

Zur Hydrogenolyse einiger 6 β -Acetoxy- und 6 β -Hydroxy-Steroid- Δ^4 -Olefine

Klaus Annen, Rudolf Tschesche und Peter Welzel*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
D-5300 Bonn, Meckenheimer Allee 168

Eingegangen am 4. September 1972

Die Hydrogenolyse der Verbindungen **1**, **4**, **8**, **9** und **10** über einem Palladium-Katalysator lieferte ein Gemisch der entsprechenden Δ^4 - und Δ^5 -Olefins. Die Ergebnisse können so interpretiert werden, daß intermediär ein π -Allyl-Komplex auftritt, der zum Δ^4 - und zum Δ^5 -Olefin reduziert wird. Über Platin in Eisessig ergab **8** die beiden 5 β -Steroide **6** und **7**.

The Hydrogenolysis of Some 6 β -Acetoxy- and 6 β -Hydroxy-Steroid Δ^4 -Olefins

The hydrogenolysis of the compounds **1**, **4**, **8**, **9**, and **10** with palladium as catalyst furnished a mixture of the corresponding Δ^4 - and Δ^5 -olefins. The results can be rationalized by assuming the formation of an intermediate π -allyl complex which is reduced to form the Δ^4 - and the Δ^5 -olefin. Hydrogenation of **8** with platinum in acetic acid gave the two 5 β -steroids **6** and **7**.

Kürzlich gelang uns die Verknüpfung von Jaborosalacton D (**19**) mit 20-Oxo-5 α -pregnan und damit die Konfigurationsbestimmung der Jaborosalactone^{1e)}, die zur Gruppe der in den letzten Jahren in der Natur aufgefundenen C₂₈-Steroide mit einer Lacton-Seitenkette gehören¹⁾.

Der Abbau von **19** verlief über die Δ^4 -6 β -Acetoxy-Verbindung **1**, aus der die allylständige Acetoxy-Gruppe hydrierend entfernt wurde. Dabei entstand ein chromatographisch einheitlich erscheinendes Olefin, dessen spektroskopische Eigenschaften nicht entscheiden ließen, ob es sich um die Δ^4 -Verbindung **2**, das Δ^5 -Isomere **3** oder eine Mischung beider handelte. — Literaturangaben lieferten keine sicheren Hinweise, ob bei der Hydrogenolyse von **1** eine Verschiebung der Doppelbindung aus der 4- in die 5-Position zu erwarten war.

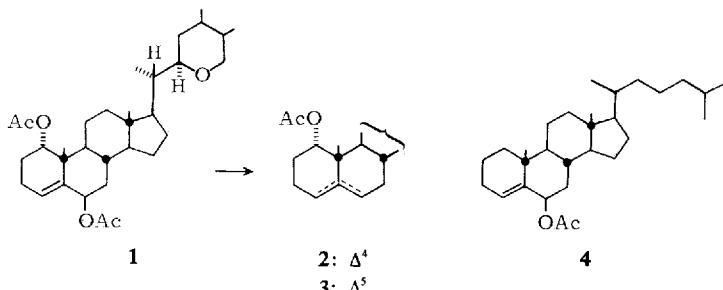
So fanden Dauben et al.²⁾, daß die hydrogenolytische Öffnung des Lactonringes in ψ -Santonin unter Verschiebung der Doppelbindung eintritt. Andererseits wurden aus den Derivaten

¹⁾ Bisherige Arbeiten über die Jaborosalactone:

- ^{1a)} R. Tschesche, H. Schwang und G. Legler, Tetrahedron [London] **22**, 1121 (1966). —
- ^{1b)} R. Tschesche, H. Schwang, H.-W. Fehlhaber und G. Snatzke, ebenda **22**, 1125 (1966). —
- ^{1c)} R. Tschesche, M. Baungarth und P. Welzel, ebenda **24**, 5169 (1968). — ^{1d)} G. Snatzke, H. Schwang und P. Welzel in R. Bonnet und J. G. Davis (Herausgeber), Some Newer Physical Methods in Structural Chemistry, S. 159, United Trade Press, London 1967. —
- ^{1e)} R. Tschesche, K. Annen und P. Welzel, Chem. Ber. **104**, 3556 (1971). — ^{1f)} R. Tschesche, K. Annen und P. Welzel, Tetrahedron [London] **28**, 1909 (1972).
- ²⁾ W. G. Dauben und P. D. Hance, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2451 (1955); W. G. Dauben, W. K. Hayes, J. S. P. Schwarz und J. W. McFarland, ebenda **82**, 2232 (1960).

des 7β -Hydroxy-5-cholestens die Δ^5 -Olefine erhalten³⁾. In vielen Fällen wird unter den Hydrogenolysebedingungen zusätzlich die Doppelbindung hydriert, so daß unklar bleibt, welche Lage sie nach der Hydrogenolyse eingenommen hat⁴⁾.

Im folgenden wird das Verhalten der mit **1** verwandten Verbindungen **4**, **8** und **10** bei der Hydrogenolyse beschrieben. Die Versuche dienten zur Strukturermittlung des aus **1** erhaltenen Olefins und sollten möglicherweise einen Beitrag zur Frage nach dem Mechanismus der Hydrogenolyse von Allylalkoholen leisten⁵⁾.



Die Hydrierung von 6β -Acetoxy-4-cholesten (**4**) ist bereits von *Shoppee* und Mitarbb.⁶⁾ untersucht worden. In Essigesterlösung über einem Platin-Katalysator und unter Säurekatalyse erhielten sie 6β -Acetoxy- 5β -cholestan und 5α -Cholestan. Analog verhielt sich die entsprechende 6β -Hydroxy-Verbindung.

Allerdings vermögen offenbar Veränderungen des Katalysators oder des Wasserstoffdruckes den Reaktionsverlauf zu beeinflussen, denn wir gewannen aus **4** unter den von *Shoppee*⁶⁾ angegebenen Reaktionsbedingungen bei Verwendung von Platin- und Palladiumkatalysatoren nur 5α -Cholestan.

