

## 184. Strukturelle Abwandlungen am Vitamin D<sub>3</sub>

3. Mitteilung [1]

### Synthese und Eigenschaften von SO<sub>2</sub>-Addukten des (5Z)- und (5E)-Vitamins D<sub>3</sub>

von Wolfgang Reischl und Erich Zbiral<sup>1)</sup>

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 D<sub>3</sub>. Synthesis and Properties of the SO<sub>2</sub>-Adducts with (5Z)- and (5E)-Vitamin D<sub>3</sub>**

#### Summary

Treatment of (5Z)- and (5E)-vitamin D<sub>3</sub> (**4**) with sulfur dioxide yields each quantitatively the cyclic sulfones **1a** and **1b**. Thermally induced elimination of sulfur dioxide leads to either isotachysterol<sub>3</sub> (**3**) alone or mixtures of isotachysterol<sub>3</sub> (**3**) and isovitamin D<sub>3</sub> (**2**). On the other hand the extrusion of SO<sub>2</sub> can be brought about by means of KOH/CH<sub>3</sub>OH or on an alumina surface affording (5E)-vitamin D<sub>3</sub> (**4**). On treatment with CD<sub>3</sub>UD/BuOK/D<sub>2</sub>O **1a** and **1b** are transformed (5E)-6, 19, 19'-trideuteriovitamin D<sub>3</sub> (**4a**).

Mit der Auffindung mehrfach hydroxylierter Vitamin-D-Verbindungen wie 25-Hydroxy-, 24, 25-Dihydroxy- bzw. 1 $\alpha$ , 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 x-Hydroxyvitamin-D<sub>3</sub>-Abkömmlingen (z. B. 2-Hydroxy- [5] und 4-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [6]), aber auch von 3-Desoxyvitamin D<sub>3</sub> [7], 1 $\alpha$ -Hydroxy-3-desoxyvitamin D<sub>3</sub> [8], 3-Epivitamin D<sub>3</sub> [9], 3-Fluor-3-desoxyvitamin D<sub>3</sub> [10], 25-Fluorvitamin D<sub>3</sub> [11], 3-Azido-3-desoxyvitamin D<sub>3</sub> und 3-Azido-3-desoxy-3-epivitamin D<sub>3</sub> [12] sowie von 3-Amino (bzw. acetamino)-3-desoxyvitamin D<sub>3</sub> und 3-Amino (bzw. acetamino)-3-desoxy-3-epivitamin D<sub>3</sub> [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-

<sup>1)</sup> 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 D<sub>3</sub>, über deren einfache Abwandlung an C(3) und die sich daran anschliessende Überführung in eine Reihe von (5E)-Vitamin-D<sub>3</sub>- und (5E)-3-Epivitamin-D<sub>3</sub>-Abkömmlingen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es,  $\text{SO}_2$  als Cycloaddenden zu verwenden und die bisher noch nicht bekannten  $\text{SO}_2$ -Addukte herzustellen, andere etwaige neue Reaktionsmöglichkeiten derselben auszunützen und dann abschliessend wieder die  $\text{SO}_2$ -Extrusion durchzuführen.

**Herstellung und Charakterisierung der SO<sub>2</sub>-Addukte von Vitamin D<sub>3</sub>.** – Beim Umsatz von Vitamin D<sub>3</sub> [1] mit flüssigem SO<sub>2</sub> 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 SO<sub>2</sub> ab.

Die eingehende Analyse der  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (Tab. 1) von **1a** und **1b** ermöglicht eine einwandfreie Diagnostizierung als 1,4-Addukte aus Vitamin D<sub>3</sub> und SO<sub>2</sub>.

Aufgrund des «off-resonance»-<sup>13</sup>C-NMR.-Spektrums kann ein etwa noch zur Diskussion stehendes, einer cheletropen Anlagerung von SO<sub>2</sub> an das gesamte Trien-

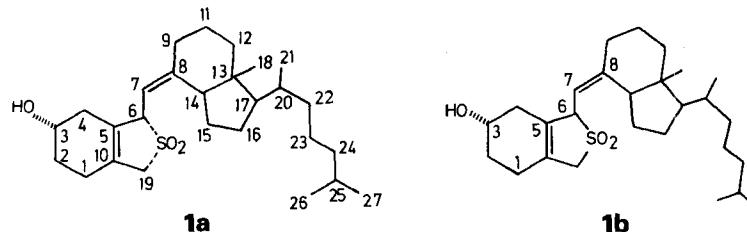


Tabelle 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Daten von **1a** und **1b**

