bei gleichzeitiger Spülung mit trockenem Stickstoff von jeglicher Feuchtigkeit befreit, sodann Vorratsgefäß und Trocknungsgefäß mit einigen kleinen Natriumstückchen und das Reaktionsgefäß mit der erforderlichen Menge Lithiumdraht (2.5 g-Atome Li pro Mol α,β -ungesätt. Aldehyd) beschickt.

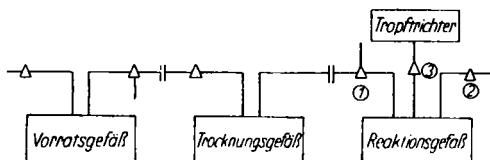


Abbildung 2
Apparatur zur Reduktion
des Aldehyds VI
mit Lithium

Durch das von der übrigen Apparatur getrennte Vorratsgefäß wurde aus einer Ammoniakbombe gasförmiges Ammoniak geblasen, wobei das offene Ende des Austrittsrohres durch ein Trockenrohr geschützt war. Mit Hilfe von flüssiger Luft wurden ca. 40 ccm Ammoniak einkondensiert und nach Unterbrechung des Ammoniakstromes fest eingefroren. Dann verband man das Vorratsgefäß mit der vorher an der Ölpumpe evakuierten übrigen Apparatur.

Die Überführung des Ammoniaks in das Trocknungsgefäß erfolgte durch wiederholtes kurzezeitiges Öffnen von (1) zu dem ebenfalls über (1) mit der Ölpumpe verbundenen Reaktionsgefäß unter gleichzeitiger Kühlung des Trocknungsgefäßes mit einem Aceton/Trockeneis-Bad. Nach Einkondensieren von 10–15 ccm Ammoniak schloß man die Verbindung zum Vorratsgefäß und trennte es von der Apparatur ab.

Darauf wurde das Trocknungsgefäß über (1) mit dem Reaktionsgefäß verbunden, über (2) kurzzeitig Vakuum angelegt und dann die Kühlung mit Aceton/Trockeneis vom Trocknungsgefäß zum Reaktionsgefäß verlagert. Das nach kurzer Zeit im Reaktionsgefäß kondensierende Ammoniak wurde zur schnelleren Auflösung des Lithiums magnetisch gerührt. Nachdem genügend einkondensiert war (ca. 0.5 ccm NH_3 pro mg-Atom Li), schloß man die Verbindung zum Trocknungsgefäß und trennte es gleichfalls ab, so daß von der Apparatur nur das Reaktionsgefäß übrig blieb.

Unter fortwährendem Rühren wurde nun in die blaue Lithiumlösung aus dem Tropfrichter der in etwas absol. Äther gelöste trans-Acetoxy-aldehyd VI hineingesaugt, wobei ein weißes Addukt ausfiel. Um zu verhindern, daß beim Einsaugen der ätherischen Lösung und später durch den geschlossenen, aber infolge der Berührung mit Äther nicht mehr völlig dichten Hahn (3) feuchte Luft in das Reaktionsgefäß hineingerissen wurde – ein Trockenrohr reicht hier nicht aus, da schon Spuren Feuchtigkeit noch nicht umgesetztes Lithium fast augenblicklich unter Entfärbung der Lösung in LiOH verwandeln –, sorgte man dafür, daß stets einige ccm Äther über dem Hahn (3) standen. Dann entfernte man das Kühlbad und ließ unter weiterem Rühren das verdampfende Ammoniak durch den nur etwas geöffneten

Hahn (3) austreten. Der darüberstehende Äther verhinderte auch jetzt nach Art eines Blubberventsils das Eindringen von Luft. 15 Min. nach Zugabe des *trans*-Acetoxy-aldehyds wurde das Reaktionsgefäß geöffnet, der Inhalt in eine kalte, gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und sofort dreimal ausgeäthert. Den Ätherauszug wusch man einmal mit Ammoniumchloridlösung und Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel. Man erhielt ein Öl, das bei 248 m μ noch die Extinktion 4–6000 zeigte und im IR-Spektrum u. a. eine OH-Bande aufwies.