Bei Hydrierung in reinem Essigester über Palladium ohne Säurezusatz fanden wir ebenfalls Abspaltung des Substituenten an C-6, im Reaktionsprodukt jedoch neben gesättigten Verbindungen auch 4- und 5-Cholesten. Nach Chromatographie an Silbernitrat-imprägniertem Kieselgel wurde die Olefin-Fraktion rein isoliert. Aus der spezifischen Drehung ergab sich⁷⁾, daß sie zu 75 % aus 5- und zu 25 % aus 4-Cholesten bestand.

Das erstmals von *Lavie* und Mitarbb.⁸⁾ beschriebene 1-Keton **8**, das wir aus Dihydrodesoxyjaborosalacton D-acetat^{1c)} durch Dehydratisierung mit Thionylchlorid herstellten, lieferte bei der Hydrierung in Essigester über Palladium ohne Säurezusatz die beiden Olefine **14** und **15** im Verhältnis 4:1. Völlig gleichartig verlief

³⁾ H. B. Henbest und E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1798; R. K. Callow und G. A. Thompson, ebenda **1964**, 3106; Vgl. dazu P. N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, S. 433, Academic Press, New York 1967, und die dort zitierten Beispiele.

⁴⁾ M. Freifelder, Practical Catalytic Hydrogenation, S. 390, J. Wiley und Interscience Publ., New York 1971.

⁵⁾ Vgl. W. Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, S. 320, Cambridge University Press, 1971, dort weiterführende Lit.

⁶⁾ D. N. Jones, J. R. Lewis, C. W. Shoppee und G. H. R. Summers, J. chem. Soc. [London] **1955**, 2876.

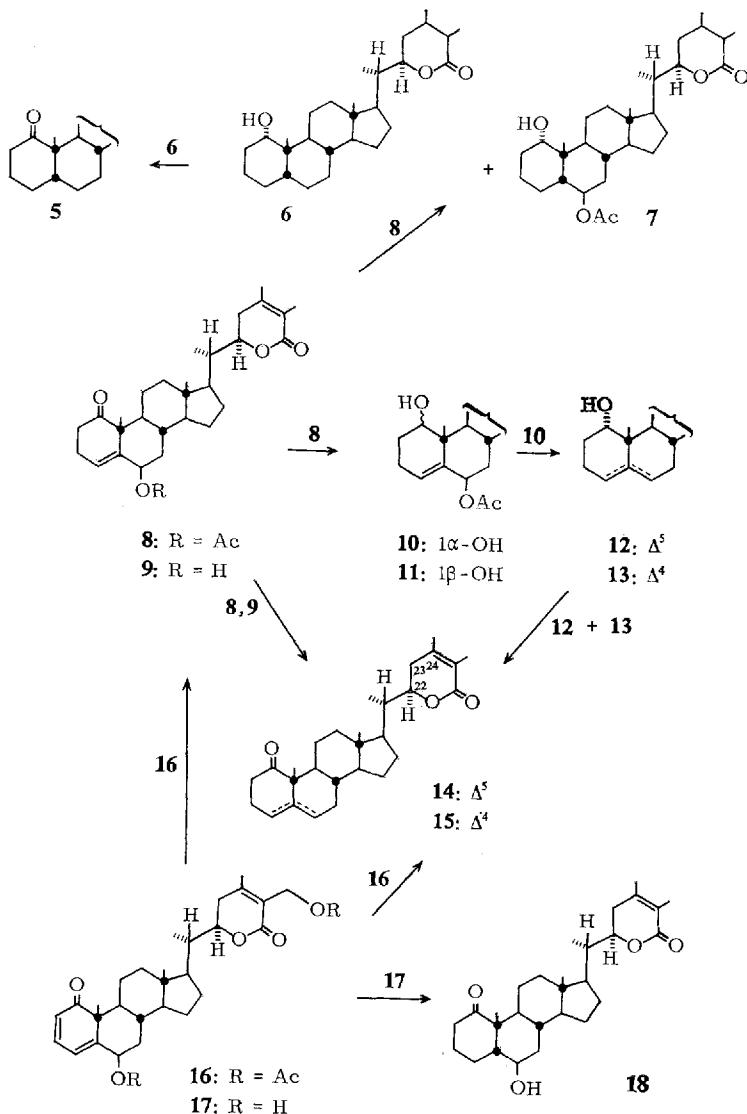
⁷⁾ R. B. Turner, W. R. Meador und R. E. Winkler, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4122 (1957).

⁸⁾ D. Lavie, E. Glotter und Y. Shvo, J. org. Chemistry **30**, 7517 (1965).

die Hydrogenolyse von **9** — aus **8** durch Verseifung gewonnen — bei der ebenfalls **14** und **15** entstanden.

14 war mit einer auf anderem Wege erhaltenen Vergleichsprüfung^{1c)} identisch. Die Δ^4 -Position der Doppelbindung in **15** ergab sich aus dem NMR-Spektrum, das nur ein vinylisches Proton anzeigte, sowie aus dem stark negativen CD der 1-Ketogruppe.

Die 1α -Hydroxy-Verbindung **10** wurde aus **8** durch Reduktion mit Lithium-tri-*tert*-butoxyaluminiumhydrid hergestellt. Neben **10** entstand auch der epimere Alkohol **11** (Verhältnis 5 : 4).



Die Konfigurationszuordnung an C-1 bei **10** und **11** stützt sich auf die NMR-Spektren. Bei Annahme einer Halbsesselkonformation des Ringes A in beiden Reduktionsprodukten kommt der Verbindung mit einer Halbwertsbreite von 16 Hz für das Signal bei τ 6.42 die 1β -OH-Struktur **11** und der Verbindung mit einer Halbwertsbreite von 6 Hz für das Signal bei τ 6.28 die 1α -OH-Struktur **10** zu.

Die Hydrogenolyse von **10** wurde unter den gleichen Bedingungen ausgeführt wie von **1^{1c}**, d.h. unter Protonenkatalyse. Dabei entstanden die isomeren Olefine **12** und **13**, denn die Oxidation des Reaktionsproduktes mit Chrom(VI)-oxid in Pyridin⁹⁾ lieferte die beiden bekannten Ketone **14** und **15**.

