

Die Synthese von (24*S*)- und (24*R*)-24-Äthylcholesta-5,22,25-trien-3 β -ol sowie von Poriferasterin und Stigmasterin

Wolfgang Sucrow*, Penelope Polyzou Caldeira und Marion Slopianka

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 3. April 1973

Die Synthese des natürlich vorkommenden (24*S*)-24-Äthylcholesta-5,22,25-trien-3 β -ols ((24*S*)-**1a**) und seines (24*R*)-Epimeren aus den Butynylcarbinolen **2** mit 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen in einer Claisen-Umlagerung über die Amide **4** wird beschrieben. Die Stereochemie aller Zwischen- und Nebenprodukte wird geklärt. Die bekannte Hydrierung der Produkte **1** führt zu Poriferasterin ((24*R*)-**8a**) bzw. Stigmasterin ((24*S*)-**8a**).

The Synthesis of (24*S*)- and (24*R*)-24-Ethylcholesta-5,22,25-triene-3 β -ol as well as of Poriferasterol and Stigmasterol

The synthesis of the naturally occurring (24*S*)-24-ethylcholesta-5,22,25-triene-3 β -ol ((24*S*)-**1a**) and its (24*R*)-epimer from butynylcarbinols **2** with 1-dimethylamino-1-methoxy-1-propene in a Claisen rearrangement *via* the amides **4** is described. The stereochemistry of all intermediates and by-products is determined. The known hydrogenation of the products **1** leads to poriferasterol ((24*R*)-**8a**) and stigmasterol ((24*S*)-**8a**), respectively.

Die Isolierung von (24*S*)-24-Äthylcholesta-5,22,25-trien-3 β -ol ((24*S*)-**1a**) aus *Clerodendrum campbellii* durch Goodwin und Mitarbb.¹⁾ hat uns veranlaßt, den von uns in der Δ^7 -Reihe beschrittenen Syntheseweg für diese Seitenkette^{2,3)} auch auf die Δ^5 -Reihe anzuwenden⁴⁾. Inzwischen hatten indische Autoren die Substanz auch aus Compositen und Alangiaceen isoliert⁵⁾, sie besitzt dort ebenfalls die (24*S*)-Konfiguration⁶⁾.

3 β -Acetoxy-22,23-dinorchol-5-enaldehyd⁷⁾ gibt mit 1-Butynylmagnesiumbromid das Gemisch der epimeren Butynylcarbinole **2**, die sich durch sorgfältige Chromatographie an Aluminiumoxid voneinander trennen lassen. Hydrierung der reinen Epimeren (22*S*)-**2** und (22*R*)-**2** mit Lindlar-Katalysator führt zu den Butenylcarbinolen (22*R*)-**3** bzw. (22*S*)-**3**. Die Reinheit der Epimeren **2** wird am sichersten gaschromatographisch, jedoch bei **2** und **3** auch im DC kontrolliert. Die Konfigurationszuordnung

¹⁾ L. M. Bolger, H. H. Rees, E. L. Ghisalberti, L. J. Goad und T. W. Goodwin, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3043; *Biochem. J.* **118**, 197 (1970).

²⁾ W. Sucrow und B. Girgensohn, *Chem. Ber.* **103**, 750 (1970).

³⁾ W. Sucrow, B. Schubert, W. Richter und M. Slopianka, *Chem. Ber.* **104**, 3689 (1971).

⁴⁾ Vorläufige Mittel.: W. Sucrow und P. Polyzou, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1883.

⁵⁾ S. C. Pakrashi und B. Achari, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 365.

⁶⁾ W. Sucrow, P. Polyzou, M. Slopianka und G. Snatzke, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3237.

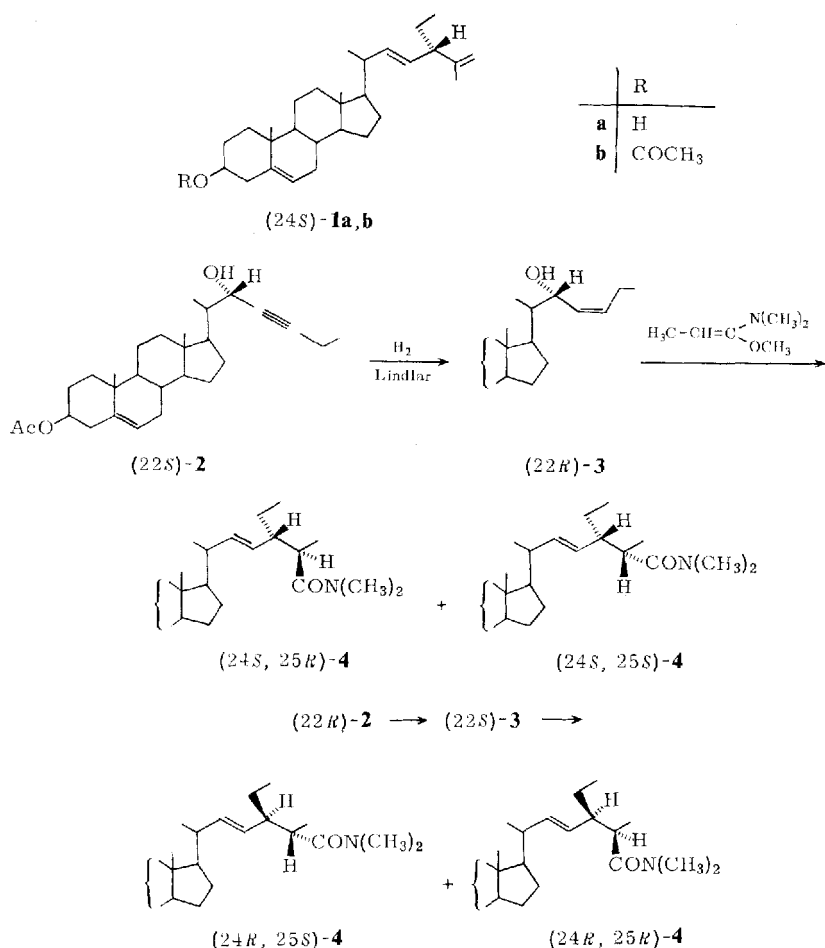
⁷⁾ M. Fryberg, A. C. Oehlschlager und A. M. Unrau, *Tetrahedron* **27**, 1261 (1971).

