

184. Strukturelle Abwandlungen am Vitamin D₃

3. Mitteilung [1]

Synthese und Eigenschaften von SO₂-Addukten des (5Z)- und (5E)-Vitamins D₃

von Wolfgang Reischl und Erich Zbiral¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Wien

Herrn Prof. Dr. E. Havinga mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet

(23.IV.79)

Structural Modifications of Vitamin D₃. Synthesis and Properties of the SO₂-Adducts with (5Z)- and (5E)-Vitamin D₃

Summary

Treatment of (5Z)- and (5E)-vitamin D₃ (**4**) with sulfur dioxide yields each quantitatively the cyclic sulfones **1a** and **1b**. Thermally induced elimination of sulfur dioxide leads to either isotachysterol₃ (**3**) alone or mixtures of isotachysterol₃ (**3**) and isovitamin D₃ (**2**). On the other hand the extrusion of SO₂ can be brought about by means of KOH/CH₃OH or on an alumina surface affording (5E)-vitamin D₃ (**4**). On treatment with CD₃UD/*t*BuOK/D₂O **1a** and **1b** are transformed (5E)-6, 19, 19'-trideuteriovitamin D₃ (**4a**).

Mit der Auffindung mehrfach hydroxylierter Vitamin-D-Verbindungen wie 25-Hydroxy-, 24,25-Dihydroxy- bzw. 1 α ,25-Dihydroxyderivaten im Säugetier-Organismus [2] und der damit verbundenen Erkenntnis, dass diese Metaboliten vor allem auf hormoneller Ebene [3] ihre Wirkungen entfalten, dass ferner sehr bemerkenswerte Wechselwirkungen zu anderen Steroidhormonen bestehen [4], erhielten auch die verschiedenartigsten synthetischen Bemühungen auf dem Vitamin-D-Gebiet in letzter Zeit einen starken Auftrieb. Hier sind etwa die Herstellung von α -Hydroxyvitamin-D₃-Abkömmlingen (z.B. 2-Hydroxy- [5] und 4-Hydroxyvitamin D₃ [6]), aber auch von 3-Desoxyvitamin D₃ [7], 1 α -Hydroxy-3-desoxyvitamin D₃ [8], 3-Epivitamin D₃ [9], 3-Fluor-3-desoxyvitamin D₃ [10], 25-Fluorvitamin D₃ [11], 3-Azido-3-desoxyvitamin D₃ und 3-Azido-3-desoxy-3-epivitamin D₃ [12] sowie von 3-Amino (bzw. acetamino)-3-desoxyvitamin D₃ und 3-Amino (bzw. acetamino)-3-desoxy-3-epivitamin D₃ [12] zu erwähnen.

In den meisten der eben auswahlweise zitierten Beispiele liegt als strategisches Konzept eine längere Reaktionsfolge am intakten (A-B-C-D)-Ringsystem eines Steroids zugrunde, an deren Ende jeweils eine Photolyse der entsprechenden Ste-

¹⁾ Autor, an welchen Korrespondenz zu richten ist.

roid-5,7-dien-Struktur zum seco-Triensystem vorgenommen wird. Direkte strukturelle Abwandlungen am Vitamin D selbst werden nur vereinzelt beschrieben [1] [9] [12-14].

In der vorangegangenen Arbeit [1] berichteten wir über den Aufbau konformationell determinierter Strukturen durch einfache Dienaddition von 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion an Vitamin D₃, über deren einfache Abwandlung an C(3) und die sich daran anschliessende Überführung in eine Reihe von (5*E*)-Vitamin-D₃- und (5*E*)-3-Epivitamin-D₃-Abkömmlingen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, SO₂ als Cycloaddenden zu verwenden und die bisher noch nicht bekannten SO₂-Addukte herzustellen, andere etwaige neue Reaktionsmöglichkeiten derselben auszunützen und dann abschliessend wieder die SO₂-Extrusion durchzuführen.