a) *Isolierung des 1:1-2,4-Dinitrophenylhydrazons (VIII + IX)*: Aus 308 mg *trans*-Acetoxyaldehyd (VI) ($\epsilon_{248} = 13000$) erhielt man auf diese Weise 261 mg Rohprodukt. Man erhielt die Substanz mit 8 ccm Acetanhydrid und 250 mg wasserfreiem Natriumacetat 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad. Dann wurde das Acetanhydrid i. Vak. abgezogen und der Rückstand mehrmals mit Methanol abgedampft. Man nahm in Äther auf, filtrierte das Natriumacetat ab, wusch das Filtrat mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete und zog den Äther ab; Ausb. 279 mg. Dieses Produkt chromatographierte man in Benzol an einer Säule von 80 × 11 mm Kieselgel (Aktivierung: nach Vorbehandlung mit 0.1 n HCl 24 Std. bei 140° getrocknet). Nach einem Vorlauf von 30 ccm Eluat kam der reduzierte Acetoxy-aldehyd in 60 ccm Eluat von der Säule. Ausb. 46 mg (14.7% d. Th.).

Diese Substanz löste man in 6 ccm Methanol und gab sie zu 30 ccm einer schwefelsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (s. beim 1:1-2,4-Dinitrophenylhydrazone, a)). Man erhielt eine rötliche ölige Fällung, die mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen und dann in Benzol aufgenommen und getrocknet wurde. Das Rohprodukt, 77 mg, chromatographierte man in Benzol an einer Säule von 140 × 12 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II). Der Vorlauf gab 16 mg Kristalle vom Schmp. 145–155°, die Hauptzone 27 mg gelbe Kristalle vom Schmp. 169.5–172°. Nach 2 maligem Umkristallisieren schmolzen diese bei 172.5°. Der Misch-Schmp. mit authentischem 1:1-2,4-Dinitrophenylhydrazone gab keine Depression.

b) *Ermittlung des bei der Reduktion entstehenden Isomerenverhältnisses; Isolierung beider isomerer Dinitrophenylhydrazone*: Aus 350 mg *trans*-Acetoxy-aldehyd VI ($\epsilon_{248} = 13400$) erhielt man nach Reduktion mit 24.5 mg Lithium entsprechend 340 mg Rohprodukt ($\epsilon_{248} = 5100$) als schwach gefärbtes Öl. Dieses wurde an einer Säule 300 × 15 mm Kieselgel (Aktivierung: nach Vorbehandlung mit 0.1 n HCl wurde zunächst an der Luft getrocknet, dann 24 Std. auf 140° erhitzt) chromatographiert. Man spülte zunächst mit Benzol das Hahnfett durch und eluierte dann mit Benzol/Äther 98:2.

Fraktion	Lösungsmittelmenge	Substanzmenge	UV-Absorption
1–3	90 ccm	81 mg VIII + IX	keine
4	30 ccm	5 mg V	243 m μ
5–10	180 ccm	65 mg VI	248 m μ
151 mg			

Die Substanz der Fraktionen 5–10 wurde als 2,4-Dinitrophenylhydrazone⁷⁾ identifiziert. Das aus den Fraktionen 1–3 erhaltene Reduktionsprodukt (23% d. Th.) wurde mit 40 ccm der schon erwähnten methanolisch-essigsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt filtrierte man mit Benzol über eine Säule 130 × 11 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II), wobei auf vollständige Elution der gelben Zonen geachtet wurde (187 mg).

Mit 10 mg des auf diese Weise erhaltenen Produkts wurde eine Isomerenanalyse ausgeführt (vgl. Gleichgewichtseinstellung), die ein Isomerenverhältnis von 40% VIII zu 60% IX ergab.

Die Hauptmenge wurde mit Petroläther/Benzol 4:6 an einer Säule 400×25 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) chromatographiert. Aus der ersten Hydrazon-Zone erhielt man 77 mg, die nach Umkristallisation aus Äther/Methanol bei 160.5–161.5° schmolzen und mit IX-2.4-Dinitrophenylhydrazone keine Schmelzpunktsdepression gaben. Die zweite Zone ergab 47 mg, die nach Umkristallisation aus Äther/Methanol bei 148.5–149.5° schmolzen und mit VIII-2.4-Dinitrophenylhydrazone keine Schmelzpunktsdepression gaben. Das aus den Gewichtsmengen errechnete Isomerenverhältnis beträgt 38% VIII zu 62% IX. Die aus der gesamten 2.4-Dinitrophenylhydrazone-Ausbeute errechnete Reinheit des aus den Fraktionen 1–3 erhaltenen Reduktionsproduktes beträgt 89%.