beider Epimerenpaare erfolgt mit Hilfe von *Horeau*-Analysen^{8,9)}, welche wieder zeigen, daß die weniger polaren Carbinole die Konfigurationen (22*S*)-**2** und (22*R*)-**3** besitzen, die polareren aber (22*R*)-**2** und (22*S*)-**3**.

Zur besonderen Situation der Butenylcarbinole in der *Horeau*-Analyse siehe l. c.³⁾.

Die Claisen-Umlagerung der Butenylcarbinole **3** mit 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen führt im wesentlichen wie in l. c.^{2,3)} zu den *threo*-Amiden: (22*R*)-**3** gibt als Hauptprodukt das Amid (24*S*, 25*R*)-**4**, (22*S*)-**3** das Amid (24*R*, 25*S*)-**4**. Für diese Produkte entspricht auch die Stereochemie des Übergangszustandes der Claisen-Umlagerung den Verhältnissen in l. c.³⁾.

Schema 1

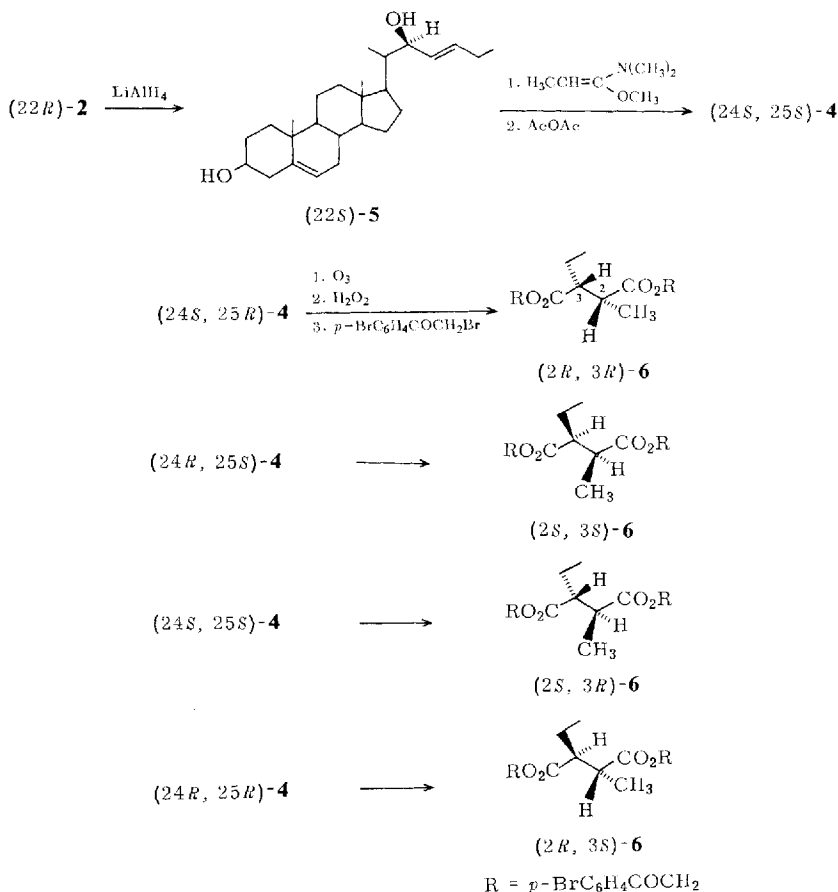


⁸⁾ A. Horeau, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 506; **1962**, 965; A. Horeau und H. B. Kagan, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964).

⁹⁾ W. Herz und H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **32**, 216 (1967).

Im Gegensatz zu den Reaktionen in der Δ^7 -Reihe erhält man hier jedoch zu den genannten Amiden jeweils ein Amid-Nebenprodukt. Diese sind nur durch besonders sorgfältige Chromatographie (s. exp. Teil) sauber abzutrennen. Der Erfolg der Trennung wird wieder am sichersten gaschromatographisch kontrolliert. Die zu den Verhältnissen in der Δ^7 -Reihe^{2,3)} analogen Retentionszeiten und die typischen NMR-Signale der Olefinprotonen an C-22 und -23 weisen die Nebenprodukte als *erythro*-Amide aus. Fälschlicherweise nahmen wir zunächst an⁴⁾, das Nebenprodukt von (24*S*, 25*R*)-**4** sei (24*R*, 25*R*)-**4** und habe seinen Ursprung in einer unspezifischen Hydrierung der Butenylcarbinole mit Lindlar-Katalysator. Ein Anteil von *trans*-Butenylcarbinolen in **3** würde sowohl gaschromatographisch wie auch im NMR leicht zu übersehen sein. Tatsächlich ergibt in Analogie zu I. c.³⁾ das durch Lithiumalanat-reduktion von (22*R*)-**2** erhaltene *trans*-Butenylcarbinol (22*S*)-**5** bei der Claisen-Umlagerung das Amid (24*S*, 25*S*)-**4**. Aber der Abbau der Nebenprodukte zu **7** und **1** (s. unten) zeigt, daß diese Zuordnung unzutreffend ist.