Herstellung und Charakterisierung der SO₂-Addukte von Vitamin D₃. - Beim Umsatz von Vitamin D₃ [1] mit flüssigem SO₂ entstehen nahezu quantitativ zwei Produkte **1a** und **1b** im Verhältnis 1,6:1, welche chromatographisch aufgetrennt werden können. Die beiden Verbindungen **1a** und **1b** sind bei Raumtemperatur nicht sehr stabil und spalten langsam wieder SO₂ ab.

Die eingehende Analyse der ¹H-NMR.- und ¹³C-NMR.-Spektren (Tab. 1) von **1a** und **1b** ermöglicht eine einwandfreie Diagnostizierung als 1,4-Addukte aus Vitamin D₃ und SO₂.

Aufgrund des «off-resonance»-¹³C-NMR.-Spektrums kann ein etwa noch zur Diskussion stehendes, einer cheletropen Anlagerung von SO₂ an das gesamte Trien-

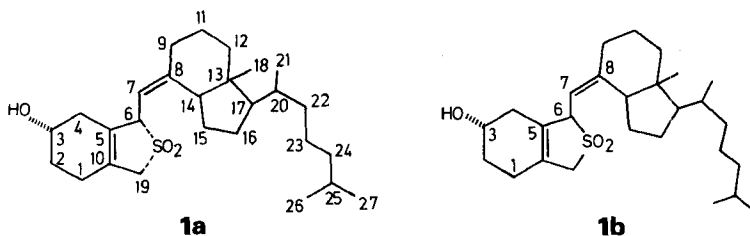


Tabelle 1. ¹³C-NMR.-Daten von **1a** und **1b**

	1a	1b		1a	1b
C(1)	30,02 <i>t</i>	29,66 <i>t</i>	C(15)	23,97 <i>t</i>	23,50 <i>t</i>
C(2)	29,60 <i>t</i>	29,19 <i>t</i>	C(16)	27,35 <i>t</i>	27,29 <i>t</i>
C(3)	65,51 <i>d</i>	65,09 <i>d</i>	C(17)	56,25 <i>d</i>	56,07 <i>d</i>
C(4)	33,35 <i>t</i>	32,99 <i>t</i>	C(18)	11,69 <i>qa</i>	11,93 <i>qa</i>
C(5)	149,59 <i>s</i>	149,23 <i>s</i>	C(19)	57,56 <i>t</i>	57,67 <i>t</i>
C(6)	66,75 <i>d</i>	66,47 <i>d</i>	C(20)	35,90 <i>d</i>	35,78 <i>d</i>
C(7)	108,47 <i>d</i>	108,58 <i>d</i>	C(21)	18,69 <i>qa</i>	18,69 <i>qa</i>
C(8)	129,53 <i>s</i>	129,12 <i>s</i>	C(22)	32,72 <i>t</i>	35,78 <i>t</i>
C(9)	24,15 <i>t</i>	23,38 <i>t</i>	C(23)	23,68 <i>t</i>	23,68 <i>t</i>
C(10)	125,61 <i>s</i>	125,79 <i>s</i>	C(24)	49,05 <i>t</i>	39,81 <i>t</i>
C(11)	21,95 <i>t</i>	21,95 <i>t</i>	C(25)	27,77 <i>d</i>	27,71 <i>d</i>
C(12)	39,22 <i>t</i>	39,16 <i>t</i>	C(26)	22,37 <i>qa</i>	22,37 <i>qa</i>
C(13)	45,87 <i>s</i>	45,21 <i>s</i>	C(27)	22,60 <i>qa</i>	22,61 <i>qa</i>
C(14)	55,89 <i>d</i>	55,66 <i>d</i>			

system gemäss ($\pi 6s + \omega 2a$ bzw. $\pi 6a + \omega 2s$) entstammendes Addukt ausgeschlossen werden. Die noch verbleibende Frage, ob es sich nur um eine cheletrope Addition des SO_2 ($\pi 4s + \omega 2s$) unter Bildung der cyclischen 5-Ring-Sulfone oder um die grundsätzlich noch mögliche Anlagerung der Doppelbindung des SO_2 an das Diensystem unter Ausbildung der entsprechenden cyclischen Sulfinsäureester [15] handelt, lässt sich einwandfrei aufgrund des IR.-Spektrums (vgl. exper. Teil) zugunsten der Sulfonstruktur beantworten.