Isoamyl-triphenylphosphoniumbromid: 48 g *Triphenylphosphin* und 25 g *Isoamylbromid*¹⁵⁾ wurden in 320 ccm absol. Xylo gelöst und 15 Stdn. in einer Druckflasche auf 160° erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Xylo abgegossen und das abgeschiedene feste Phosphoniumbromid zur Reinigung 30 Min. mit 200 ccm absol. Äther ausgekocht. Anschließend wurde es in wenig Methanol gelöst, mit Aktivkohle aufgekocht und durch ein dichtes Filter filtriert. Durch Anspritzen mit Äther brachte man dann das Phosphoniumbromid zur Kristallisation. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt (40 g = 58% d. Th.) und noch mehrmals aus Methanol/Äther umkristallisiert. Das *Isoamyl-triphenylphosphoniumbromid* schmolz nach dem Trocknen i. Vak. bei 100° bei 152–153°.

C₂₃H₂₆PBr (413.3) Ber. C 66.83 H 6.34 Br 19.34 Gef. C 66.91 H 6.32 Br 19.79

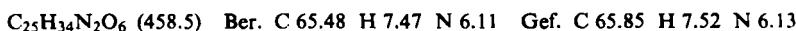
Wittig-Kondensation des gesättigten n-Acetoxy-aldehyds VIII mit Triphenylphosphin-isooamyliden: Eine Lösung von 4.5 mMol n-Butyl-lithium in 50 ccm absol. Äther wurde mit 2.5 g Isoamyl-triphenylphosphoniumbromid versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Darauf wurde die rote Ylen-Lösung innerhalb 30 Min. zu einer äther. Lösung von 560 mg n-Acetoxy-aldehyd VIII unter magnetischem Röhren und Eiskühlung langsam zugegeben, wobei das Betain augenblicklich als weißer Niederschlag ausfiel. Zur Spaltung tauschte man nach weiterem 1 stdg. Röhren bei Raumtemp. das Lösungsmittel gegen 100 ccm absol. Dioxan aus und erhitzte das Gemisch über Nacht auf 110°. Das Dioxan wurde i. Vak. so weit wie möglich entfernt, der ölige Rückstand mit Äther verdünnt und in 100 ccm Wasser eingetragen. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Auszug mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand nahm man nochmals mit etwas Äther auf und filtrierte das kristalline Triphenylphosphinoxid ab. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Behandlung durch 2 stdg. Erhitzen mit 10-proz. methanol. Kaliumhydroxydlösung verseift. Die methanol. Lösung wurde eingeeigt, mit Äther verdünnt, in Wasser eingetragen und mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurde mit verd. Salzsäure (1:10), gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 0.9 g eines braunen Öls. Zur Reinigung wurde zunächst bei 10⁻² Torr im Kugelrohr destilliert, wobei zwischen 108 und 112° 402 mg als farbloses Öl übergingen und eine gleich große Gewichtsmenge — hauptsächlich Triphenylphosphinoxid — zurückblieb. Das Destillat wurde mit absol. Benzol über Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) filtriert und nochmals einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Man erhielt 350 mg (60% d. Th.) eines farblosen Öls: X (R = H).

C₁₈H₃₂O (264.4) Ber. C 81.75 H 12.20 Gef. C 81.24 H 11.91

127 mg X (R = H), 350 mg 3.5-Dinitrobenzoylchlorid, 8 ccm Benzol und 4 ccm Pyridin wurden zusammen 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das nach üblicher Aufarbeitung er-

¹⁵⁾ Isoamylalkohol wurde aus Isopropylbromid durch Grignard-Reaktion mit Äthylenoxyd dargestellt nach R. C. HOSTON und A. H. AGETT, J. org. Chemistry 6, 123 [1941]. Die Bromierung mit Bromwasserstoffsäure zum Isoamylbromid erfolgte nach O. KAMM und C. S. MARVEL, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 25 [1932].

haltene Rohprodukt wurde durch Filtration in Petroläther/Benzol 1:1 über Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) gereinigt, wobei man 186 mg (84% d. Th.) *X-3,5-Dinitrobenzoat* in fast farblosen Kristallen erhielt. Nach 3 maliger Umkristallisation aus Methanol war der Schmp. 119–120° (100 mg); $[\alpha]_D^{20}$: +76° (Chlf.), +85° (Benzol).