Dieses Ergebnis legt den Schluß nahe, daß auch das chromatographisch nicht trennbare Hydrogenolyseprodukt von **1^{1c}** eine Mischung der Olefine **2** und **3** ist.

In allen hier untersuchten Fällen entstanden bei der Hydrogenolyse von 6β -Acetoxy- bzw. 6β -Hydroxy- Δ^4 -Steroiden Gemische der entsprechenden Δ^4 - und Δ^5 -Olefine. Die Möglichkeit einer nachträglichen Isomerisierung zunächst einheitlicher Hydrogenolyseprodukte¹⁰⁾ wurde in einem Kontrollexperiment geprüft. Dabei ergab sich, daß sich das reine Δ^5 -Olefin **14** unter den von uns verwendeten Hydrogenolysebedingungen nicht zur Δ^4 -Verbindung **15** isomerisierte.

Die Ergebnisse lassen sich zwanglos deuten, wenn man bei der Hydrogenolyse das intermediäre Auftreten eines π -Allylkomplexes^{11,12)} annimmt, der zum Δ^4 - und zum Δ^5 -Olefin reduziert wird.

Interessant verlief die Hydrierung des Jaborosalactons B (**17**) und seines Diacetats **16** mit dem Dienon-System im Ring A^{1a, 1b)}. **16** lieferte die beiden Olefine **14** und **15**, wobei wahrscheinlich als Zwischenprodukt die 6β -Acetoxy- Δ^4 -Verbindung **8** auftrat, die aus dem Reaktionsansatz ebenfalls isoliert wurde.

Jaborosalacton B (**17**) wird dagegen nach einem anderen Mechanismus reduziert. Als einziges Produkt fanden wir Tetrahydrodesoxyjaborosalacton B (**18**). Die Olefine **14** und **15** traten nicht auf, die bei einer einleitenden Hydrierung zu **9** zu erwarten gewesen wären (s.o.).

Die Struktur von **18** wurde aus den spektroskopischen Befunden (s. exp. Teil) abgeleitet; der negative CD des 1-Ketons beweist die 5β -Konfiguration¹³⁾.

Während die 1-Ketoverbindung **8** im neutralen Medium über einem Palladium-Katalysator die beiden Hydrogenolyseprodukte **14** und **15** lieferte (s.o.), ergab sie bei der Hydrierung über Platin in Eisessig **6** und **7** mit jeweils gesättigtem Lactonring und einer α -OH-Gruppe an C-1.

Offensichtlich laufen hier die zu **7** führende Reduktion der Δ^4 -Doppelbindung und die hydrogenolytische Abspaltung des allylständigen Acetoxy-Restes in **8** mit vergleichbaren Geschwindigkeiten ab. Außerdem wurden unter den Reaktionsbedingungen die bei der Hydrogenolyse gebildeten Δ^4 - bzw. Δ^5 -Isomeren zum 5β -Steroid **6** reduziert. Die 5β -Konfiguration in **6** ist deshalb interessant, weil bei der säurekatalysierten Hydrierung von **4** 5α -Cholestan entsteht (s.o.). Vermutlich wird die

⁹⁾ R. Ratcliffe und R. Rodehorst, J. org. Chemistry **35**, 4000 (1970).

¹⁰⁾ L. Hilaire und F. G. Gault, J. Catalysis **20**, 267 (1971), dort weitere Lit.

¹¹⁾ A. M. Khan, F. J. McQuillin und J. Jardine, J. chem. Soc. [London] C **1967**, 136.

¹²⁾ Vgl. die Zusammenfassung: F. G. A. Stone und R. West (Herausgeber), Advances in Organometallic Chemistry, Vol. 2, S. 325, Academic Press, New York 1964.

¹³⁾ C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, S. 115, McGraw-Hill, New York 1960.

Doppelbindung vor der Ketogruppe an C-1 hydriert; es ist bekannt, daß 1-Keto- Δ^5 -Steroide von der β -Seite her hydriert werden¹⁴⁾.

Die Strukturzuordnungen von **6** und **7** stützen sich auf die spektroskopischen Daten. Im Massenspektrum von **6** ist das für 24-Withenolide charakteristische Fragment-Ion m/e 181, das die Seitenkette, C-17, C-16 und 3 H-Atome enthält¹⁵⁾, um zwei Masseneinheiten nach m/e 183 verschoben. Auch die IR-Bande bei 1730 cm^{-1} entspricht der Hydrierung von **8** zum gesättigten Sechsringlacton. Die Konfiguration an C-5, C-24 und C-25 wurde aus dem CD-Spektrum des aus **6** durch Jones-Oxidation¹⁶⁾ erhaltenen 1-Ketons **5** abgeleitet. Der negative Cotton-Effekt bei 217 nm ($\Delta\varepsilon = -1.99$) läßt nach *Lavie et al.*¹⁷⁾ darauf schließen, daß die Hydrierung des ungesättigten Lactons in **8** — wie bei Withaferin A — von der Unterseite her erfolgt war unter Ausbildung der 24R,25S-Konfiguration in **6**, wobei der Lactonring eine Halbboot-Konformation einnimmt. Der negative CD des 1-Ketons¹³⁾ zeigt die cis-Verknüpfung der Ringe A und B in **5** und somit in **6** an. Damit war auch eine Konfigurationszuordnung an C-1 möglich. Das breite Multiplett bei τ 6.70 entspricht einem axialen Proton an C-1, so daß die 1-OH-Gruppe im 5β -Steroid **6** α -ständig sein muß. Auch die Lage des $\text{CH}_3\text{-}19$ -Signals stimmt mit der aus den Inkrementen von *Tori* und *Aono*¹⁸⁾ für ein 1α -Hydroxy- 5β -steroid berechneten genau überein.