Die Konfigurationszuordnung für die beiden Isomeren treffen wir aufgrund einer Analogie. Demnach nehmen wir an, dass - wie das beim Umsatz von Vitamin D_3 mit 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion beobachtet und aufgrund einer eingehenden NMR.-Analyse mit $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ auch bewiesen wurde [1] - der Angriff auch im vorliegenden Fall bevorzugt von der sterisch weniger behinderten α -Seite her erfolgt und demnach mehr **1a** (α -Addukt) als **1b** (β -Addukt) gebildet wird. Einfache ^1H -NMR.-Verschiebungsversuche mit $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ können bei **1a** und **1b** nicht zur eindeutigen Konfigurationszuordnung herangezogen werden. Infolge der zusätzlichen Komplexbildung des Lanthanidenreagens durch die Sulfongruppierung ergibt sich nämlich keine lineare Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Konzentration an zugesetztem Reagens.

Wird (5*E*)-Vitamin D_3 mit SO_2 umgesetzt, so entstehen die beiden stereoisomeren Addukte **1a** und **1b** im Verhältnis 1:1. Dieses Verschwinden der Präferenz für die Bildung von **1a** entspricht durchaus den Erwartungen: der Angriff von SO_2 sollte nämlich gemäss Modell bei der *trans*-Verbindung von beiden Seiten gleich gut möglich sein. Schliesslich lassen sich die Addukte **1a** und **1b** auch durch blosses Rühren einer benzolischen Lösung von Vitamin D_3 mit einer SO_2 -gesättigten Wasserphase herstellen.

Thermische Abspaltung von SO_2 aus **1a und **1b**.** - Die thermisch induzierte Abspaltung von SO_2 aus **1a** oder **1b** oder aus **1a/1b** in siedendem Benzol liefert nicht, wie im Falle einer ursprünglich konzipierten cheletrop ablaufenden SO_2 -Extrusion (5*Z*)- bzw. (5*E*)-Vitamin D_3 , sondern an Stelle dessen ein Gemisch aus Isovitamin D_3 (**2**) und Isotachysterin₃ (**3**) in guten Ausbeuten. Die Verbindungen **2** und **3** konnten hinreichend aufgrund ihrer UV.- und NMR.-Spektren (vgl. exper. Teil) und der entsprechenden *p*-Nitro- bzw. 3,5-Dinitrobenzoesäureester charakterisiert werden.

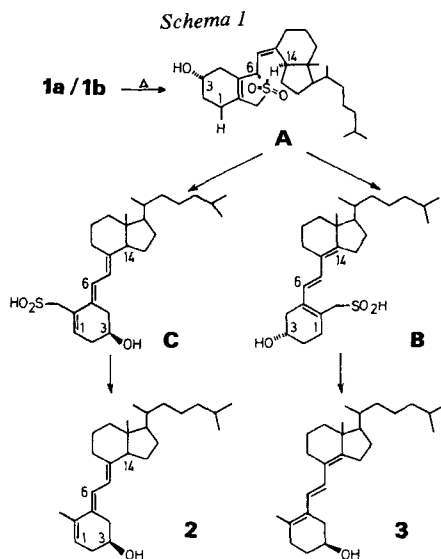
Das Mengenverhältnis der beiden Isomeren **2** und **3** ist sehr stark von den Reaktionsbedingungen (Konzentration, Temperatur und Reaktionsdauer) abhängig. In konzentrierten Lösungen wird nur Isotachysterin₃ (**3**) gebildet, während in verdünnter Lösung der Anteil an **2** denjenigen an **3** sogar übertreffen kann (vgl. Tab. 2). Voraussetzung für die Zurückdrängung der Bildung von **3** zugunsten von Isovitamin D_3 (**2**) ist, dass nach beendeter Thermolyse die benzolische Lösung mit NaHCO_3 -Lösung behandelt wird, da ansonsten bei der Aufarbeitung der Anteil an Isotachysterin₃ (**3**) deutlich zunimmt.