Die Hydrierung von *X* zum gesättigten *C₁₈-Alkohol II* erfolgte in einer Mikrohydrierapparatur mit magnetischer Rührung. Zunächst wurden 200 mg Platinoxyd-Katalysator in 5 ccm Eisessig suspendiert und mit Wasserstoff gesättigt, wozu 40 Min. erforderlich waren. Dann gab man 98 mg des Wittig-Produktes *X*, in 5 ccm Eisessig gelöst, hinzu und hydrierte wieder bis zum Stillstand. Die Wasserstoffaufnahme entsprach der Berechnung; Hydrierdauer 20 Min. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit absol. Äther ausgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es hinterblieb ein öliger Rückstand, der bei einer Kugelrohrdestillation zwischen 118 und 122°/10⁻² Torr überging. Ausb. 98 mg.

Eine Lösung von 91 mg des erhaltenen Alkohols in 3 ccm absol. Benzol wurde zu einem Gemisch von 200 mg *3,5-Dinitrobenzoylchlorid* in 3 ccm absol. Benzol und 3 ccm absol. Pyridin gegeben und das Ganze 2 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das erkaltete Reaktionsgemisch goß man auf Eis/Natriumhydrogencarbonat und schüttelte den Ester mit Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden dann mit verd. Salzsäure (1:5), gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das gelbrote krist. Rohprodukt (145 mg = 92% d. Th.) wurde zur weiteren Reinigung mit absol. Benzol über Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) filtriert und anschließend viermal aus Aceton/Methanol umkristallisiert. Schmp. 163°; $[\alpha]_D^{20}$: +63° (Chlf.). Der Misch-Schmp. mit dem durch Ozonisierung von Vitamin D₃ mit nachfolgender Lithiumalanat-Reduktion des gebildeten Ozonids bereiteten Derivat¹⁶⁾ ergab keine Depression.



Darstellung eines *VIII/IX-Gemisches mit 34% VIII für den Seitenkettenaufbau*: 780 mg Acetoxy-aldehyd *VIII* wurden, wie bei der Darstellung von *IX* beschrieben, 3 Stdn. isomerisiert und entsprechend aufgearbeitet. Man chromatographierte an einer Säule 300 × 12 mm Kieselgel:

Fraktion	Lösungsmittel	Substanzmenge	Reinheit
1–9	225 ccm Benzol	227 mg	
10–11	50 ccm Benzol/Äther 98:2	289 mg	}
12–15	100 ccm Benzol/Äther 98:2	40 mg	
16–22	170 ccm Benzol/Äther 96:4	64 mg	}

Die Isomerenanalyse (s. Gleichgewichtseinstellung) der vereinigten Fraktionen 1–11 ergab 66% *IX* zu 34% *VIII*, die der vereinigten Fraktionen 12–22 21% *IX* zu 79% *VIII*. Die in der Tabelle angegebenen Reinheiten sind aus den bei den Isomerenanalysen erhaltenen Gesamtausbeuten an 2,4-Dinitrophenylhydrazen berechnet.