Schema 2



Zur Sicherheit haben wir alle vier Amide getrennt mit Ozon zu den 3-Äthyl-2-methylbernsteinsäuren gespalten, die wir nach *Brockmann jr.*¹⁰⁾ als *p*-Bromphenacyl-ester charakterisierten.

Dieser Abbau bestätigte die Konfiguration und optische Reinheit der Hauptprodukte **4** und zeigte, daß die Nebenprodukte die in Schema 2 angegebene Konfiguration besitzen.

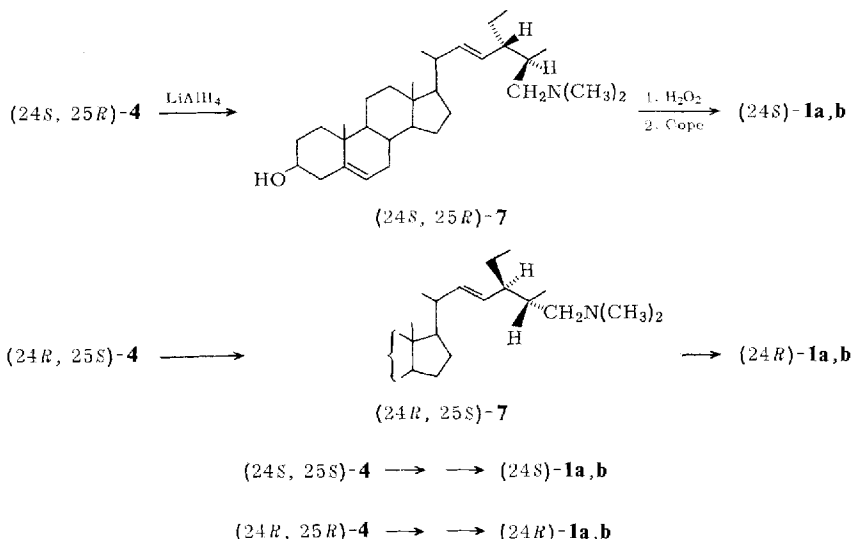
Die Ursache der Bildung von (24*S*, 25*S*)-**4** aus (22*R*)-**3** und (24*R*, 25*R*)-**4** aus (22*S*)-**3** als Nebenprodukte können wir noch nicht sicher erklären. Gemäß dem in l. c.³⁾ ausführlich diskutierten Schema kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Die Konfiguration der Keten-*O,N*-acetal-Doppelbindung im Übergangszustand ist nicht einheitlich *Z*, sondern z. T. auch *E* oder

2. der Übergangszustand hat nicht ausschließlich Sessel-Konformation, sondern z. T. jene Boot-Konformation, in der der Steroidrest nicht die flagpole-Position einnimmt.

Unklar ist bisher weiter, wie der relativ große Unterschied im Verhalten der Δ^5 - und der Δ^7 -Reihe zu erklären ist.

Um die Synthese des Naturstoffs (24*S*)-**1a** abzuschließen, haben wir das Amid (24*S*, 25*R*)-**4** mit Lithiumalanat zum Amin **7** reduziert, welches nach Oxidation zum Aminoxid und Cope-Abbau ein Sterin ergibt, das als freier Alkohol ((24*S*)-**1a**) und als Acetat ((24*S*)-**1b**) alle Eigenschaften des Naturstoffs besitzt¹¹⁾.



Ein gleiches Produkt erhält man aus dem zugehörigen Nebenprodukt-Amid (24*S*, 25*S*)-**4**, da die Konfiguration von C-25 für das Endprodukt unerheblich ist. Die analoge Abbaufolge mit (24*R*, 25*S*)-**4**, oder seinem Nebenprodukt (24*R*, 25*R*)-**4** [im Gemisch mit (24*R*, 25*S*)-**4**] führt zu dem epimeren (24*R*)-**1a, b**. Alle Schmelzpunkte und Drehwerte sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

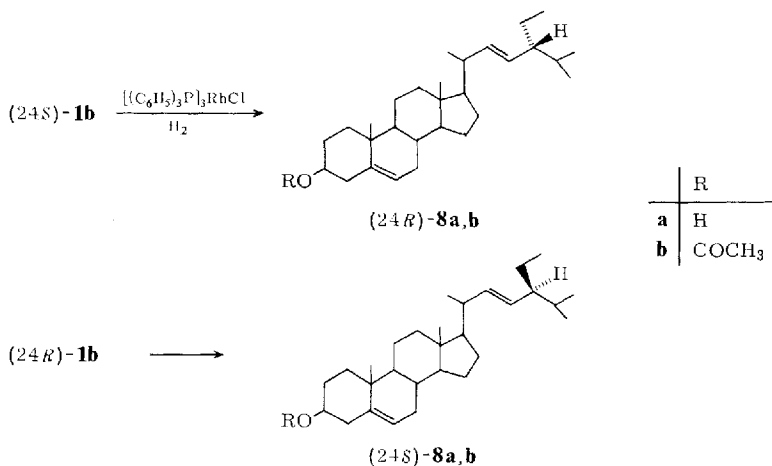
¹⁰⁾ *H. Brockmann jr. und D. Müller-Enoch, Chem. Ber.* **104**, 3704 (1971).

¹¹⁾ Wir danken Herrn Dr. *L. J. Goad*, Liverpool, für eine wertvolle Probe des natürlichen Sterins.