Die hier dargelegten Befunde lassen sich wie im *Schema 1* aufgezeigt interpretieren.

Zunächst tritt homolytische Spaltung der S,C(6)-Bindung ein. In der resultierenden Diradikalzwischenstufe A kann nun der RSO_2 -Rest eines der beiden

Tabelle 2. Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Bildung von **2** und **3**

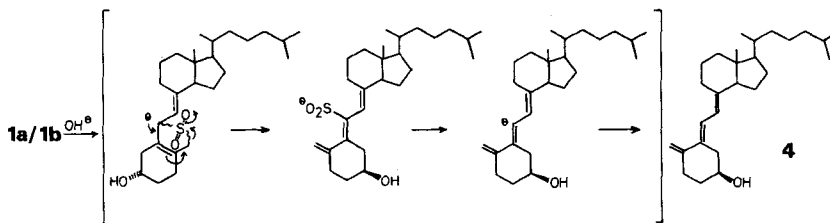
1a/1b mmol/l	Lösungsmittel	Dauer	Ausbeute	
			2	3
13,4	Toluol	1 Std.	–	86%
7,8	Benzol	3 Std.	34%	57%
2,2	Benzol	3 Std.	36%	28%



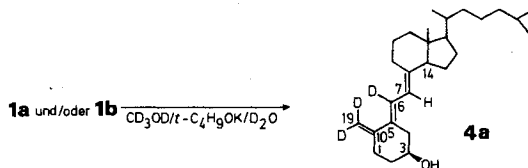
allylisch aktivierten H-Atome am C(1) oder am C(14) abstrahieren, wobei die Sulfinsäure **B** oder **C** entsteht. **B** geht schliesslich nach SO₂-Abspaltung in Isotachysterin₃ (**3**) und **C** in das Isovitamin D₃ (**2**) über. Durch *Schema 1* wird auch verständlich, warum sich das Verhältnis 2:3 ändert. Die intermediär auftretenden Sulfinsäuren können nämlich das Isovitamin D₃ (**2**) in einer säurekatalysierten Reaktion in Isotachysterin₃ (**3**) umwandeln. Durch Lewis-säuren katalysierte Isomerisierungen von Vitamin D₂ bzw. seines (5*E*)-Isomeren in Isotachysterin₂ sind durch Studien von *Inhoffen et al.* bekannt geworden, wobei bisweilen auch sehr geringe Mengen an Isovitamin D₂ isoliert wurden [16]. Auch andere Arbeitsgruppen führten eine vollständig ablaufende Isomerisierung von Vitamin D in Isotachysterin durch, nämlich mit 60proz. H₂SO₄-Lösung [17], mit SbCl₃ [18], mit aktiviertem Floridin [19] oder mit 80proz. H₃PO₄-Lösung in Essigsäure [20].

Basische Eliminierung von SO₂ aus den Sulfonen **1a und **1b**.** – Im Gegensatz zur thermischen Fragmentierung unterliegen die Sulfone **1a** und **1b** im alkalischen Milieu (KOH/Methanol) einer einheitlich ablaufenden Isomerisierung zum (5*E*)-Vitamin D₃ (**4**). Wird diese Reaktion an einer Al₂O₃-Oberfläche [21] durchgeführt, so ist diese Umwandlung fast quantitativ. Ein damit vereinbarer Bildungsmechanismus findet sich im *Schema 2*. Er entspricht ganz den Vorstellungen, welche für die Umsetzung analoger cyclischer Sulfone mit *Grignard*-verbindungen entwickelt worden sind [22].