Wittig-Kondensation des *VIII/IX-Gemisches mit Triphenylphosphin-isoamyliden zum X/XI-Gemisch*: Entsprechend der Umsetzung von *VIII* bereitete man ein Ylen aus 2.7 g *Isoamyl-triphenylphosphoniumbromid* und 5.03 mMol *n-Butyl-lithium* und setzte es mit 509 mg *VIII/IX-Gemisch* (34% *VIII*, s. oben) um. Das bei der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde mit 1.1 g frisch geschmolzenem Kaliumacetat und 12.5 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. auf dem sie-

¹⁶⁾ H. INHOFFEN, G. QUINKERT, S. SCHÜTZ, D. KAMPE und G. F. DOMAGK, Chem. Ber. 90, 664 [1957].

denden Wasserbad erwärmt. Man filtrierte das Kaliumacetat ab, wusch mit Äther nach und dampfte i. Vak. ein. Man erwärmte zweimal mit etwas Methanol und zog wieder ab. Zum Schluß wurde noch einmal mit Benzol abgedampft. Der Rückstand wurde an 100 mg Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) chromatographiert. 400 ccm Petroläther eluierten 40 mg (8 % d. Th.) eines Kohlenwasserstoffs, darauf 600 ccm Petroläther/Benzol 8:2 226 mg (37 % d. Th.) *X/XI-Gemisch* ($R = CO \cdot CH_3$).

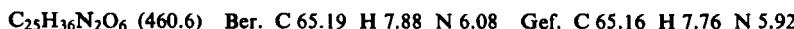
Hydrierung des X/XI-Gemisches; Isolierung von II-Ester aus II/XII-Isomerengemisch durch fraktionierte Kristallisation: Die Hydrierung erfolgte, wie bei X beschrieben. 451 mg Platinoxyd wurden in 80 Min. vorhydriert. Nach Hinzufügen von 226 mg *X/XI-Gemisch* (s. oben) verlief die Hydrierung der 22.23-Doppelbindung in 56 Min. Man filtrierte vom Katalysator ab, wusch mit Äther nach und entfernte die Lösungsmittel i. Vak. Dann wurde eine Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Methanol zu dem Rückstand gegeben und 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man entfernte einen Teil des Methanols i. Vak. und arbeitete wie üblich auf. Das Rohprodukt (199 mg) chromatographierte man an 25 g Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II). 100 ccm Petroläther/Benzol 8:2 eluierten 5 mg Vorlauf, darauf 75 ccm Äther 190 mg (96 % d. Th.) *II/XII-Gemisch*.

Dieses wurde in 10 ccm Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 1.27 g *3.5-Dinitrobenzoylchlorid* in 18 ccm Benzol versetzt. Man erhitzte 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden, destillierte dann i. Vak. zur Trockne, nahm den Rückstand in Natriumhydrogencarbonatlösung und Äther auf und arbeitete in der beim II-Ester beschriebenen Weise auf. Das Rohprodukt wurde an 30 g Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) chromatographiert. Petroläther/Benzol 8:2 eluierte eine geringe Menge öligem Vorlauf, Petroläther/Benzol 7:3 280 mg (85 % d. Th.) des kristallisierenden *II/XII-Estergemisches*. Dieses wurde einmal aus Aceton/Methanol, danach 5 mal aus Aceton umkristallisiert: 27 mg *II-3.5-Dinitrobenzoat* vom Schmp. 162.5–163°, $[\alpha]_D^{20} : +63^\circ$ (Benzol). Der Misch-Schmp. mit authent. *II-3.5-Dinitrobenzoat*¹⁶⁾ war ohne Depression.

Wittig-Kondensation von IX mit Triphenylphosphin-isoamyliden zu XI: Wie bei der Umsetzung von VIII brachte man ein Ylen aus 1.3 g Isoamyl-triphenylphosphoniumbromid und 2.32 mMol n-Butyl-lithium mit 288 mg IX zur Reaktion. Dann acetylierte man, wie beim VIII/IX-Gemisch beschrieben, nach und chromatographierte an 280 × 15 mm Aluminiumoxyd. Dabei wurden mit 400 ccm Petroläther/Benzol 8:2 161 mg (46 % d. Th.) *XI* ($R = CO \cdot CH_3$) als farbloses Öl eluiert.

Hydrierung von XI zum 20-iso-C₁₈-Alkohol XII: Die Hydrierung erfolgte wie bei X beschrieben. 300 mg Platinoxyd wurden in 120 Min. vorhydriert; die Hydrierung von 161 mg *XI* (s. oben) erforderte 30 Min. Nach der Aufarbeitung wurde, wie beim II/XII-Gemisch beschrieben, verseift. Die Chromatographie ergab außer 13 mg Vorlauf 89 mg (63.5 % d. Th.) des *20-iso-C₁₈-Alkohols XII*.