Bei **7** zeigt das Massenspektrum mit dem Peak m/e 183 den gesättigten Lactonring an. Im IR-Spektrum fallen die CO-Valenzschwingungen der Ester- und der Lactongruppierung bei 1725 cm^{-1} in einer breiten Bande zusammen. Die OH-Gruppe an C-1 muß nach dem NMR-Spektrum äquatorial angeordnet sein, denn das dem 1-H entsprechende Multiplett bei τ 6.78 besitzt eine Halbwertsbreite von 16 Hz. Bei Annahme der Sesselkonformation für den Ring A kommen damit für **7** nur eine 1α -OH- 5β - oder eine 1β -OH- 5α -Struktur in Frage. Die Lage des $\text{CH}_3\text{-}19$ -Signals stimmt genau mit der für die Struktur **7** berechneten überein und schließt somit die zweite Möglichkeit aus.

Kurz sei noch über den Versuch berichtet, die 1-Ketogruppe im Jaborosalacton D (**19**) nach *Hodosan*¹⁹⁾ mit Natriumborhydrid-imprägniertem Aluminiumoxid zu reduzieren; aus Löslichkeitsgründen wurde die Reaktion in Tetrahydrofuran durchgeführt. Das dabei entstandene Gemisch enthielt das Produkt **20**, das aus **19** auch ohne Zusatz von Natriumborhydrid unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen gebildet wurde. Vermutlich hatte das durch Luftsauerstoff gebildete Tetrahydrofuranhydroperoxid mit Hilfe des basischen Aluminiumoxids die Δ^{24} -Doppelbindung in **19** epoxidiert.

Die Summenformel von **20** wurde durch hochauflösende Massenspektrometrie zu $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_7$ bestimmt. Den Basis-Peak m/e 125 ($\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$) lieferte wie im Massenspektrum des nahe verwandten Jaborosalactons F¹¹⁾ das den Ring A enthaltende Ion **a**.

¹⁴⁾ Vgl. *R. M. Dodson, A. H. Goldkamp und R. D. Muir*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4026 (1969), Fußnote 7.

¹⁵⁾ *S. M. Kupchan, W. K. Anderson, P. Bollinger, R. W. Daskotch, R. M. Smith, J. A. Saenz Renauld, H. K. Schnoes, A. L. Burlingame und D. H. Smith*, J. org. Chemistry **34**, 3858 (1969).

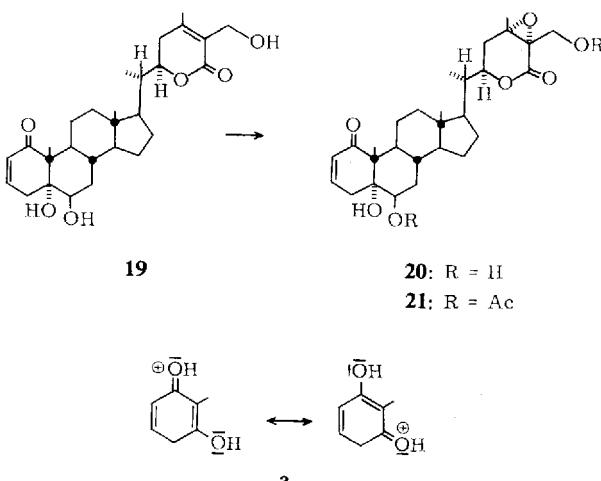
¹⁶⁾ *C. Djerassi, R. R. Engle und A. Bowers*, J. org. Chemistry **21**, 1547 (1956).

¹⁷⁾ *D. Lavie, J. Kirson, E. Glotter und G. Snatzke*, Tetrahedron [London] **26**, 2221 (1970).

¹⁸⁾ *K. Tori und K. Aono*, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. [Osaka] **14**, 136 (1964), C. A. **67**, 27508 (1967).

¹⁹⁾ *F. Hodosan und N. Serban*, Rev. roum. Chim. **14**, 121 (1969), zitiert nach Synthesis **1971**, 98.

Das NMR-Spektrum des Diacetats **21** zeigte, daß die Enonstruktur im Ring A bei der Epoxidierung erhalten geblieben war, denn es enthielt die typischen Signale^{1b)} für die olefinischen Protonen an C-2 und C-3 (vgl. exp. Teil). Hervorzuheben ist, daß sich durch Doppelresonanzexperimente $|J_{4\alpha,4\beta}| = 19$ Hz und $J_{3,4\beta} = 0.5$ Hz ergaben. Daraus läßt sich der Winkel zwischen dem 4β -H und der Ebene der Δ^2 -Doppelbindung auf ca. 90° abschätzen, in Übereinstimmung mit der negativen R-Bande des α,β -ungesättigten Ketons bei 343 nm ($\Delta\varepsilon = -1.75$) im CD-Spektrum von **21**^{1d, 20)}.



Die diastereotopen Protonen an C-27 liefern im NMR-Spektrum von **21** ein AB-Quartett mit einer Kopplungskonstante von -12 Hz. Daraus ergibt sich, daß die Δ^2 -Doppelbindung in **19** epoxidiert worden ist, und zwar von der Unterseite her, wie der negative Cottoneffekt der α -Epoxylacton-Gruppierung bei 234 nm ($\Delta\varepsilon = -7.97$) nach Snatzke et al.^{1d)} beweist.

Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Snatzke und Herrn Dr. H.-W. Fehlhaber für wertvolle Unterstützung, Fräulein L. Winterfeld und Herrn H. Rindermann für die Aufnahme von Spektren, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Volkswagenwerk für die zur Verfügung gestellten Spektrometer und dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskop-Heiztisch nach Weygand (Leitz) bestimmt, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer Spektrometer, Modell 221, gemessen. Die Massenspektren wurden mit den Geräten CH 4 (M.A.T.) und MS 9 (A.E.I.) bei einer Elektronenenergie von 70 eV aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, mit dem Varian A-60 in Deuteriochloroform mit TMS als internem Standard gemessen; bei Verwendung anderer Lösungsmittel werden diese genannt. Die Circulardichrogramme wurden mit dem Dichrograph von Roussel-Jouan, Paris, Modell 185, aufgenommen, die Mikroanalysen im Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, ausgeführt.

²⁰⁾ Zur Diskussion der CD-Spektren von 1-Keto- Δ^2 - 5α -Steroidolefinen vgl. G. Snatzke, Tetrahedron [London] **21**, 421 (1965).

