

Die Synthese von 24-Methylen- und (24(28)Z)-24-Äthyliden-5 α -cholestan-3 β -ol

Wolfgang Sucrow*¹⁾ und Wolfgang Littmann

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 115, D-1000 Berlin 12

Ein eingegangen am 7. Januar 1976

Die Titelverbindungen **1a, b** und **2a, b** werden aus dem Ketolacetat **3** erhalten, das auf drei verschiedenen Wegen dargestellt worden ist.

The Synthesis of 24-Methylene- and (24(28)Z)-24-Ethylidene-5 α -cholestan-3 β -ol

The title compounds **1a, b** and **2a, b** are obtained from the keto-acetate **3** which has been prepared by three different routes.

Vor einiger Zeit wurde die Isolierung von 5 α -Ergost-24(28)-en-3 β -ol (**1a**) aus einem Schwamm²⁾ und von (24(28)Z)-5 α -Stigmast-24(28)-en-3 β -ol (**2a**) aus einer Qualle³⁾ beschrieben. Wir legen hier die Partialsynthese beider Verbindungen und ihrer Acetate **1b** und **2b** vor. Als gemeinsame Ausgangsverbindung diente das 3 β -Acetoxy-5 α -cholestan-24-on (**3**), das wir auf drei verschiedenen Wegen dargestellt haben.

Reduktion des leicht zugänglichen Ergosta-4,22 α -dien-3-ons (**4**)⁴⁾ mit Natrium in Amylalkohol⁵⁾ führt ebenso zu **5a**, wie die zweistufige Reduktion von **4** durch Lithium in Ammoniak⁶⁾ und Lithiummalanat. Die Ozonisierung des Acetats **5b** ergibt den schon früher von uns beschriebenen (20S)-3 β -Acetoxy-23,24-dinor-5 α -cholan-22-aldehyd (**6**)⁷⁾. Umsetzung mit (Isobutyrylmethylen)triphenylphosphoran⁸⁾ unter Benzoesäurekatalyse⁹⁾ führt zum 3 β -Acetoxy-5 α -cholest-22 α -en-24-on (**7**), das bei Hydrierung über Palladium/Bariumsulfat das gesättigte Ketolacetat **3** liefert. Von früheren Untersuchungen wissen wir, daß die Konfiguration an C-20 bei der Wittig-Reaktion erhalten bleibt⁸⁾.

Ein anderer Syntheseweg geht aus vom 3 β -Acetoxy-5-cholesten-24-on (**8**)¹⁰⁾, das bei drastischer Hydrierung mit Platin-Katalysator in Eisessig/Essigester das 3 β -Acetoxy-5 α -cholestan-24 ξ -ol (**9**) ergibt, dessen Jones-Oxidation ebenfalls **3** liefert.

¹⁾ Neue Adresse: Fachbereich Naturwissenschaften II der Gesamthochschule Paderborn, Pohlweg 55, D-4790 Paderborn.

²⁾ T. R. Erdmann und R. H. Thomson, Tetrahedron **28**, 5163 (1972).

³⁾ J. A. Ballantine und J. C. Roberts, Tetrahedron Lett. **1975**, 105.

⁴⁾ D. A. Shepherd, R. A. Donia, J. A. Campbell, B. A. Johnson, R. P. Holysz, G. Slomps Jr., J. E. Stafford, R. L. Pederson und A. C. Ott, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1212 (1955).

⁵⁾ R. E. Marker und E. L. Wittle, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 2704 (1937).

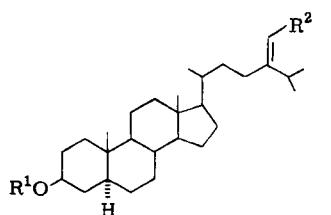
⁶⁾ D. H. R. Barton, D. A. J. Ives und B. R. Thomas, J. Chem. Soc. **1954**, 903.

⁷⁾ W. Sucrow, M. Slopianka und P. Polyzou Caldeira, Chem. Ber. **108**, 1101 (1975).