Diese 89 mg wurden in 4 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 600 mg *3.5-Dinitrobenzoylchlorid* in 8 ccm Benzol und 8 ccm Pyridin 90 Min. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung (in der beim II-Ester beschriebenen Weise) chromatographierte man mit Benzol an einer Säule 200 × 12 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II). Aus 90 ccm Eluat erhielt man 143 mg (93 % d. Th.) krist. *XII-3.5-Dinitrobenzoat*, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 111–112° schmolz. $[\alpha]_D^{20} : +9^\circ$ (Benzol).



Umwandlung des gesättigten Acetoxy-aldehyds VIII in die α,β -ungesättigten Acetoxy-aldehyde V und VI: In der schon beschriebenen Weise bromierte man 2.38 g Aldehyd VIII, spal-

tete mit Kollidin Bromwasserstoff ab und arbeitete auf⁷⁾. Nach Filtration mit Benzol über wenig Aluminiumoxyd erhielt man 1.23g mit $\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 9000$. Dieses Produkt chromatographierte man an einer Säule $600 \times 25 \text{ mm}$ Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II).

Faktion	Lösungsmittel	Substanzmenge	UV-Absorption
1–10	1000 ccm Petroläther/Benzol 1:3	258 mg V	$\lambda_{\max} 243 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 12100$
11–12	200 ccm Petroläther/Benzol 1:3	20 mg	$\lambda_{\max} 246/247 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 11200$
13–28	1600 ccm Benzol	375 mg VI 653 mg	$\lambda_{\max} 248 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 13600$

Das Gewichtsverhältnis der erhaltenen Mengen an V und VI betrug 41% V zu 59% VI. Zur genauen Ermittlung des Verhältnisses führte man 13 mg des vor der Chromatographie vorliegenden Aldehydgemisches mit der methanol.-essigsauren 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (vgl. VIII-2.4-Dinitrophenylhydrazone) in das Derivatgemisch über. Dann teilte man das Rohprodukt in zwei Proben, mit denen man wie bei den Isomeranalysen (s. Gleichgewichtseinstellung) verfuhr. Die UV-spektrophotometrische Mengenbestimmung der in den beiden Zonen enthaltenen 2.4-Dinitrophenylhydrazone lieferte folgende Werte:

Probe	V-2.4-Dinitrophenyl-hydrazone	VI-2.4-Dinitrophenyl-hydrazone	Isomerenverhältnis V:VI
1	4.88 mg	6.97 mg	41:59
2	4.06 mg	5.90 mg	41:59

Zur Identifizierung führte man 50 mg der Fraktionen 1–10 in das 2.4-Dinitrophenylhydrazone über. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man 58 mg Rohprodukt, das nach 2 maligem Umkristallisieren aus Äther/Methanol 38 mg V-2.4-Dinitrophenylhydrazone vom Schmp. 187–189° (Umwandlungspunkt 155°) ergab. Der Misch-Schmp. mit authent. Produkt¹⁾ war ohne Depression. Aus den Fraktionen 13–28 entstand entsprechend das bekannte⁷⁾ VI-2.4-Dinitrophenylhydrazone.

Isomerisationsversuche mit den beiden ungesättigten Acetoxy-aldehyden V und VI: 50 mg 2.4-Dinitrophenylhydrazone des *trans*-Acetoxy-aldehyds VI wurden mit 10 ccm Äthanol und 2.5 ccm 89-proz. Phosphorsäure mit 40 mg Glyoxal 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde vom ausgefallenen Glyoxal-bisdinitrophenylhydrazone abfiltriert, mit wenig Methanol gewaschen und das Filtrat in 100 ccm Wasser gegossen. Man ätherte aus und verarbeitete die Extrakte wie üblich. Den Rückstand erhitzte man zur Entfernung überschüssigen Glyoxals 10 Min. i. Vak. Die Fällung des 2.4-Dinitrophenylhydrazons aus dem gewonnenen freien Acetoxy-aldehyd erfolgte in der schon beschriebenen Weise.