Schema 2



Schema 3



Gezielte Deuterierung an C(6) und C(19) von 1a und 1b. - Aufgrund der hohen Beweglichkeit der drei Protonen an C(6) und C(19) der SO_2 -Addukte 1a und 1b ist - genügend lange Lebensdauer von 1a und 1b vorausgesetzt - im Medium $\text{CD}_3\text{OD}/t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OK}/\text{D}_2\text{O}$ primär ein H/D-Austausch und anschliessend der irreversible Zerfall in das (5E)-6,19,19'-Trideuteriovitamin D_3 (4a) zu erwarten (Schema 3).

Diese Isotopenmarkierung findet tatsächlich praktisch quantitativ statt. Aus der Analyse des Massenspektrums von 4a kann ein Deuterierungsgrad von mindestens 97% abgeleitet werden. Aufgrund dieses Resultats besteht kaum ein Zweifel daran, dass sich auf diesem Weg auch eine für biologische und biochemische Versuche interessante, analoge Tritiummarkierung realisieren lässt. Entsprechende Untersuchungen, auch an anderen Vitamin-D-Abkömmlingen, sind zur Zeit im Gange.

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien, ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projektes 2966. Die XL-100-NMR.-Spektren wurden mit einem vom genannten Fonds zur Verfügung gestellten Gerät aufgenommen. - Die Hoffmann-La Roche & Co. AG stellte in dankenswerter Weise Vitamin D_3 zur Verfügung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. - Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Apparat gemessen und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der ^1H -NMR.-Spektren erfolgte mit einem Varian-Gerät EM 360 bzw. mit einem XL-100-Spektrometer in Deuteriochloroform (Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bezüglich TMS ($=0$ ppm) als internen Standard; Kopplungskonstanten J in Hz). Die IR.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer 377 (Lösungsmittel CH_2Cl_2 , Angabe der Banden in cm^{-1}), die optischen Drehungen $[\alpha]_D$ mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 aufgenommen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte auf einem Spektrometer Varian CH-7 (Angabe von m/e , in Klammern die Intensitäten in % bezogen auf den Basispeak ($=100\%$)), die der UV.-Spektren auf einem Gerät Cary 15 (Angabe von λ_{max} (ϵ) in nm). Für die Dünnschichtchromatographie (DC.) wurden Fertigplatten mit Kieselgel 60 F-254 der Fa. Merck verwendet. Die Flecken wurden wenn möglich durch UV.-Licht sichtbar gemacht, ansonsten durch Besprühen mit 2proz. $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4$ -Lösung in 2N H_2SO_4 und anschliessendes Verkohlen auf einer Heizplatte. Zur Säulen-

chromatographie (Stufensäulen [23]) wurde Kieselgel (Korngrösse 0,063–0,200 mm) und Aluminiumoxid 90 (Aktivitätsstufe II–III, Korngrösse 0,063–0,200 mm) der *Fa. Merck* verwendet. Für die Mitteldruckchromatographie wurden *Merck*-Fertigsäulen der Grösse C verwendet. Als Pumpe diente die cfg-Duomat-Dosierpumpe. Alle Reaktionen wurden im Dunkeln und unter Argon ausgeführt.

α -Sulfonaddukt 1a und β -Sulfonaddukt 1b. Auf 1 g Vitamin D₃ wurden bei –40° 10 ml flüssiges SO₂ kondensiert und 1 Std. bei dieser Temp. gerührt. Danach wurde das überschüssige SO₂ durch langsames Erwärmen auf RT. verdampft. Der viskose Rückstand wurde nochmals in Äther gelöst und diese Lösung bei RT. eingedampft. Der so resultierende Schaum bestand ausschliesslich aus **1a** und **1b** und kann ohne weitere Reinigung zur Gewinnung der Vitamin-D₃-Isomeren (s. unten) eingesetzt werden. Säulenchromatographie auf 70 g Al₂O₃ in Benzol/Essigester 8:2 ergab 0,651 g (59%) **1a** und 0,407 g (37%) **1b**.