Tab. 1. Schmelzpunkte und optische Drehungen verschiedener Proben von **1**

	synthetisch		Literatur	
	Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp.	$[\alpha]_D$
(24 <i>S</i>)- 1a	150°C ¹²⁾	−37.6°	146°C ¹⁾ 151–152°C ⁵⁾	−37.8° ¹⁾ −44.0° ⁵⁾
(24 <i>S</i>)- 1b	148–149°C ¹²⁾	−43.5° ¹²⁾	141°C ¹⁾ 149–150°C ⁵⁾	−46.6° ⁵⁾
(24 <i>R</i>)- 1a	150°C	−59.0°		
(24 <i>R</i>)- 1b	132–134°C	−65.4°		

Nach Erhalt der reinen synthetischen Epimeren von **1** haben wir die Acetate in bekannter Weise (siehe z. B. I. c.¹⁾) mit Tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid selektiv an der Δ^{25} -Doppelbindung hydriert. Aus (24*S*)-**1b** erhält man so Poriferasterin-



sterin-acetat ((24*R*)-**8b**)¹³⁾ und aus (24*R*)-**1b** Stigmasterin-acetat ((24*S*)-**8b**), schließlich durch Verseifung daraus die freien Sterine (s. Tab. 2).

Tab. 2. Schmelzpunkte und optische Drehungen von synthetischem Poriferasterin und Stigmasterin

	synthetisch		Literatur ^{14,15)}	
	Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp.	$[\alpha]_D$
Poriferasterin (24 <i>R</i>)- 8a	156–157°C	−48.0°	156°C	−49°
-acetat (24 <i>R</i>)- 8b	146–148°C	−52.2°	147°C	−53°
Stigmasterin (24 <i>S</i>)- 8a	169–170°C	−51.0°	170°C	−51°
-acetat (24 <i>S</i>)- 8b	143–144°C	−55.0°	141°C	−50°

¹²⁾ Gegenüber I. c.⁴⁾ verbesserte Werte.

¹³⁾ Die Konfigurations-Symbole beziehen sich auf die modifizierte Regel: R. S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog, Angew. Chem. **78**, 413 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 385 (1966).

¹⁴⁾ F. R. Valentine und W. Bergmann, J. Org. Chem. **6**, 452 (1941); M. C. Gershengorn, A. R. Smith, G. Goulston, L. J. Goad und T. W. Goodwin, Biochemistry **7**, 1968 (1968).

¹⁵⁾ L. F. Fieser und M. Fieser, Steroide, S. 387, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

Die gute Übereinstimmung der Daten im Fall des Poriferasterins deutet auf einen sauberen Verlauf der Hydrierung ohne Beeinflussung des C-24-Zentrums hin. Andererseits stimmen die für Stigmasterin erhaltenen Werte eher mit den alten Literaturangaben überein¹⁶⁾ als mit den angeblich verbesserten neueren¹⁷⁾.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit sowie der *Schering AG Berlin* für großzügige Sachbeihilfen. — Die Elementaranalysen und wertvolle Unterstützung bei der Aufnahme der Gaschromatogramme verdanken wir der mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren in Tetrachlorkohlenstoff mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian A 60 oder HA 100, die Massenspektren im MS 711 der Firma Varian mit Direkteinlaß bei 70 eV und 120°C in der Ionenquelle und die optischen Drehungen in Chloroform mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 gemessen. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Leitz-Heiztischmikroskop bestimmt, das mit Testsubstanzen geeicht wurde. Zur Dünnschichtchromatographie (DC) diente Kieselgel G nach Stahl; zur Säulenchromatographie, wenn nicht anders angegeben, Aluminiumoxid „Guilini“, sauer, Akt.-St. III. Die Gaschromatographie erfolgte mit dem Perkin-Elmer F 20 mit 1.5% OV 17 auf Chromosorb G-AW-DMCS, 80/100 mesh, 1 m \times 0.4 cm, Säulentemp. 270°C, Strömungsgeschwindigkeit 25 ml He/min, Papiervorschub 2 mm/min, die relativen Retentionszeiten (RRT) sind auf Cholesterin-acetat bezogen.

(22S)- und (22R)-3 β -Acetoxy-27-norcholesta-5-en-23-in-22-ol ((22S)- und (22R)-2): Man tropfte zu einer Lösung von 14.6 ml 1-Butin in 45 ml absol. THF bei -15°C 40 ml einer aus 3.54 g Magnesium und 10.5 ml Äthylbromid in 59 ml Äther bereiteten Äthylmagnesiumbromidlösung, rührte 20 min bei -15°C und 45 min bei Raumtemp. und setzte 34 ml absol. Benzol zu. Diese Lösung tropfte man bei 0°C zur Lösung von 3.1 g 3 β -Acetoxy-22,23-dinorcholesta-5-enaldehyd⁷⁾ (8.34 mmol) in 34 ml THF, rührte 10 min, goß auf Eis und arbeitete mit Äther und Ammoniumchloridlösung auf. Der Ätherrückstand (R_F -Werte in Petroläther/40% Äther, dreimal, 0.75 und 0.71) wurde an 800 g Al_2O_3 chromatographiert. Man eluierte mit Petroläther/12% Äther 1.93 g (22S)-2, mit Petroläther/14% Äther 0.48 g Mischfraktion und mit Petroläther/16% Äther 0.94 g (22R)-2, zusammen 94%.

(22S)-2: aus Äthanol Schmp. $170-171^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -52.3^{\circ}$ ($c = 1.07$), RRT 2.03.

IR (CHCl_3): OH 3620 , OAc 1740 cm^{-1} . — NMR: $\text{H}_3\text{C}-18$ s δ 0.71 ppm; $\text{H}_3\text{C}-19$ s 1.03; $\text{H}_3\text{C}-26$ t 1.08; $\text{H}_3\text{C}-21$ d 1.18; H_3CCO s 2.03; $\text{CH}_2\text{C} =$ dq 2.23 ($J = 7.5$ und 1.5 Hz); CHO m 4.35–4.50; CHOAc m 4.5–4.8; $\text{CH} = \text{C}$ m 5.3–5.45.