Zur Bestimmung des Isomerisationsverhältnisses wurden 2 Chromatographien ausgeführt:

I. $1/10$ des Rohproduktes wurde über eine Säule Aluminiumoxyd $435 \times 8 \text{ mm}$ (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) chromatographiert. Man zog mit Benzol auf und eluierte mit dem Gemisch Benzol/Petroläther 9:1, bis sich die Isomeren in deutlich sichtbare Zonen getrennt hatten. Die Säule wurde dann mechanisch zerlegt und die beiden Sektionen mit Äther aufgeschlämmt. Man filtrierte vom Aluminiumoxyd ab und dampfte zur Trockne ein. Zur UV-Messung löste man die Rückstände jeweils in 100 ccm Äthanol. Unter Zugrundelegung der Extinktionen ($\lambda_{\max} = 384 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 29300$) (*cis*-Produkt) und $\epsilon = 30500$ (*trans*-Produkt) ergaben sich folgende Gewichtsverhältnisse:

cis-Produkt: 1.78 mg = 51%; *trans*-Produkt: 1.71 mg = 49%.

II. Die restliche Substanz wurde an einer Säule Aluminiumoxyd 410×12 mm (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) chromatographiert.

1. Benzol/Petroläther 9:1 16.6 mg (49.5%), einmal aus Methanol umkristallisiert, 5.3 mg vom Schmp. 187–188° (Umwandlungsprodukt 153°); $\lambda_{\text{max}} = 384 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 29\ 300$; $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 10\ 000$; $\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 16\ 000$.

2. Benzol 16.9 mg (50.5%), kristallisiert aus Methanol 12.1 mg vom Schmp. 206–207°; $\lambda_{\text{max}} = 384 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 30\ 800$; $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 10\ 600$; $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 16\ 300$. Die Misch-Schmpp. zeigten, daß die durch Isomerisation erhaltenen Produkte mit den authentischen¹⁾ identisch waren.

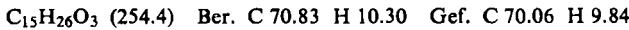
Unter gleichen Bedingungen wurden 45 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazone des *cis*-Acetoxy-aldehyds V isomerisiert.

1. Chromatographie: *cis*-Produkt 1.61 mg = 51%; *trans*-Produkt 1.55 mg = 49%
2. Chromatographie: *cis*-Produkt 17.1 mg = 49.3%, einmal aus Methanol umkristallisiert, 5.4 mg vom Schmp. 187–189° (Umwandlungsprodukt 153°); *trans*-Produkt 17.6 mg = 50.7%, kristallisiert aus Methanol 10.8 mg vom Schmp. 207–208°.

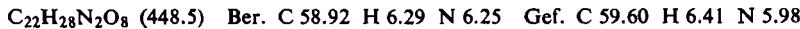
Darstellung des Diol-monoacetats XIV aus XIII: In eine Lösung von 2 g Vitamin D₂-C₁₉-Abbaualkohol-acetat XIII in 150 ccm Methanol wurde bei –70° die berechnete Menge Ozon eingeleitet (5.6 mg O₃/Min.). Anschließend vertrieb man mit Stickstoff unverbrauchtes Ozon aus der Lösung. Bei –70° gab man eine Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 15 ccm Wasser zu der Ozonid-Lösung, entfernte das Kühlbad und ließ 20 Min. stehen. Durch Zugabe von Eis kühlte man auf 0° ab, säuerte mit kalter, verd. Schwefelsäure an und arbeitete mit Äther wie üblich auf. Dabei fielen 1.69 g eines farblosen Öls an, das bei der Destillation bei Sdp. 0.01 140–190° überging. Das Destillat, 1.15 g farbloses Öl, wurde an Kieselgel chromatographiert.

Faktion	Lösungsmittel	Menge	IR-Spektrum
1–9	360 ccm Benzol	78 mg	kein OH
10–14	240 ccm Benzol/Äther 97:3	40 mg	kein OH
15	60 ccm Benzol/Äther 97:3	78 mg	wenig OH
16	100 ccm Benzol/Äther 93:7	182 mg	OH; 2 Carbonylbanden
17–21	500 ccm Benzol/Äther 93:7	767 mg XIV	OH; 1 Carbonylbande

Ausb. an XIV 767 mg (49 % d. Th.); $[\alpha]_D^{20} = +30.5^\circ$ (CH₂Cl₂).