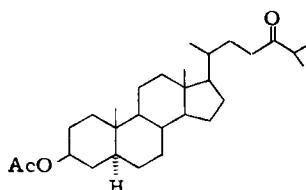
⁸⁾ W. Sucrow und B. Radüchel, Chem. Ber. **102**, 2629 (1969).

⁹⁾ C. Rüchardt, S. Eichler und P. Panse, Angew. Chem. **75**, 858 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 619 (1963).

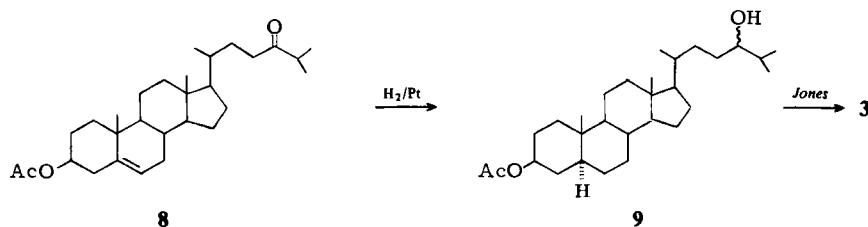
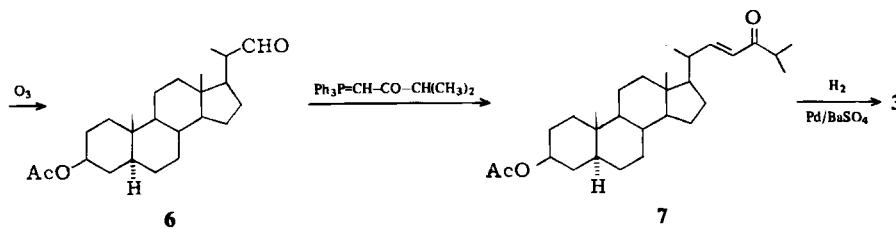
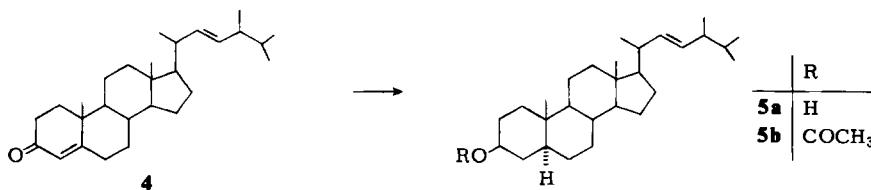
¹⁰⁾ B. Riegel und I. V. Haye, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 723 (1944).



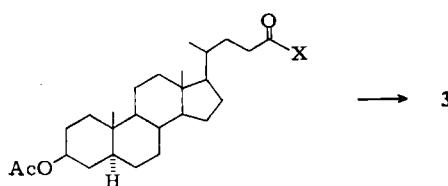
	R ¹	R ²
1a	H	H
1b	COCH ₃	H
2a	H	CH ₃
2b	COCH ₃	CH ₃



3



	X
10	OH
11	s - <chem>C1=CC=C1</chem>



189*

Schließlich kann auch 3β -Acetoxy- 5α -cholansäure (**10**)¹¹⁾ über den Pyridylthioester **11** nach *Mukaiyama* und Mitarb.¹²⁾ zu **3** umgesetzt werden. Alle drei Proben von **3** stimmen in ihren Eigenschaften befriedigend überein (s. experimenteller Teil).

Die Synthese der Methylenverbindung **1a** durch *Wittig*-Reaktion verläuft recht gut (73 % Ausbeute), während die Bildung der Äthylidenverbindung **2b**, wie in vergleichbaren Fällen^{8, 13)} nicht ganz leicht erfolgt, aber dennoch eine Ausbeute von 34 % erreicht.