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_3$ (426.7) Ber. C 78.83 H 9.92 Gef. C 78.89 H 10.05

(22R)-2: aus Äthanol, Schmp. $192-193^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -30.0^{\circ}$ ($c = 1.83$), RRT 2.16. — IR- und NMR-Spektrum praktisch wie bei (22S)-2.

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_3$ (426.7) Ber. C 78.83 H 9.92 Gef. C 78.99 H 9.98

(22R)-3 β -Acetoxy-27-norcholesta-5,23c-dien-22-ol ((22R)-3): 600 mg (22S)-2 wurden in 70 ml Essigester mit 300 mg Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme der ber. Wasserstoff-

¹⁶⁾ Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Bd. 14, S. 88, Amsterdam 1940.

¹⁷⁾ Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, 14 Suppl., S. 1784, Amsterdam 1954.

Menge hydriert. Nach Filtration kristallisierte man den Rückstand aus Äther/Petroläther und erhielt 550 mg (91 %) (22*R*)-3, R_F (Petroläther/40 % Äther, dreimal) 0.69, Schmp. 146 bis 147°C, $[\alpha]_D^{25} = -74.5^\circ$ ($c = 1.40$).

IR: OH 3620, OAc 1720 cm^{-1} . — NMR: $\text{H}_3\text{C}-18$ s δ 0.71 ppm; $\text{H}_3\text{C}-19$ s 1.02; $\text{H}_3\text{C}-26$ t 1.00; $\text{H}_3\text{C}-21$ d 1.00; H_3CCO s 2.02; >CHO dd 4.48 ($J = 8$ und 3.5 Hz); >CHOAc m 4.4 bis 4.8; $\text{CH}=\text{C}$ m 5.25–5.35; $\text{CH}=\text{CH}$ 5.25–5.75.

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (428.7) Ber. C 78.46 H 10.35 Gef. C 78.59 H 10.57

(22*S*)-3 genauso aus (22*R*)-2, R_F (wie oben) 0.64, Schmp. 116–118°C, $[\alpha]_D^{25} = -50.0^\circ$ ($c = 0.76$). — IR und NMR sehr ähnlich denen von (22*R*)-3.

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ (428.7) Ber. C 78.46 H 10.35 Gef. C 78.44 H 10.49

Horeau-Analysen von (22S)-2, (22R)-2, (22R)-3 und (22S)-3: Die Horeau-Analysen und die Berechnung der optischen Ausbeuten erfolgten nach l. c.⁹⁾: ca. 0.1 mmol Alkohol und 0.5 mmol α -Phenylbuttersäureanhydrid wurden in 1.5 ml absol. Pyridin gelöst und 16 h bei Raumtemp. belassen. Dann zersetzte man überschüss. Anhydrid 6 h mit 0.5 ml Wasser, fügte 20 ml Wasser zu, extrahierte mit Äther und wusch die äther. Phase mit Wasser und dreimal mit je 10 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung. Die Extrakte wurden vereinigt, nach Waschen mit CHCl_3 mit $\text{N H}_2\text{SO}_4$ angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Dieser CHCl_3 -Extrakt wurde mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand bis zur Gewichtskonstanz i. Vak. getrocknet.

Die äther. Phase wurde mit Wasser und verd. Schwefelsäure gewaschen und der Ester in DC und NMR kontrolliert. Die Veresterung war in allen Fällen quantitativ.

Die optische Ausb. ist das Verhältnis der gemessenen spezif. Drehung zum theoretischen Wert. Dieser wurde als $\pm 96.5/2\alpha - 1$ eingesetzt, wo α das Molverhältnis von Anhydrid zu untersuchtem Alkohol ist⁹⁾.

(22*S*)-2: 42.6 mg (1.00×10^{-4} mol), 179 mg α -Phenylbuttersäureanhydrid (5.78×10^{-4} mol), 1.5 ml Pyridin; Ausb. 158.3 mg α -Phenylbuttersäure, $[\alpha]_D^{25} = +2.1^\circ$ ($c = 1.59$, in Benzol), Konfiguration demnach $22\beta_F = (22*S*)^3$. $[\alpha]_D^{\text{theor.}} = 9.15^\circ$, optische Ausb. 23 %.

(22*R*)-2: 42.6 mg (1.00×10^{-4} mol), 171.7 mg α -Phenylbuttersäureanhydrid (5.54×10^{-4} mol), 1.5 ml Pyridin; Ausb. 151 mg α -Phenylbuttersäure, $[\alpha]_D^{25} = -4.55^\circ$ ($c = 1.05$, in Benzol), Konfiguration demnach $22\alpha_F = (22*R*)^3$. $[\alpha]_D^{\text{theor.}} = 9.6^\circ$, optische Ausb. 47 %.

(22*R*)-3: 39.0 mg (0.91×10^{-4} mol), 142 mg α -Phenylbuttersäureanhydrid (4.58×10^{-4} mol), 1.1 ml Pyridin; Ausb. 118 mg α -Phenylbuttersäure, $[\alpha]_D^{25} = +2.0^\circ$ ($c = 3.32$, in Benzol), Konfiguration demnach $22\beta_F = (22*R*)$. $[\alpha]_D^{\text{theor.}} = 10.6^\circ$, optische Ausb. 19 %.

(22*S*)-3: 43.1 mg (1.01×10^{-4} mol), 181.7 mg α -Phenylbuttersäureanhydrid (5.86×10^{-4} mol), 1.5 ml Pyridin; Ausb. 162.4 mg α -Phenylbuttersäure, $[\alpha]_D^{25} = -4.27^\circ$ ($c = 1.80$, in Benzol), Konfiguration demnach $22\alpha_F = (22*S*)$. $[\alpha]_D^{\text{theor.}} = 8.94^\circ$, optische Ausb. 48 %.