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie^{21, 22)} wurde Kieselgel G (Merck) verwendet (Anfärbung mit Chlorsulfinsäure/Eisessig). Die präp. Schichtchromatographie²³⁾ wurde nach Tschesche et al.²⁴⁾ unter Verwendung von Kieselgel G bzw. PF₂₅₄ (Merck) ausgeführt.

Zur Säulenchromatographie dienten Aluminiumoxid neutral (Woelm), desaktiviert mit 5% Wasser, und Kieselgel der Fa. Gebr. Hermann, Köln. Das benutzte Eluierungssystem ist jeweils angegeben. Unter üblicher Aufarbeitung ist zu verstehen:

a) Nach Hydrierung in neutralen Lösungsmitteln wurde nach Abfiltrieren des Katalysators eingeeengt.

b) Nach Hydrierung in sauren Medien wurde die Reaktionslösung vom Katalysator abfiltriert, mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei 50° eingedampft.

c) Der Reaktionsansatz wurde 5 mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden gegebenenfalls mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung bzw. verd. Essigsäure neutralisiert, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bei 50° i. Vak. eingedampft.

Hydrierung von 6β-Acetoxy-4-cholesten (4) über 5proz. Pd/C in Essigester/Perchlorsäure: 10 mg 5proz. Pd/C wurden in 1 ml Essigester und 1 Tropfen 60proz. Perchlorsäure vorhydriert, dann 10 mg **4** in 2 ml Essigester hinzugefügt. Darauf wurde 2½ h unter Normaldruck hydriert, vom Katalysator abfiltriert und mit 40 ml Chloroform verdünnt. Nach üblicher Aufarbeitung von vier Ansätzen mit je 10 mg **4** und präp. Schichtchromatographie (Petroläther, einfach entwickelt) erhielt man 20 mg (57%) 5α-Cholestan. Aus Äthanol farblose Plättchen, Schmp. 78°, keine Schmelzpunktsdepression mit einer authent. Probe. Das NMR-Spektrum stimmte mit dem der Vergleichsprobe überein.

Hydrierung von 4 über Platin in Essigester/Perchlorsäure: 4.8 g **4** in 190 ml Essigester und 1 ml 60proz. Perchlorsäure wurden mit 500 mg Platindioxid 2½ h unter Normaldruck hydriert. Chromatographisch war im Reaktionsansatz danach nur 5α-Cholestan nachweisbar. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol und Äthanol/Petroläther ergab 3.4 g (82%) 5α-Cholestan, Schmp. 76°.

Hydrierung von 4 über 5proz. Pd/C in Essigester: 20 mg 5proz. Pd/C wurden in 2 ml reinstem Essigester vorhydriert, darauf 20 mg **4** in 3 ml Essigester hinzugefügt. Nach 15 stdg. Hydrieren wurde vom Katalysator abfiltriert; die Rohprodukte dreier Ansätze mit je 20 mg **4** wurden an 10 g Silbernitrat-imprägniertem Kieselgel²⁵⁾ mit Petroläther getrennt. Man erhielt 10 mg (19%) eines Gemisches gesättigter Kohlenwasserstoffe und 9 mg (17%) eines Gemisches aus 4- und 5-Cholesten. Beide Gemische waren chromatographisch nicht aufzutrennen. Auf die Isolierung des Ausgangsproduktes als Hauptbestandteil des Rohproduktes wurde verzichtet.

Gemisch aus 5α- und 5β-Cholestan: Die Fraktion der gesättigten Kohlenwasserstoffe wurde 2mal aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 70–75° (5β-Cholestan Lit.²⁶⁾: Schmp. 58–60°; 5α-Cholestan Lit.²⁶⁾: Schmp. 78–79°). — MS: m/e 372 (M^+ , 65%), 217 (100%).

Gemisch aus 5-Cholesten und 4-Cholesten: Aus Äthanol, Schmp. 80–86° (nach einmaligem Umkristallisieren); 87–88° (nach zweimaligem Umkristallisieren) (4-Cholesten Lit.⁷⁾:

²¹⁾ E. Stahl, Chemiker-Ztg. **82**, 323 (1958).

²²⁾ R. Tschesche, W. Freytag und G. Snatzke, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

²³⁾ H. Halpaap, Chemie-Ing.-Techn. **35**, 488 (1963).

²⁴⁾ R. Tschesche, G. Biernoth und G. Wulff, J. Chromatogr. [Amsterdam] **12**, 342 (1963).

²⁵⁾ H. Wagner, J. D. Goetschel und P. Lesch, Helv. chim. Acta **46**, 2986 (1963); L. J. Morris, Chem. and Ind. **1962**, 1238.

²⁶⁾ H. E. Stavely und W. Bergmann, J. org. Chemistry **1**, 567 (1937).

Schmp. 80–83°; 5-Cholesten Lit.²⁷⁾: Schmp. 89–90°). — MS: m/e 370 (M^+ , 100%); 215 (40%). — Aus der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{25}$: –24.7° wurde errechnet⁷⁾, daß das Gemisch vor dem Kristallisieren 25% 4-Cholesten und 75% 5-Cholesten enthielt.

6β -Acetoxy-1-oxo-4,24-withadienolid (8)²⁸⁾: 70 mg Dihydrodesoxyjaborosalacton D-acetat^{1c)} in 2.5 ml Pyridin wurden bei 0° mit 0.3 ml Thionylchlorid versetzt und 1 h bei 0° gerührt. Dann wurde Eis zugesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Nach Filtrieren über 10 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Methanol (20: 50: 3) erhielt man 64 mg (95%) **8**, das chromatographisch einheitlich war, aber nicht kristallisierte. Die physikalischen Daten stimmten mit den in Lit.⁸⁾ beschriebenen überein.