1a: Weisses Schaum, Rf 0,30 (Benzol/Essigester 8:2), $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ ($c = 1,1$, CHCl₃). – IR.: 1304 und 1148 (SO₂). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,66 (s, 3 H, 3 H–C(18)); 0,89 (d, $J = 7$, 6 H, 3 H–C(26) und 3 H–C(27)); 0,94 (d, $J = 6$, 3 H, 3 H–C(21)); 3,68 (m, 2 H, 2 H–C(19)); 4,06 (m, $w_{1/2} = 16$, 1 H, H–C(3)); 4,58 und 4,78 (2 d, je $J = 10$, AB-System, je 1 H, H–C(6) bzw. H–C(7)).

1b: Weisses Schaum, Rf 0,78 (Benzol/Essigester 8:2), $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$ ($c = 0,93$, CHCl₃). – IR.: 1305 und 1149 (SO₂). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,58 (s, 3 H, 3 H–C(18)); 0,88 (d, $J = 7$, 6 H, 3 H–C(26) und 3 H–C(27)); 0,94 (d, $J = 8$, 3 H, 3 H–C(21)); 3,66 (m, 2 H, 2 H–C(19)); 4,08 (m, 1 H, H–C(3)); 4,62 und 4,80 (2 d, je $J = 10$, AB-System, je 1 H, H–C(6) bzw. H–C(7)).

C₂₇H₄₄O₃S (448,7) Ber. C 72,27 H 9,88 S 7,15%

1a Gef. „ 71,98 „ 9,81 „ 6,95%

1b Gef. „ 71,95 „ 9,79 „ 7,08%

Alternative Herstellungsmöglichkeit der Sulfonaddukte 1a und 1b. Eine Lösung von 1 g Vitamin D₃ in 20 ml Benzol wurde bei RT. mit einer an SO₂ gesättigten H₂O-Phase im Dunkeln gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die benzolische Phase abgetrennt, mit Äther versetzt, mit NaHCO₃-Lösung und H₂O neutralgewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel verblieb ein weisser Schaum (1,132 g, 97%) bestehend aus dem Gemisch **1a/1b**, der keiner weiteren Reinigung bedurfte.

Thermische Eliminierung von SO₂ aus 1a/1b. Gewinnung von Isotachysterin₃ (3). Eine Lösung von 0,600 g **1a/1b** in 600 ml Toluol wurde im Dunkeln zum Sieden erhitzt, wobei Argon durch die Lösung geleitet wurde. Nach ca. 1 Std. war die Abspaltung beendet. Mitteldruckchromatographie (Säule C, Benzol) ergab 0,442 g (86%) **3** als weissen Schaum, $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$ ($c = 0,83$, CHCl₃), Rf 0,45 (Kieselgel, Benzol/Essigester 9:1). – UV. (Cyclohexan): 303 (30500), 290 (39900), 279 (32200). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,85 (d, $J = 7$, 6 H, 3 H–C(26) und 3 H–C(27)); 0,89 (s, 3 H, 3 H–C(18)); 0,93 (d, $J = 6$, 3 H, 3 H–C(21)); 1,77 (br. s, 3 H, 3 H–C(19)); 3,94 (br. m, $w_{1/2} = 20$, 1 H, H–C(3)); 6,35 und 6,53 (2 d, je $J = 16$, AB-System, je 1 H, H–C(7) bzw. H–C(6)). – MS. (70 eV, 100°): 384 (M^+ , 87), 271 (100), 253 (70).

3 ergab mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid/Pyridin einen kristallinen 3,5-Dinitrobenzoesäureester: Smp. 107–108° (aus Aceton/Methanol), $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ ($c = 0,915$, CHCl₃). – UV. (Cyclohexan): 303 (29500), 290 (4100), 280 (31200).