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<sub>3</sub> mit 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion beobachtet und aufgrund einer eingehenden NMR.-Analyse mit Eu(dpm)<sub>3</sub> auch bewiesen wurde [1] - der Angriff auch im vorliegenden Fall bevorzugt von der sterisch weniger behinderten  $\alpha$ -Seite her erfolgt und demnach mehr **1a** ( $\alpha$ -Addukt) als **1b** ( $\beta$ -Addukt) gebildet wird. Einfache <sup>1</sup>H-NMR.-Verschiebungsversuche mit Eu(dpm)<sub>3</sub> können bei **1a** und **1b** nicht zur eindeutigen Konfigurationszuordnung herangezogen werden. Infolge der zusätzlichen Komplexierung des Lanthanidenreagens durch die Sulfongruppierung ergibt sich nämlich keine lineare Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Konzentration an zugesetztem Reagens.

Wird (5E)-Vitamin D<sub>3</sub> 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 bloses Rühren einer benzolischen Lösung von Vitamin D<sub>3</sub> 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 (5Z)- bzw. (5E)-Vitamin D<sub>3</sub>, sondern an Stelle dessen ein Gemisch aus Isovitamin D<sub>3</sub> (**2**) und Isotachysterin<sub>3</sub> (**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-Dinitrobenzoësäureester 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 Isotachysterin<sub>3</sub> (**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<sub>3</sub> (**2**) ist, dass nach beendigter Thermolyse die benzolische Lösung mit  $NaHCO_3$ -Lösung behandelt wird, da ansonsten bei der Aufarbeitung der Anteil an Isotachysterin<sub>3</sub> (**3**) deutlich zunimmt.

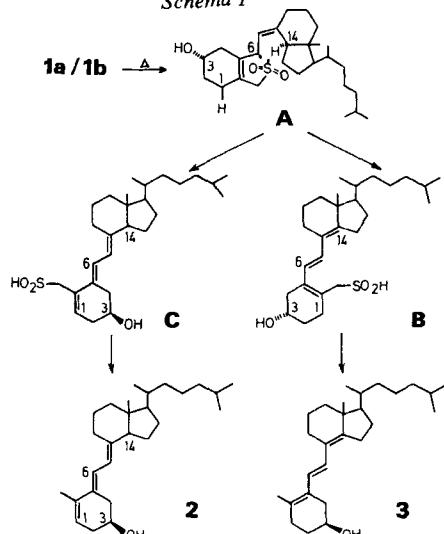
Die hier dargelegten Befunde lassen sich wie im *Schema 1* aufgezeigt interpretieren.

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%

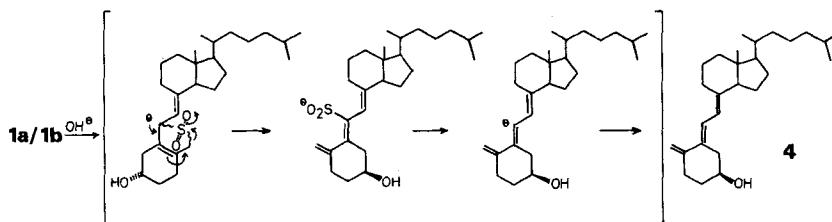
Schema 1



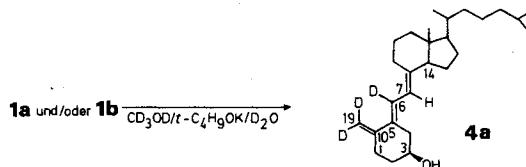
allylisch aktivierte H-Atome am C(1) oder am C(14) abstrahieren, wobei die Sulfinsäure **B** oder **C** entsteht. **B** geht schliesslich nach SO<sub>2</sub>-Abspaltung in Isotachysterin<sub>3</sub> (**3**) und **C** in das Isovitamin D<sub>3</sub> (**2**) über. Durch *Schema 1* wird auch verständlich, warum sich das Verhältnis 2:3 ändert. Die intermediär auftretenden Sulfinsäuren können nämlich das Isovitamin D<sub>3</sub> (**2**) in einer säurekatalysierten Reaktion in Isotachysterin<sub>3</sub> (**3**) umwandeln. Durch Lewissäuren katalysierte Isomerisierungen von Vitamin D<sub>2</sub> bzw. seines (5E)-Isomeren in Isotachysterin<sub>2</sub> sind durch Studien von *Inhoffen et al.* bekannt geworden, wobei bisweilen auch sehr geringe Mengen an Isovitamin D<sub>2</sub> isoliert wurden [16]. Auch andere Arbeitsgruppen führten eine vollständig ablaufende Isomerisierung von Vitamin D in Isotachysterin durch, nämlich mit 60proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung [17], mit SbCl<sub>3</sub> [18], mit aktiviertem Floridin [19] oder mit 80proz. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung in Essigsäure [20].