6β -Hydroxy-1-oxo-4,24-withadienolid (9): 360 mg **8** wurden in 72 ml Methanol mit 3.6 g Dowex I-Ionenaustauscher (OH-Form, mit Methanol gewaschen) über Nacht bei 80° Badtemp. gerührt. Das Filtrat wurde über 10 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Methanol (20: 50: 3) filtriert. Man erhielt 320 mg Rohprodukt. Präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester 3: 2, dreifach entwickelt) ergab 190 mg (58%) **9** als farblosen Schaum, der nicht kristallisierte, und 105 mg Ausgangsprodukt. Die physikalischen Daten von **9** stimmten mit den in Lit.⁸⁾ beschriebenen überein.

Hydrogenolyse von 8: 820 mg **8** in 200 ml Essigester wurden über 800 mg 5 proz. Pd/C bei Raumtemp. und unter Normaldruck über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator, Einengen und Trennung an 160 g Kieselgel mit Benzol/Essigester (20:1) wurden 352 mg (49%) **14**, das nach Misch.-Schmp. und vergleichendem IR-Spektrum mit einer authent. Probe^{1c)} identisch war, sowie 77 mg (11%) **15** erhalten.

1-Oxo-4,24-withadienolid (15) kristallisierte aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther, Schmp. 178–180°. — IR (CCl₄): 1710 cm^{–1} (α,β -ungesätt. Sechsring-Lacton, 1-Keton).

CD (Äthanol, $c = 1.63$): 340 nm ($\Delta\epsilon = 0$); 297 (–4.72); 270 (0); 247 (+3.86); 226 (–4.82); 216 (+6.43).

NMR: τ 9.30 (s, CH₃-18); 9.00 (d, $J = 6$ Hz, CH₃-21); 8.79 (s, CH₃-19); 8.06 (CH₃-27 und CH₃-28, breites Signal); 5.60 (dt, $J = 12$ und 4 Hz, 22-H); 4.50 (m, $W_{1/2}$ ca. 10 Hz, 4-H).

C₂₈H₄₀O₃ (424.6) Ber. C 79.20 H 9.50

Gef. C 79.23 H 9.66 Mol.-Masse 424 (Massenspektrum)

Hydrogenolyse von 9: 50 mg **9** in 10 ml 99 proz. Äthanol wurden über 50 mg 5 proz. Pd/C unter Normalbedingungen hydriert. Nach 4 h wurde vom Katalysator abfiltriert und das Rohprodukt (40 mg) durch präp. Schichtchromatographie (Benzol/Essigester 20:1, dreifach entwickelt) zu **14** und **15** aufgetrennt, die mit Vergleichsproben identisch waren.

Reduktion von 8 mit Lithium-tri-tert-butoxyaluminiumhydrid²⁹⁾: Zu 40 mg LiAlH₄ in 10 ml absol. Tetrahydrofuran wurden bei 0° 4 ml absol. tert-Butylalkohol in 9 ml absol. Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wurde noch 15 min in der Kälte und 45 min bei Raumtemp. gerührt.

Dann wurden in einer N₂-Atmosphäre bei 0° 75 mg **8** in 2 ml absol. Tetrahydrofuran zugetropft; anschließend wurde 2½ h bei 0° und 30 min bei Raumtemp. weitergerührt. Unter Eiskühlung wurde eine gesätt. Ammoniumsulfat-Lösung³⁰⁾ hinzugefügt. Das ausgefallene Ammoniumaluminiumsulfat wurde abfiltriert und mit Chloroform ausgewaschen.

²⁷⁾ J. Mauthner und W. Suida, Mh. Chem. **15**, 85 (1894).

²⁸⁾ Zur Nomenklatur vgl. J. Kirson, E. Glotter, A. Abraham und D. Lavie, Tetrahedron [London] **26**, 2209 (1970).

²⁹⁾ Ausgeführt nach Ch. Tamm, Helv. chim. Acta **43**, 338 (1960).

³⁰⁾ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler und W. M. McLamore, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4223 (1952).

Die vereinigten organischen Lösungen wurden wie üblich aufgearbeitet. Nach präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 2:1, dreifach entwickelt) erhielt man 29 mg (38%) **10** und 23 mg (30%) **11**.

6β-Acetoxy-1α-hydroxy-4,24-withadienolid (10): Aus Aceton Schmp. 119–123°. — IR (CCl₄): 3620 (OH); 1720 (Acetat); 1705 cm⁻¹ (α,β -ungesätt. Sechsring-Lacton).

NMR: τ 9.23 (s, CH₃-18); 8.98 (d, $J = 7$ Hz, CH₃-21); 8.90 (s, CH₃-19); 8.08 (breites Signal, CH₃-27 und CH₃-28); 7.99 (s, 6β-Acetat); 6.28 (m, $W_{1/2} = 6$ Hz, 1β-H); 5.66 (dt, $J = 12$ und 4 Hz, 22-H); 4.71 (m, $W_{1/2} = 7$ Hz, 6x-H); 4.26 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz, 4-H).

MS: *m/e* 484 (M⁺, 2.5%); 424 (M-Essigsäure, 100%).

C₃₀H₄₄O₅·CH₃COCH₃ (542.7) Ber. C 73.03 H 9.29

Gef. C 72.58 H 9.17 Mol.-Masse 484 (Massenspektrum)

6β-Acetoxy-1β-hydroxy-4,24-withadienolid (11): erhielt man als Schaum aus Cyclohexan/Petroläther. — IR (CCl₄): 3620 (OH); 1725 (Acetat); 1710 cm⁻¹ (α,β -ungesätt. Sechsring-Lacton).

NMR: τ 9.23 (s, CH₃-18); 9.00 (d, $J = 7$ Hz, CH₃-21); 8.85 (s, CH₃-19); 8.08 (breites Signal, CH₃-27 und CH₃-28); 7.96 (s, 6β-Acetat); 6.42 (m, $W_{1/2} = 16$ Hz, 1α-H); 5.62 (dt, $J = 12$ und 4 Hz, 22-H); 4.64 (m, $W_{1/2} = 5$ Hz, 6x-H); 4.24 (m, $W_{1/2} = 8$ Hz, 4-H).

MS: *m/e* 484 (M⁺, 0.6%); 424 (M-Essigsäure, 100%).