Tab.: Eigenschaften von **1** und **2**

		synthetisch		natürlich	
		Schmp.	$[\alpha]_D$	Schmp. ²⁾	$[\alpha]_D$
5α -Ergost-24(28)-en- 3β -ol	1a	122 °C	22.1°	116 – 118 °C	–
-acetat	1b	124 °C	11.4°	123 – 125 °C	–
(24(28)Z)- 5α -Stigmast-24(28)-en- 3β -ol	2a	128 °C	23.0°	–	–
-acetat	2b	119 °C	9.7°	–	–

Leider stehen nur wenige Daten zum Vergleich der Syntheseprodukte mit den Naturstoffen zur Verfügung. Bei **1a, b** stimmen die Schmelzpunkte (s. Tab.), die NMR-Spektren, die Fragmente im Massenspektrum und die charakteristischen IR-Banden der Methylgruppe bei ca. 890 cm^{-1} gut überein.

Bei **2a, b** konnten nur die Massenspektren des Trimethylsilylathers von natürlichem **2a**³⁾ und des Acetats **2b** von synthetischem **2a** verglichen werden. Gute Entsprechung wird dabei zwischen den *Mc-Lafferty*-Fragmenten M – 98 beobachtet, ferner sind die charakteristischen Fragmente bei *m/e* 229, 217, 216, 215 beiden Derivaten gemeinsam⁴⁾. Die 24(28)Z-Konfiguration wurde am Naturstoff aus der Retentionszeit hergeleitet³⁾. Entsprechend finden wir im synthetischen **2b**, genau wie bei ähnlichen Verbindungen mit 24(28)Z-Konfiguration¹⁴⁾, das charakteristische Septett des 25-H bei $\delta = 2.84$ ppm.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Schering AG*, Berlin, für die großzügige Unterstützung durch Sachbeihilfen. Die Elementaranalysen und wertvolle Unterstützung bei der Aufnahme der Gaschromatogramme verdanken wir der mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. *U. Faass*.

¹¹⁾ *Nachtrag b. d. Korr.* (15. 6. 76): Bis zum Vorliegen der Korrektur hat Herr Dr. *J. A. Ballantine*, Swansea, den TMS-Äther unseres synthetischen **2a** massenspektroskopisch sowie gaschromatographisch auf einer Dexsil- und einer Silar SCP-Säule mit dem von natürlichem **2a** aus *Ascidia mentula* verglichen und für identisch befunden. Herr Prof. Dr. *R. H. Thomson*, Old Aberdeen, hat uns eine mit wenig Fucosterinacetat vermischt Probe von **1b** aus *Hymeniacidon perleve* überlassen, deren Hauptbestandteil gleiches Verhalten im Gaschromatogramm wie synthetisches **1b** zeigte (RT = 1.32, bezogen auf Cholesterinacetat). Wir danken beiden Kollegen für ihre freundliche Unterstützung.

¹²⁾ *A. Ercoli* und *F. D'Alò*, *Farmoco Sci. e. Tec.* **1**, 313 (1946) [C. A. **41**, 2741 (1947)].

¹³⁾ *M. Araki*, *S. Sakata*, *H. Takei* und *T. Mukaiyama*, *Bull. Chem. Soc. Japan* **47**, 1777 (1974); *T. Mukaiyama*, *M. Araki* und *H. Takei*, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 4763 (1973).

¹⁴⁾ *W. Sucrow* und *B. Radüchel*, *Chem. Ber.* **103**, 2711 (1970).

¹⁵⁾ *D. J. Frost* und *J. P. Ward*, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3779; *R. B. Bates*, *A. D. Brewer*, *B. A. Knights* und *J. W. Rowe*, ebenda **1968**, 6163; *G. F. Gibbons*, *L. J. Goad* und *T. W. Goodwin*, *Phytochemistry* **7**, 983 (1968).

Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren in Kaliumbromid-Preßlingen mit dem Beckman IR 9, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100 und die optischen Drehungen in Chloroform mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 141 gemessen. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mettler FP 1 bestimmt. Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel M. Alle Produkte wurden durch GC auf 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, auf Einheitlichkeit überprüft. Die Massenspektren wurden mit dem MAT 711 der Fa. Varian MAT gemessen.