**Basische Eliminierung von SO<sub>2</sub> 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 (5E)-Vitamin D<sub>3</sub> (**4**). Wird diese Reaktion an einer Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-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  $\text{SO}_2^-$ -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  $\text{D}_3$  (**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, Garnisonsgasse 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  $\text{D}_3$  zur Verfügung.

### Experimenteller Teil

**Allgemeine Bemerkungen.** – Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Apparat gemessen und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Angabe der Banden in  $\text{cm}^{-1}$ ), 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  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) 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  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und anschliessendes Verkohlen auf einer Heizplatte. Zur Säulen-

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

*α*-Sulfonaddukt **1a** und *β*-Sulfonaddukt **1b**. Auf 1 g Vitamin D<sub>3</sub> wurden bei –40° 10 ml flüssiges SO<sub>2</sub> kondensiert und 1 Std. bei dieser Temp. gerührt. Danach wurde das überschüssige SO<sub>2</sub> 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-D<sub>3</sub>-Isomeren (s. unten) eingesetzt werden. Säulenchromatographie auf 70 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in Benzol/Essigester 8:2 ergab 0,651 g (59%) **1a** und 0,407 g (37%) **1b**.

**1a:** Weisser Schaum, Rf 0,30 (Benzol/Essigester 8:2),  $[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$  ( $c = 1,1$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR.: 1304 und 1148 (SO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-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:** Weisser Schaum, Rf 0,78 (Benzol/Essigester 8:2),  $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$  ( $c = 0,93$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR.: 1305 und 1149 (SO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-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)).

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>S (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 D<sub>3</sub> in 20 ml Benzol wurde bei RT. mit einer an SO<sub>2</sub> gesättigten H<sub>2</sub>O-Phase im Dunkeln gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die benzolische Phase abgetrennt, mit Äther versetzt, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O neutralgewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 SO<sub>2</sub> aus **1a**/**1b**. Gewinnung von Isotachysterin<sub>3</sub> (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,  $[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$  ( $c = 0,83$ , CHCl<sub>3</sub>), Rf 0,45 (Kieselgel, Benzol/Essigester 9:1). – UV. (Cyclohexan): 303 (30500), 290 (39900), 279 (32200). – <sup>1</sup>H-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 (2d, 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-Dinitrobenzoësäureester: Smp. 107–108° (aus Aceton/Methanol),  $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$  ( $c = 0,915$ , CHCl<sub>3</sub>). – UV. (Cyclohexan): 303 (29500), 290 (4100), 280 (31200).

C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (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 D<sub>3</sub> (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. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O neutralgewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Benzol im RV. verdampft. Mitteldruckchromatographie (Säule C, Benzol) ergab 0,585 g (36%) **2** und 0,460 g (28%) **3**.

**2:** Weisser Schaum,  $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$  ( $c = 0,78$ , CHCl<sub>3</sub>), Rf 0,54 (Kieselgel, Benzol/Essigester 9:1). – UV. (Cyclohexan): 301 (32200), 288 (41500), 278 (30300). – <sup>1</sup>H-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%).

C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O (384,6)  $M^+$  Ber. 384,33922 Gef. 384,33934 ± 0,0002

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

*Gewinnung von (5E)-Vitamin D<sub>3</sub> (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 H<sub>2</sub>O neutralgewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Säulenfiltration über 30 g Kieselgel in Benzol/Aceton 9:1 ergab 0,145 g (80%) 4. Smp. 90–92° (aus Aceton),  $[\alpha]_D^{20} = +211^\circ$  ( $c = 0,98$ , CHCl<sub>3</sub>).

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 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Merck, Stufe II–III); das Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> im unteren, nicht geheizten Teil der Säule (ca. 10 g) war mit 10% FeSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O vermengt). Die 4 enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 CD<sub>3</sub>OD wurde mit 0,400 g Kalium-*t*-butylat und 0,064 ml D<sub>2</sub>O 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 D<sub>3</sub> (4a). Smp. 80–83° (aus tiefgekühltem Aceton),  $[\alpha]_D^{21} = +207^\circ$  ( $c = 0,914$ , CHCl<sub>3</sub>). - UV. (Cyclohexan): 273 (24000). - <sup>1</sup>H-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. Irmischer, 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).