C₃₄H₄₆N₂O₆ (578,4) Ber. C 70,60 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,30 H 7,88 N 4,74%

Gewinnung von Insovitamin D₃ (2). Eine Lösung von 1,909 g **1a/1b** in 2 l abs. Benzol wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht (im Dunkeln, Argonspülung). Danach wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung und H₂O neutralgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Benzol im RV. verdampft. Mitteldruckchromatographie (Säule C, Benzol) ergab 0,585 g (36%) **2** und 0,460 g (28%) **3**.

2: Weisses Schaum, $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ ($c = 0,78$, CHCl₃), Rf 0,54 (Kieselgel, Benzol/Essigester 9:1). – UV. (Cyclohexan): 301 (32200), 288 (41500), 278 (30300). – ¹H-NMR. (100 MHz): 0,55 (s, 3 H, 3 H–C(18)); 0,86 (d, $J = 7$, 6 H, 3 H–C(26) und 3 H–C(27)); 0,92 (d, $J = 6$, 3 H, 3 H–C(21)); 1,88 (br. s, 3 H, 3 H–C(19)); 4,02 (br. m, $w_{1/2} = 20$, 1 H, H–C(3)); 5,50 (m, 1 H, H–C(1)); 5,95 und 6,44 (2 d, je $J = 11$, AB-System, je 1 H, H–C(7) bzw. H–C(8)). – MS. (70 eV, 100°): 384 (M^+ , 100%), 271 (43%), 253 (29%).

C₂₇H₄₄O (384,6) M^+ Ber. 384,33922 Gef. 384,33934 ± 0,0002

2 ergab ein 3,5-Dinitrobenzoesäureester mit Smp. 85–88° (aus Aceton/Methanol, Tonplatten), $[\alpha]_D^{25} = +156^\circ$ ($c = 0,915$, CHCl₃). – UV. (Cyclohexan): 301 (33000), 288 (40100), 277 (34500).

Gewinnung von (5E)-Vitamin D₃ (4). - a) Ein Gemisch von 0,212 g (0,47 mmol) **1a/1b** und 30 ml 1proz. methanolischer KOH-Lösung wurde unter Argon und im Dunkeln 2,5 Std. zum Sieden erhitzt. Danach wurde die Lösung mit Äther versetzt, mit ges. NaCl-Lösung und H₂O neutralgewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Säulenfiltration über 30 g Kieselgel in Benzol/Aceton 9:1 ergab 0,145 g (80%) **4**. Smp. 90-92° (aus Aceton), $[\alpha]_D^{20} = +211^\circ$ ($c = 0,98$, CHCl₃).

b) Auf eine geheizte Säule wurden 0,150 g (0,33 mmol) **1a/1b** gegeben und mit Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert (Säule: Liebigkühler (auf 55° thermostatiert), aufgesteckt auf eine kurze Säule; Füllung: insgesamt 50 g Al₂O₃ (Merck, Stufe II-III); das Al₂O₃ im unteren, nicht geheizten Teil der Säule (ca. 10 g) war mit 10% FeSO₄ · 7 H₂O vermengt). Die **4** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit: 0,125 g (97%) **4**.