(22*S*)-27-Norcholesta-5,23*t*-dien-3 β ,22-diol ((22*S*)-5): Die Lösung von 154 mg (22*R*)-2 und 160 mg Lithiumalanat in 4 ml THF wurde 2 h gekocht und anschließend mit Wasser und Äther aufgearbeitet. Chromatographie mit Petroläther/20 % Äther an 50 g Al_2O_3 und anschließende Kristallisation aus Äther/Petroläther ergab 101 mg (22*S*)-5, das noch mit einer geringen Menge (22*R*)-2 verunreinigt war, das aber bei der folgenden Umsetzung zu (24*S*, 25*S*)-4 eliminiert wurde.

NMR: $\text{H}_3\text{C}-18$ s δ 0.70 ppm; $\text{H}_3\text{C}-19$ s 1.01; $\text{H}_3\text{C}-21$ d 0.90; $\text{H}_3\text{C}-26$ t 0.99; 3-H m 3.4–3.8; 22-H breites d 4.20 ($J = 4$ Hz); $\text{CH}=\text{C}$ m 5.25–5.40; $\text{CH}=\text{CH}$ dd 5.46 ($J = 4.5$ und 15.5 Hz) und dt 5.69 ($J = 5.5$ und 15.5 Hz).

Claisen-Umlagerung mit (22R)-3: Die Lösung von 440 mg (22R)-3 und 6 ml 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen in 35 ml Toluol wurde 1 h gekocht. Man zog das Lösungsmittel i. Vak. ab und trennte das Gemisch der epimeren Amide (R_F -Werte im System Äther/20% Cyclohexan, zweimal, 0.46 und 0.44) durch Chromatographie an 250 g Al_2O_3 . Mit Cyclohexan/14% Äther eluierte man 80 mg des Nebenproduktes (24S,25S)-4 (R_F 0.44), anschließend 226 mg Mischfraktion und dann 140 mg (24S,25R)-4 (R_F 0.46). Wiederholte Chromatographie der Mischfraktion steigerte die Ausb. an (24S,25R)-4 auf 340 mg (65%) und die von (24S,25S)-4 auf 100 mg (19%).

(24S,25R)-4: Kristalle aus Essigester, Schmp. 142–144°C, $[\alpha]_D^{20} = -69.9^\circ$ ($c = 1.06$), RRT 6.3 (Säulentemp. 290°C). — IR: OAc 1740; — CONH 1658; CH=CH 970 cm^{-1} . — NMR: $\text{H}_3\text{C}-18$ s δ 0.69 ppm; $\text{H}_3\text{C}-19$ s 1.02; $\text{H}_3\text{C}-29$ t 0.83; $\text{H}_3\text{C}-21$ d 0.98; $\text{H}_3\text{C}-27$ d 1.08; H_3CCO s 2.02; 25-H m 2.67; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ s 2.92, s 3.02; CHO m 4.4–4.8; CH=CH und CH=C m 4.9–5.45.

$\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{NO}_3$ (511.8) Ber. C 77.45 H 10.44 N 2.74 Gef. C 77.24 H 10.36 N 3.03

(24S,25S)-4: Kristalle aus Essigester, Schmp. 209–211°C, $[\alpha]_D^{20} = -40.1^\circ$ ($c = 0.88$), RRT 6.7 (290°C). — IR und NMR ähnlich wie bei (24S,25R)-4, jedoch $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ s δ 2.98, s 3.06 ppm; CH=CH dd 4.91 ($J = 9$ und 15 Hz), dd 5.32 ($J = 8$ und 5 Hz); CH=C m bei 5.4.

Dasselbe Produkt wurde aus 100 mg (22S)-5 mit 1.8 ml 1-Dimethylamino-1-methoxy-1-propen nach Chromatographie mit Petroläther/40% Äther an 30 g Al_2O_3 und nachfolgende Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin erhalten, Ausb. 40 mg (34%), Eigenschaften genau wie oben.

Claisen-Umlagerung mit (22S)-3: 470 mg (22S)-3 wurden wie oben umgesetzt. Das Gemisch der erhaltenen Amide hatte R_F -Werte (wie oben) bei 0.47 und 0.45. Die Trennung gelang erst nach mehrfacher Chromatographie (wie oben) und ergab 59 mg des Nebenproduktes (24R,25R)-4 (R_F 0.45), 215 mg Mischfraktion und 152 mg (24R,25S)-4 (R_F 0.47), zusammen 76%.

(24R,25S)-4: Kristalle aus Essigester, Schmp. 138–140°C, $[\alpha]_D^{20} = -42.1^\circ$ ($c = 0.72$), RRT 6.3 (290°C). — IR und NMR praktisch wie bei (24S,25R)-4.

$\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{NO}_3$ (511.8) Ber. C 77.45 H 10.44 N 2.74 Gef. C 77.51 H 10.68 N 3.07

(24R,25R)-4: Kristalle aus Essigester, Schmp. 161–163°C, $[\alpha]_D^{20} = -59.9^\circ$ ($c = 0.70$), RRT 6.7 (290°C). — IR und NMR praktisch wie bei (24S,25S)-4.

(2R,3R)-3-Äthyl-2-methylbernsteinsäure-bis(p-bromphenacyl-ester) ((2R,3R)-6): Die Lösung von 70 mg (24S,25R)-4 in 1.2 ml Essigester und 1.2 ml Eisessig wurde 5 min bei -15°C mit ca. 100 mg Ozon behandelt. Man setzte 0.7 ml 9proz. Wasserstoffperoxid-Lösung zu, dampfte nach 20 h bei 0.2 Torr ein, übergieß den Rückstand zweimal mit je 1 ml Wasser und dampfte wieder ein, veresterte 6 h mit 230 mg p-Bromphenacylbromid in 6 ml Aceton und 0.12 ml Triäthylamin, arbeitete mit Wasser und Äther auf, chromatographierte mit Benzol/1.5% Essigester an 15 g Kieselgel und erhielt 30 mg (40%) (2R,3R)-6, aus Methanol Schmp. 114–115°C, $[\alpha]_D^{20} = -35.9^\circ$ ($c = 0.97$) (Lit.¹⁰) Schmp. 115°C, $[\alpha]_D = -36.5^\circ$.