5 α -Ergost-22-en-3 β -ol (5a)

a) Zur siedenden Lösung von 5.0 g 4⁴⁾ in 250 ml Isoamylalkohol gab man langsam 25 g Natrium. Nach weiteren 30 min arbeitete man in üblicher Weise auf, chromatographierte mit Petroläther/22% Äther an 500 g Kieselgel und erhielt aus Methanol 2.2 g (44%) 5a, Schmp. 155°C, $[\alpha]_D^{22} = -13.8^\circ$ (c = 1.30) (Lit.¹⁵⁾ Schmp. 152°C, $[\alpha]_D = -9^\circ$).

b) Zur Lösung von 3.7 g nach Barton⁶⁾ durch Reduktion von 4 mit Lithium in flüssigem Ammoniak erhaltenem 5 α -Ergost-22-en-3-on in 150 ml Äther gab man bei 0°C spatelweise 500 mg Lithiummalanat und rührte 4 h bei Raumtemp. Durch Chromatographie wie oben trennte man epimeren 3 α -Alkohol ab und erhielt aus Methanol 3.1 g (83%, bezogen auf 4: 55%) 5a, Schmp. 154°C, $[\alpha]_D^{22} = 13.1$ (c = 0.90).

3 β -Acetoxy-5 α -ergost-22-en (5b): Man acetylierte 3.0 g 5a mit 10 ml Acetanhydrid und 20 ml Pyridin, aus Methanol 2.8 g (84%) 5b, Schmp. 158°C, $[\alpha]_D^{22} = -23.2^\circ$ (c = 1.30). — NMR: CH₃-18 s δ 0.66 ppm; CH₃-19 s 0.82; CH₃CO s 2.00; 3-H m 4.5–4.8; 22,23-H m 5.1–5.2.

(2S)-3 β -Acetoxy-23,24-dinor-5 α -cholan-22-aldehyd (6): In die Lösung von 2.5 g 5b und 2 ml Pyridin in 200 ml CH₂Cl₂ leitete man bei -15°C 300 mg Ozon. Man setzte 15 ml Essigsäure und 4.0 g Zinkstaub zu und rührte 1 h bei Raumtemp. Chromatographie mit Petroläther/6% Äther und Kristallisation aus Petroläther gab 1.8 g (85%) 6, Schmp. 134°C, $[\alpha]_D^{22} = -3.8^\circ$ (c = 0.90), auch alle anderen Daten wie bei 1. c.⁷⁾.

3 β -Acetoxy-5 α -cholest-22-en-24-on (7): Man kochte die Lösung von 1.0 g 6, 4 g (Isobutyrylmethylen)triphenylphosphoran⁸⁾ und 0.1 g Benzoesäure in 150 ml Toluol 12 h. Nach üblicher Aufarbeitung aus Methanol 0.65 g (55%) 7, Schmp. 120°C, $[\alpha]_D^{22} = 10.2^\circ$ (c = 1.20).

NMR: CH₃-18 s δ 0.69 ppm; CH₃-19 s 0.82; CH₃-26, -27 d 1.08 (J = 7 Hz); CH₃CO s 1.99; 25-H sept 2.80 (J = 7 Hz); 3-H m 4.5–4.8; 23-H d 6.03 (J = 16 Hz); 22-H dd 6.70 (J = 9 und 16 Hz).

C₂₉H₄₆O₃ (442.7) Ber. C 78.68 H 10.47 Gef. C 78.82 H 10.67

3 β -Acetoxy-5 α -cholestan-24 ξ -ol (9): Die Lösung von 1.4 g 8¹⁰⁾ in 50 ml Essigester und 50 ml Eisessig wurde 24 h mit 0.50 g Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Filtration aus Methanol 1.2 g (85%), Schmp. 165°C, $[\alpha]_D^{22} = 10.0^\circ$ (c = 2.60).

NMR: CH₃-19 s δ 0.82 ppm; CH₃CO s 1.99; 24-H m 3.1–3.4; 3-H m 4.5–4.8. — IR: 3540, 1725 cm⁻¹.