c) Eine Lösung von 0,127 g (0,28 mmol) **1a/1b** in 15 ml CD₃OD wurde mit 0,400 g Kalium-*t*-butylat und 0,064 ml D₂O versetzt. Es wurde 2 Std. bei RT. gerührt und hernach 1,5 Std. unter Argon im Dunkeln unter Rückfluss gekocht. Übliche Aufarbeitung ergab 0,079 g (5E)-6,19,19-Tri-deuteriovitamin D₃ (**4a**), Smp. 80-83° (aus tiefgekühltem Aceton), $[\alpha]_D^{20} = +207^\circ$ ($c = 0,914$, CHCl₃). - UV. (Cyclohexan): 273 (24000). - ¹H-NMR. (60 MHz): 0,56 (s, 3 H, 3 H-C(18)); 0,87 (d, $J = 7$, 6 H, 3 H-C(26) und 3 H-C(27)); 0,96 (d, $J = 6$, 3 H, 3 H-C(21)); 3,85 (7-Liniensignal, $J = 4$ und 8, 1 H, H-C(3)); 5,86 (s, 1 H, H-C(7)). - MS. (70 eV, 100°): 387 (M^+ , 23), 139 (78), 121 (100). Deuterierungsgrad mindestens 97%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Reischl & E. Zbiral, *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 745.
- [2] H.K. Schnoes & H.F. DeLuca, 'Bioorganic chemistry', Vol. II, Academic Press, New York-San Francisco-London 1978, 299.
- [3] L. Träger, «Steroidhormone», Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1977.
- [4] Abstracts of the 4th Workshop on Vitamin D, Berlin, February 18-22, 1979; D.E.M. Lawson, 'Vitamin D', Academic Press, London-New York-San Francisco 1978.
- [5] C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, M. Ishikawa, T. Suada, M. Suzuki & S. Sasaki, *J. chem. Soc. Perkin I* 1975, 1104; C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto & M. Ishikawa, *Chem. pharm. Bull.* 23, 1616 (1975).
- [6] B. Pelc, *J. chem. Soc. Perkin I* 1974, 1436.
- [7] W.H. Okamura, M.N. Mitra, A.W. Norman, M.R. Pirio, S.M. Sine & R.M. Wing, *Fed. Proc.* 33, 1574 (1974); B. Lythgoe, T.A. Moran, M.E.N. Nambudiry, S. Ruston, J. Tideswell & P.W. Wright, *Tetrahedron Letters* 1975, 3863.
- [8] W.H. Okamura, *J. org. Chemistry* 39, 2931 (1974).
- [9] M. Sheves & Y. Mazur, *Tetrahedron Letters* 1976, 1913; H. Loibner & E. Zbiral, *Helv.* 59, 2100 (1976).
- [10] R.I. Yakhimovich, V.M. Klimashevskii & G.M. Segal, *Chim. Farm. Z.* 10, 58 (1976).
- [11] B.L. Onisko, H.K. Schnoes & H.F. DeLuca, *Tetrahedron Letters* 1977, 1107; Shu Shu Yang, C.P. Dorn & H. Jones, *ibid.* 1977, 2315.
- [12] H. Loibner & E. Zbiral, *Tetrahedron* 34, 713 (1978).
- [13] M. Sheves & Y. Mazur, *Tetrahedron Letters* 34, 2987 (1976); M. Sheves, B. Sialom & Y. Mazur, *Chem. Commun.* 1978, 554.
- [14] H.E. Paaren, D.E. Hamer, H.K. Shoes & H.F. DeLuca, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 75, 2080 (1978).
- [15] T. Durst & L. Tetreault-Ryan, *Tetrahedron Letters* 1978, 2353; R.F. Heldeweg & H. Hogeveen, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2144 (1973).
- [16] H.H. Inhoffen, G. Quinkert, H.J. Hess & H.M. Erdmann, *Chem. Ber.* 89, 2273 (1956).
- [17] K. Tsukuda, K. Akutsu & K. Saiko, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 21, 411 (1975).
- [18] T.K. Murray, K.C. Day & E. Kodicek, *Biochem. J.* 98, 293 (1966).
- [19] K. Irmscher, H.D. Wirts & W. Daehne, *Z. physiol. Chem.* 317, 49 (1959).
- [20] H.H. Inhoffen, *Chem. Ber.* 87, 1 (1954).
- [21] G.H. Posner, *Angew. Chemie* 90, 527 (1978).
- [22] Y. Gaoni, *Tetrahedron Letters* 1977, 4521.
- [23] G.A. Fischer & J.J. Kahara, *Analyt. Biochemistry* 9, 303 (1964).