(2S,3S)-6: 70 mg (24R,25S)-4 wurden wie oben umgesetzt. Ausb. 33 mg (44%), aus Methanol Schmp. 114–116°C, $[\alpha]_D^{20} = +36.0^\circ$ ($c = 0.53$) (Lit.¹⁰) Schmp. 113–115°C, $[\alpha]_D = +35^\circ$.

(2S,3R)-6: 35 mg (24S,25S)-4 wurden wie oben umgesetzt (halber Ansatz). Aus Methanol 13 mg (35%), Schmp. 128°C, $[\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ$ ($c = 0.90$) (Lit.¹⁰) Schmp. 128–129°C, $[\alpha]_D = -4.1^\circ$.

(2*R*,3*S*)-6: 35 mg (24*R*,25*R*)-4 wurden wie oben umgesetzt. Aus Methanol 12 mg (32%), Schmp. 130°C, $[\alpha]_D^{20} = +3.9^\circ$ ($c = 1.17$) (Lit.¹⁰) Schmp. 128–129°C, $[\alpha]_D = +3.7^\circ$.

(24*S*,25*R*)-26-(Dimethylamino)stigmasta-5,22*t*-dien-3 β -ol ((24*S*,25*R*)-7): 340 mg (24*S*,25*R*)-4 wurden 3 h mit 150 mg Lithiumalanat in 110 mg absol. Äther gekocht. Nach Zersetzen mit Wasser kristallisierte man den Ätherrückstand aus Essigester und erhielt 264 mg (87%) vom Schmp. 162–163°C, $[\alpha]_D^{20} = -58.5^\circ$ ($c = 0.55$).

NMR: H₃C-18 s δ 0.70 ppm; H₃C-19 s 1.02; H₃C-29 t 0.82; H₃C-27 d 0.91; H₃C-21 d 1.03; N(CH₃)₂ s 2.23; >CHO m 3.2–3.7; CH=CH und CH=C < m 5.0–5.4.

C₃₁H₅₃NO (455.8) Ber. C 81.70 H 11.72 N 3.07 Gef. C 81.86 H 11.74 N 3.18

(24*R*,25*S*)-7: 170 mg (24*R*,25*S*)-4 wurden wie oben reduziert (halber Ansatz). Aus Essigester 130 mg (86%) vom Schmp. 133–134°C, $[\alpha]_D^{20} = -36.0^\circ$ ($c = 0.27$). — NMR praktisch wie oben.

(24*S*)-3 β -Acetoxy-24-äthylcholesta-5,22,25-trien ((24*S*)-1*b*)

a) Die Lösung von 200 mg (24*S*,25*R*)-7 und 1.6 ml 30proz. Wasserstoffperoxid in 23 ml Methanol wurde 10 h bei 70°C gerührt. Anschließend zog man die flüchtigen Bestandteile i. Vak. ab, nahm mit 45 ml DMSO auf und erwärmte 5 h auf 125°C. Man arbeitete mit Wasser und Äther auf, chromatographierte den Ätherrückstand an 30 g Al₂O₃ und eluierte mit Petroläther/18% Äther 122 mg (24*S*)-1*a*. Nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin chromatographierte man (24*S*)-1*b* abermals mit Petroläther/4% Äther an 15 g Al₂O₃ und erhielt aus Methanol 92 mg (46%), Schmp. 148–149°C, $[\alpha]_D^{20} = -43.5^\circ$ ($c = 0.43$), RRT 1.43.

IR (KBr): >C=CH_2 3080, 1648, 889; OAc 1735, 1265; CH=CH 970, 960; >C=CH 800 cm⁻¹. — NMR: H₃C-18 s δ 0.67 ppm; H₃C-29 t 0.81 ($J = 7$ Hz); H₃C-21 d 1.00 ($J = 7$ Hz); H₃C-19 s 1.01; H₃C-27 s mit Feinaufspaltung 1.63; H₃CCO s 2.01; CH₂= schmales m 4.68 (2H); >CHO m 4.4–4.8; CH=CH m 5.15–5.25; CH=C < m 5.3–5.4. — Alle Daten sind in guter Übereinstimmung mit l. c.⁵¹.

C₃₁H₄₈O₂ (452.7) Ber. C 82.24 H 10.69 Gef. C 82.20 H 10.83

b) 80 mg (24*S*,25*S*)-4 wurden 2 h mit 35 mg Lithiumalanat in 35 ml siedendem Äther reduziert. Nach Zersetzen mit Wasser ergab der Ätherrückstand 80 mg des Amins. Man löste es in 4 ml Methanol und rührte mit 0.2 ml 30proz. Wasserstoffperoxid 12 h bei 70°C. Anschließend zog man die flüchtigen Bestandteile i. Vak. ab, nahm mit 17 ml DMSO auf und erwärmte 5 h auf 130°C. Nach Aufarbeitung, Reinigung und Acetylierung wie oben erhielt man 23 mg (24*S*)-1*b*, aus Äthanol Schmp. 146–148°C, $[\alpha]_D^{20} = -45.8^\circ$ ($c = 0.52$), RRT 1.43, spektroskop. Eigenschaften wie oben.