C₂₉H₅₀O₃ (446.7) Ber. C 77.97 H 11.28 Gef. C 77.97 H 11.21

3 β -Acetoxy-5 α -thiocholansäure-S-2-pyridylester (11): Man erwärme das Gemisch von 1.0 g 3 β -Acetoxycholansäure und 3 ml Oxalylchlorid mit 50 ml absol. Benzol 20 min unter Stickstoff auf 70°C. Nach Eindampfen i. Vak. löste man in 20 ml absol. THF und tropfte diese Lösung bei 0°C zu 0.34 g 2-Pyridinol und 0.4 ml Triäthylamin und rührte 4 h bei Raumtemp. Man

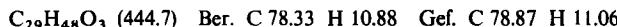
¹⁵⁾ H. E. Audier, J. Bottin, M. Fetizon und J. C. Gramain, Bull. Soc. Chim. France 1971, 4027.

saugte ab, arbeitete das Filtrat mit Äther und Wasser auf, chromatographierte mit Petroläther/6% Aceton an 100 g Kieselgel und erhielt 1.0 g (82%) rohes **11**, $[\alpha]_D^{22} = 7.5^\circ$ ($c = 2.10$). — NMR: CH_3 -18 s δ 0.66 ppm; CH_3 -19 s 0.82; CH_3 -21 d 0.95 ($J = 6$ Hz); CH_3CO s 2.00; aromat. H m 7.2–7.7.

3β-Acetoxy-5α-cholestan-24-on (3)

a) Aus **7**: Die Lösung von 0.45 g **7** in 50 ml Essigester wurde 15 min mit 100 mg 10 proz. Palladium/Bariumsulfat unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Filtration erhielt man aus Methanol 0.39 g (86%) **3**, Schmp. 120°C, $[\alpha]_D^{22} = 10.5^\circ$ ($c = 1.20$).

NMR: CH_3 -18 s δ 0.65 ppm; CH_3 -19 s 0.82; CH_3 -21 d 0.90 ($J = 6$ Hz); CH_3 -26, -27 d 1.08 ($J = 7$ Hz); CH_3CO s 2.00; 25-H sept 2.60 ($J = 7$ Hz); 3-H m 4.5–4.8.

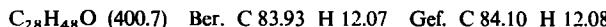


b) Aus **11**: Die Lösung von 1.0 g **11** in 20 ml Äther wurde solange mit einer äther. Isopropylmagnesiumbromidlösung versetzt, bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar war. Zur Verseifung des als Nebenprodukt entstandenen Isopropylesters kochte man mit Kaliumcarbonat in Methanol/10% Wasser, anschließend wurde reacyliert und an Kieselgel chromatographiert. Aus Methanol 0.24 g (28%) **3**, Schmp. 122°C, $[\alpha]_D^{22} = 10.0^\circ$ ($c = 1.70$), NMR wie oben.

c) Aus **9**: Die Lösung von 1.0 g **9** in 50 ml Aceton wurde bei Raumtemp. unter Röhren solange mit Jones-Reagenz versetzt, bis eine Rottfärbung bestehen blieb. Nach üblicher Aufarbeitung aus Methanol 0.93 g (93%) **3**, Schmp. 121°C, $[\alpha]_D^{21} = 10.0^\circ$ ($c = 0.90$), NMR wie oben.

5α-Ergost-24(28)-en-3β-ol (1a): Zur Suspension von 6.0 g Methyltrifenyphosphoniumjodid in 50 ml THF tropfte man unter Stickstoff bei 0°C die berechnete Menge Butyllithium in Hexan, rührte 30 min bei Raumtemp., setzte dann 0.35 g **3** in 10 ml THF zu, erhitzte 12 h zum Sieden, arbeitete in üblicher Weise auf, chromatographierte mit Petroläther/20% Äther an 50 g Kieselgel und erhielt aus Methanol 0.23 g (73%) **1a**, Schmp. 122°C, $[\alpha]_D^{22} = 22.1^\circ$ ($c = 1.30$).