240 mg Diol-monoacetat XIV wurden in 12 ccm Benzol gelöst, mit einer Lösung von 900 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 15 ccm Benzol und 11 ccm Pyridin versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man goß auf Eis/Natriumhydrogencarbonat, extrahierte mit Äther und wusch den Extrakt mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Das nach Trocknen und Verdampfen des Äthers erhaltene Rohprodukt filtrierte man zunächst mit 600 ccm Benzol über 90 × 25 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II), dann mit Benzol/Äther 96:4 über Aluminiumoxyd nach Brockmann. Das Eluat, 120 mg eines rötlichen Öls, wurde aus Aceton/Methanol mehrmals umkristallisiert; Schmp. 123.5–124°.



Oxydation des Diol-monoacetats XIV zum Acetoxy-aldehyd VIII: In 5.6 ccm Pyridin wurden unter magnetischem Rühren und Kühlung mit Eisswasser 440 mg Chromtrioxyd portionsweise eingetragen. Hierzu gab man eine Lösung von 450 mg Diol-monoacetat XIV in 20 ccm Pyridin und rührte 15 Stdn. bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung goß man in 600 ccm Natriumchloridlösung, extrahierte mit Petroläther, wusch den Extrakt mit Natriumchloridlösung

pyridinsfrei, trocknete ihn und dampfte i. Vak. ein. Die Kugelrohrdestillation (Sdp._{0.01} 110–130°) ergab 190 mg eines farblosen Öls, das an einer Säule 220 × 19 mm Kieselgel chromatographiert wurde. 300 ccm Benzol eluierten 10 mg Vorlauf, 140 ccm Benzol/Äther 97:3 142 mg (32% d. Th.) Acetoxy-aldehyd VIII, der im IR-Spektrum mit authent. Produkt⁷⁾ übereinstimmte. Ein anderer Ansatz lieferte den Aldehyd in 41% Ausb.

92 mg dieses Produktes wurden mit schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (wie beim 1:1-Dinitrophenylhydrazon unter a) beschrieben) in das Derivat übergeführt. Die Chromatographie des Rohproduktes an 170 × 18 mm Aluminiumoxyd (Fa. Woelm, neutral, Akt.-Stufe II) mit Benzol ergab außer einem geringen ölichen Vorlauf 20 mg rötlicher Nadeln vom Schmp. 171.5° (Schmelzpunktsdepression mit 1:1-2,4-Dinitrophenylhydrazon) sowie aus der Hauptzone 125 mg (80% d. Th.) VIII-2,4-Dinitrophenylhydrazon, das nach Umkristallisieren aus Äther/Methanol bei 149° schmolz und mit authent. Produkt keine Schmelzpunktsdepression zeigte.

Rückreduktion des aus XIV erhaltenen Acetoxy-aldehyds VIII zu XIV: Zu einer Lösung von 100 mg Natriumborhydrid in 50 ccm Methanol wurde bei 17° eine Lösung von 85 mg aus XIV erhaltenem Acetoxy-aldehyd VIII in 12 ccm Methanol gegeben. Man erhitzte 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden, engte dann i. Vak. ein, säuerte mit 80 ccm 5-proz. Schwefelsäure an und arbeitete mit Äther wie üblich auf. Das Rohprodukt stimmte im IR-Spektrum mit XIV überein. Zur weiteren Reinigung wurde es an einer Säule 210 × 19 mm Kieselgel chromatographiert. Nach einem Vorlauf von 20 mg wurden mit 350 ccm Benzol/Äther 93:7 73 mg (85% d. Th.) Diol-monoacetat XIV eluiert. Diese wurden in der schon beschriebenen Weise mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid verestert. Nach Aufarbeitung und Filtration über Aluminiumoxyd nach Brockmann mit Benzol/Äther 96:4 wurden 64 mg Acetat-dinitrobenzoat erhalten. Nach 5 maligem Umkristallisieren aus Aceton/Methanol lag der Schmp. bei 123°. Der Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen authentischen Präparat war ohne Depression.