C₃₀H₄₄O₅ (484.7) Mol.-Masse 484 (Massenspektrum)

Hydrogenolyse von 10 zu 12 und 13: 10 mg 5 proz. Pd/C wurden in 1 ml Essigester und 1 Tropfen 60proz. Perchlorsäure vorhydriert. Nach Zugabe von 10 mg **10** in 2 ml Essigester wurde 1 h unter Normaldruck hydriert. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert und wie üblich aufgearbeitet. Nach vier Ansätzen mit je 10 mg **10** und präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 3:1, dreifach entwickelt) erhielt man 17 mg (49%) einer Mischung von **12** und **13**, die sofort weiter verarbeitet wurde.

Oxidation von 12 und 13 zu 14 und 15: 0.5 ml absol. Methylenchlorid und 0.1 ml Pyridin wurden unter Rühren auf 0° abgekühlt. Nach Zugabe von 50 mg scharf getrocknetem Chrom(VI)-oxid wurde 15 min bei Raumtemp. gerührt. Bei 0° wurden 7 mg der Mischung aus **12** und **13** in 0.4 ml absol. Methylenchlorid hinzugeropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung dekantiert und der Rückstand mehrmals mit Chloroform ausgewaschen. Die organische Lösung wurde durch eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und eingedampft. Das Gemisch der Verbindungen **14** und **15** wurde chromatographisch durch Vergleich mit authentischen Proben in den Systemen Benzol/Essigester (30:1, fünffach entwickelt); Petroläther/Essigester (20:1, siebenfach entwickelt) identifiziert.

Hydrierung von Jaborosalacton B-diacetat (16): 70 mg **16** in 15 ml 99 proz. Äthanol wurden über 70 mg 5 proz. Pd/C 30 h bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Präp. Schichtchromatographie (Benzol/Essigester 20:1, dreifach entwickelt) ergab 14 mg (25%) **14**, 26 mg (63%) **8**, 7 mg (13%) **15** und 21 mg Ausgangsprodukt. **8**, **14** und **15** waren mit Vergleichsproben identisch.

6β-Hydroxy-1-oxo-5β-with-24-enolid (18): 1 g Jaborosalacton B (**17**) wurde in 150 ml Essigester bei Raumtemp. und Normaldruck 2 h über 400 mg 5 proz. Pd/C hydriert. Man erhielt 870 mg (89%) **18**. Kristalle aus Chloroform/Benzol, Schmp. 249–251°. — IR (CHCl₃): 3600 (OH); 1690 cm⁻¹ (breite Bande mit Schulter bei 1700 cm⁻¹; ungesätt. Sechsring-Lacton und 1-Keton).

CD (Äthanol, *c* = 0.865): 335 nm ($\Delta\epsilon = 0$); 299 (-3.73); 271 (0); 249 (+4.36).

NMR: τ 9.31 (s, CH₃-18); 9.05 (d, $J = 6$ Hz, CH₃-21); 8.69 (s, CH₃-19); 8.06 und 8.14 (breites s, CH₃-27 und CH₃-28); 6.11 (m, $W_{1/2} = 6$ Hz, 6α -H); 5.62 (dt, $J = 12$ und 3.5 Hz, 22-H).

C₂₈H₄₂O₄ (442.6) Ber. C 75.97 H 9.56

Gef. C 76.18 H 9.69 Mol.-Masse 442 (Massenspektrum)

Hydrierung von $\alpha\beta$ -Acetoxy-1-oxo-4,24-withadienolid (8) mit Pt/Eisessig: 220 mg PtO₂ wurden in 3 ml Eisessig reduziert. Nach Zugabe von 220 mg **8** in 4 ml Eisessig wurde 22 h bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Übliche Aufarbeitung und Trennung durch präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 5:1, zweifach entwickelt) ergaben 57 mg (29%) **6** und 83 mg (37%) **7**.

1a-Hydroxy-(24R,25S)-5 β -withanolid (6): Aus Chloroform/Petroläther Schmp. 190 bis 191°. — IR (CHCl₃): 3620 (OH); 1730 cm⁻¹ (gesätt. Sechsring-Lacton).

NMR: τ 9.33 (s, CH₃-18); 9.08 (d, $J = 6.5$ Hz), 9.07 (d, $J = 6$ Hz) (CH₃-28 und CH₃-21); 8.87 (s, CH₃-19); 8.86 (d, $J = 6.5$ Hz, CH₃-27); 6.70 (m, ca. 15 Hz, 1 β -H); 5.67 (dt, $J = 12$ und 4 Hz, 22-H).

MS: *m/e* 430 (M⁺, 100%), 183 (20%).

C₂₈H₄₆O₃ (430.7) Ber. C 78.09 H 10.77

Gef. C 77.81 H 10.91

Mol.-Masse 430.3449 (ber. 430.3447; Massenspektrum)³¹⁾

6 β -Acetoxy-1a-hydroxy-(24R,25S)-5 β -withanolid (7) fiel nach wiederholter präp. Schichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester/Methanol 30 : 6 : 2, vierfach entwickelt) aus Petroläther als amorphes Pulver aus. Erweichungspunkt 85–90°. — IR (CHCl₃): 3615 (OH); 1725 cm⁻¹ (breite Bande, gesätt. Sechsring-Lacton und Acetat).

NMR: τ 9.28 (s, CH₃-18); 9.08 (d, $J = 6.5$ Hz), 9.06 (d, $J = 6.5$ Hz) (CH₃-28 und CH₃-21); 8.86 (d, $J = 7$ Hz, CH₃-27); 8.77 (s, CH₃-19); 7.95 (s, 6 β -Acetat); 6.78 (m, $W_{1/2}$ ca. 16 Hz, 1 β -H); 5.68 (dt, $J = 12$ und 4 Hz, 22-H); 5.24 (m, $W_{1/2} = 6$ Hz, 6 α -H).

MS: *m/e* 488 (M⁺, < 1%); 428 (M-Essigsäure, 100%); 183 (25%).