IR: OH 3420 (breit); $=\text{CH}_2$ 1640, 895 cm^{-1} .



3β-Acetoxy-5α-ergost-24(28)-en (1b): Man acetylierte 0.15 g **1a** in 1 ml Acetanhydrid und 0.5 ml Pyridin und erhielt aus Methanol 0.14 g (84%) **1b**, Schmp. 124°C, $[\alpha]_D^{22} = 11.4^\circ$ ($c = 2.20$).

MS: $m/e = 442$ (M^+ , 13); 427 ($\text{M} - \text{CH}_3$, 18); 367 ($\text{M} - \text{CH}_3$ – Essigsäure, 13); 358 ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}$, 100); 343 ($\text{M} - \text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_{12}$, 60); 315 ($\text{M} - \text{Seitenkette} - 2\text{H}$, 69); 255 ($\text{M} - \text{Seitenkette} - 2\text{H} - \text{Essigsäure}$, 51). — NMR: CH_3 -18 s δ 0.66 ppm; CH_3 -19 s 0.82, CH_3 -21 d 0.93 ($J = 6$ Hz); CH_3 -26, -27 d 1.02 ($J = 7$ Hz); CH_3CO s 2.01; 3-H m 4.5–4.8; $=\text{CH}_2$ dd 4.68 ($J = 1$ und 6 Hz).



(24(28)Z)-3β-Acetoxy-5α-stigmast-24(28)-en (2b): Zu einer Suspension von 8.0 g Äthyltrifenyphosphoniumjodid in 60 ml THF tropfte man unter Stickstoff bei 0°C die berechnete Menge Butyllithium in Hexan, rührte 30 min bei Raumtemp., setzte dann 0.50 g **3** in 15 ml THF zu, erhitzte 42 h zum Sieden, arbeitete in üblicher Weise auf, acetylierte den Rückstand mit Acetanhydrid und Pyridin und chromatographierte zur Abtrennung geringer Anteile des *E*-Isomeren mit Petroläther/2% Äther an silbernitrat-imprägniertem Kieselgel. Aus Methanol 0.12 g (34% bezogen auf 0.34 g umgesetztes **3**) **2b**, Schmp. 119°C, $[\alpha]_D^{22} = 9.7^\circ$ ($c = 1.40$).

MS: $m/e = 456$ (M^+ , 10); 441 ($\text{M} - \text{CH}_3$, 3); 396 ($\text{M} - \text{Essigsäure}$, 2); 381 ($\text{M} - \text{CH}_3$ – Essigsäure, 3); 358 ($\text{M} - 98$, 100); 343 ($\text{M} - \text{CH}_3 - 98$, 38); 229 (19); 217 ($\text{M} - \text{Seitenkette} - \text{Essigsäure}$ – 40, 12); 216 ($\text{M} - \text{Seitenkette} - \text{Essigsäure}$ – 41, 27); 215 ($\text{M} - \text{Seitenkette} -$

Essigsäure – 42, 35). – NMR: CH₃-18 s δ 0.64 ppm; CH₃-19 s 0.82; CH₃-21 d 0.92 (J = 6 Hz); CH₃-26, -27 d 0.97 (J = 7 Hz); CH₃-29 d 1.58 (J = 7 Hz); CH₃CO s 2.00; 25-H sept 2.84 (J = 7 Hz); 28-H q 5.14 (J = 7 Hz).

C₃₁H₅₂O₂ (456.8) Ber. C 81.52 H 11.48 Gef. C 81.33 H 11.15

(24(28)Z)-5 α -Stigmast-24(28)-en-3 β -ol (2a): Man verseifte 30 mg **2b** in der Lösung von 50 mg Kaliumcarbonat in 4.5 ml Methanol und 0.5 ml Wasser und erhielt aus Methanol 21 mg (77%) **2a**, Schmp. 128°C, $[\alpha]_D^{22} = 23.0^\circ$ ($c = 0.90$).

C₂₉H₅₀O (414.7) Ber. C 83.99 H 12.15 Gef. C 84.23 H 12.10

[2/76]