(24*S*)-24-Äthylcholesta-5,22,25-trien-3 β -ol ((24*S*)-1*a*): 20 mg (24*S*)-1*b* wurden mit 35 mg Kaliumcarbonat, 0.3 ml Wasser und 1.5 ml Äthanol 30 min auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser aus Methanol 15 mg (83%), Schmp. 150°C (Misch-Schmp. mit authent. Material¹¹) 146°C, $[\alpha]_D^{20} = -37.6^\circ$ ($c = 0.74$). Das Produkt ist in DC (System Äther/40% Cyclohexan, R_F 0.22) und GC an zwei verschiedenen Säulen (1.5% OV 17 und 1.5% SE 30) vom Naturstoff nicht unterscheidbar¹¹), RRT 1.38.

IR (KBr): OH 3630; >C=CH_2 3080, 1645, 890; CH=CH 962; >C=CH 802 cm⁻¹. — NMR: H₃C-18 s δ 0.69 ppm; H₃C-29 t 0.82 ($J = 7$ Hz); H₃C-19 s 1.01; H₃C-21 d 1.01 ($J = 6.5$ Hz); H₃C-27 s mit Feinaufspaltung von ca. 1 Hz 1.64; >CHO m 3.3–3.7; >C=CH_2 schmales m 4.68; CH=CH m 5.15–5.25; >C=CH m 5.3–5.4. — Massenspektrum: m/e 410 (M^+ , 35%); 395 (5%); 392 (23%); 381 (18%); 377 (5%); 363 (12%); 314 (9%); 300 (46%); 271 (100%); 255 (72%); 213 (23%). — Alle Werte sind in guter Übereinstimmung mit l. c.¹¹.

C₂₉H₄₆O (410.7) Ber. C 84.81 H 11.29 Gef. C 84.66 H 11.31

(24R)-1b

a) 100 mg (24R,25S)-7 wurden wie bei (24S,25R)-7 umgesetzt (halber Ansatz). Ausb. 35 mg (36%), aus Äthanol Schmp. 132–134°C, $[\alpha]_D^{20} = -65.4^\circ$ ($c = 0.62$), RRT 1.43. — IR und NMR wie bei (24S)-1b.

C₃₁H₄₈O₂ (452.7) Ber. C 82.24 H 10.69 Gef. C 82.29 H 10.73

b) 200 mg Mischfraktion aus (24R,25S)-7 und (24R,25R)-7 wurden wie bei (24S,25R)-7 umgesetzt. Aus Äthanol 93 mg (47%), Schmp. 132–133°C, $[\alpha]_D^{21} = -65.8^\circ$ ($c = 1.07$), RRT 1.43.

(24R)-1a: 20 mg (24R)-1b wurden wie bei (24S)-1b verseift. Aus Methanol 13 mg (72%), Schmp. 150°C, $[\alpha]_D^{20} = -59.0^\circ$ ($c = 0.51$). — IR, NMR, Massenspektrum und GC wie bei (24S)-1a.

Poriferasterin-acetat ((24R)-8b): 60 mg (24S)-1b wurden mit 50 mg Tris(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid in 30 ml Benzol/Äthanol (1:1) unter DC-Kontrolle (Cyclohexan/10% Diisopropyläther, zweimal, auf Silbernitrat-imprägniertem Kieselgel G, R_F -Werte (24S)-1b 0.45, (24R)-8b 0.63) hydriert, Dauer ca. 1 h. Man chromatographierte mit Petroläther/2% Äther an 30 g Kieselgel, imprägniert mit 3 g AgNO₃, und erhielt aus Äthanol 34 mg (56%) (24R)-8b, Schmp. 146–148°C, $[\alpha]_D^{21} = -52.2^\circ$ ($c = 0.75$), RRT 1.39.

NMR: H₃C-18 s δ 0.71 ppm; H₃C-29 t 0.83; H₃C-26,27 d 0.86; H₃C-19 s 1.03; H₃C-21 d 1.04; H₃CCO s 2.03; >CHO m 4.4–4.8; CH=CH m 5.0–5.2; >C=CH m 5.3–5.5.

C₃₁H₅₀O₂ (454.7) Ber. C 81.88 H 11.08 Gef. C 82.19 H 11.11

Poriferasterin ((24R)-8a): 40 mg (24R)-8b wurden mit 55 mg Kaliumcarbonat, 0.5 ml Wasser und 3 ml Äthanol 30 min auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Aufarbeitung mit Äther und Wasser aus Äthanol 26 mg (72%), Schmp. 156–157°C, $[\alpha]_D^{21} = -48.0^\circ$ ($c = 0.78$).

Stigmasterin-acetat ((24S)-8b): 25 mg (24R)-1b wurden mit 25 mg Tris(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid in 10 ml Benzol/Äthanol (1:1) 1 h hydriert (DC an AgNO₃-imprägniertem Kieselgel G, R_F -Werte (24R)-1b 0.45, (24S)-8b 0.63, identisch mit natürlichem (24S)-8b). Man chromatographierte mit Petroläther/2% Äther an 10 g Kieselgel, imprägniert mit 1 g AgNO₃, und erhielt aus Methanol 15 mg (60%) (24S)-8b, Schmp. 143–144°C, $[\alpha]_D^{21} = -55.0^\circ$ ($c = 0.50$), RRT 1.39, identisch mit natürlichem Stigmasterin-acetat.

IR: OAc 1735, 1250; CH=CH 978 cm⁻¹, in allen Banden übereinstimmend mit authentischer Substanz.

Stigmasterin ((24S)-8a): 18 mg (24S)-8b wurden mit 26 mg Kaliumcarbonat, 0.25 ml Wasser und 2.5 ml Äthanol 30 min auf dem Wasserbad verseift. Aus Methanol 10 mg (55%), Schmp. 169–170°C, $[\alpha]_D^{21} = -51.0^\circ$ ($c = 0.88$).

[116/73]