C₃₀H₄₈O₅ · 1/2 H₂O (497.7) Ber. C 72.39 H 9.93

Gef. C 71.82 H 9.86

Mol.-Masse 488.3492 (ber. 488.3502, Massenspektrum)³¹⁾

1-Oxo-(24R,25S)-5 β -withanolid (5): 25 mg **6** in 4.5 ml Aceton wurden unter Rühren bei 0° mit 0.25 ml Jones-Reagens¹⁶⁾ in 2.5 ml Aceton versetzt. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 2.5 ml Methanol abgebrochen. Nach Verdünnen mit 12 ml Wasser wurden die org. Lösungsmittel abgezogen und die wässr. Phase mit Chloroform extrahiert. Übliche Aufarbeitung und Trennung durch präp. Schichtchromatographie (Petroläther/Essigester 5:1, vierfach entwickelt) ergaben 23 mg (92%) **5**, aus Petroläther Schmp. 171–172°.

CD (Äthanol, $c = 0.40$): 335 nm ($\Delta\epsilon = 0$); 298 (−3.78); 250 (0); 217 (−1.99).

MS: *m/e* 428 (M⁺, 77%); 124 (100%)³²⁾.

C₂₈H₄₄O₃ (428.6) Ber. C 78.45 H 10.35

Gef. C 78.34 H 10.32

Mol.-Masse 428.3293 (ber. 428.3290, Massenspektrum)³¹⁾

³¹⁾ In Fällen, bei denen die Mol.-Massen durch hochauflösende Massenspektrometrie bestimmt wurden, beziehen sich die berechneten Mol.-Massen auf die Isotopen ¹²C, ¹H, ¹⁶O.

³²⁾ Vgl. H. Powell, D. H. Williams, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2626 (1964).

24,25-Epoxy-5,6 β ,27-trihydroxy-1-oxo-(24R,25S)-5a-with-2-enolid (20)

a) 1.2 g Aluminiumoxid wurden in einer Lösung von 120 mg Natriumborhydrid in 15 ml Wasser aufgeschämmmt und das Wasser im Rotationsverdampfer bei 60° abgedampft. Nach Trocknen i. Hochvak. bei Raumtemp. und Hinzufügen von 40 mg **19** in 12 ml absol. Tetrahydrofuran wurde unter Luftsauerstoff 3 d bei Raumtemp. gerührt, dann vom Aluminiumoxid abfiltriert. Das Rohprodukt ergab nach präp. Schichtchromatographie (Benzol/Essigester 1 : 2, dreifach entwickelt) 2.5 mg (6%) **20**.

b) 6 g Aluminiumoxid (neutral) wurden in 30 ml Wasser aufgeschämmmt und das Wasser im Rotationsverdampfer bei 60° abgedampft. Nach Trocknen i. Hochvak. bei Raumtemp. und Hinzufügen von 200 mg **19** in 60 ml absol. Tetrahydrofuran wurde unter Luftsauerstoff 2–3 d bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Aluminiumoxid abfiltriert und mehrmals mit Tetrahydrofuran eluiert. Das Rohprodukt wurde durch präp. Schichtchromatographie (Benzol/Essigester 1 : 1, dreifach entwickelt) und anschließend durch Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Methanol (20 : 50 : 2) getrennt; dabei wurden 53 mg (25%) **20** erhalten. Aus Benzol/Chloroform/Methanol Schmp. 288–292°.

IR (KBr): 3500 (OH) breite Bande; 1705 (Sechsring-Lacton); 1660 cm⁻¹ (Δ 2-1-Keton).

UV: $\lambda_{\text{max}} = 225 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3.82$).

CD (Dioxan, $c = 0.60$): 390 nm = ($\Delta\epsilon = 0$); 343.5 (−1.75); 280 (0); 234.5 (−7.97).

NMR (Pyridin): τ 9.39 (s, CH₃-18); 9.20 (d, $J = 7$ Hz, CH₃-21); 8.40 (s, CH₃-28); 8.33 (s, CH₃-19).

MS: m/e 488 (M $^+$, 10%); 125 (Ion **a**, 100%).

C₂₈H₄₀O₇·1/2 H₂O (497.6) Ber. C 67.60 H 8.31

Gef. C 67.53 H 8.00

Mol.-Masse 488.2773 (ber. 488.2774, Massenspektrum)³¹⁾

6 β ,27-Diacetoxy-24,25-epoxy-5-hydroxy-1-oxo-(24R,25S)-5a-with-2-enolid (21): 30 mg **20** in 0.75 ml Pyridin und 0.60 ml Acetanhydrid wurden über Nacht bei 40° stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und sorgfältigem Trocknen i. Hochvak. bei Raumtemp. erhielt man 32 mg (91%) **21**. Aus Chloroform/Äthanol Schmp. 305–308° (Zersetzung). — IR (CHCl₃): 3600 (OH); 1730 (breite Bande, Acetate und Sechsring-Lacton); 1680 cm⁻¹ (Δ 2-1-Keton).

NMR (Bruker-Protonenspektrometer HX 90 MHz): τ 9.24 (s, CH₃-18); 9.02 (d, $J = 6$ Hz, CH₃-21); 8.69 (s, CH₃-19); 8.40 (s, CH₃-28); 7.87 (s, 6 β - und 27-Acetat); ca. 7.9³³⁾ (4 α -H, verdeckt durch Acetoxysignal); 7.10 (dt, $J_{4\alpha,4\beta} = -19$ Hz; $J_{4\beta,2} = 3$ Hz, 4 β -H); 5.65 und 5.33 ($J_{AB} = -12$ Hz, CH₂-27); 5.17 (m, $W_{1/2} = 5$ Hz, 6 α -H); 4.10 (dd, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{2,4\beta} = 3$ Hz, 2-H); 3.30–3.60 (breites m, $J_{3,2} = 10$ Hz, $J_{3,4\alpha} = 3$ Hz, $J_{3,4\beta} = 0.5$ Hz, 3-H).

C₃₂H₄₄O₉·11/2 H₂O (599.7) Ber. C 64.10 H 7.90

Gef. C 63.98 H 7.62 Mol.-Masse 572 (Massenspektrum)

³³⁾ Aus Doppelresonanz-Experimenten.