

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

72. Jahrgang · Nr. 23 · Seite 875–926 · 7. Dezember 1960

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT «DIE CHEMIE»

Dieses Heft und seine Beiträge sind

RICHARD KUHN

zum 60. Geburtstag am 3. Dezember 1960 gewidmet

Aus der Chemie der antirachitischen Vitamine

Von Prof. Dr. H. H. Inhoffen

Institut für organische Chemie der T.H. Braunschweig

Richard Kuhn in kollegialer Verbundenheit gewidmet

Aus dem Substanzgemisch, das bei der Bestrahlung von Ergosterin mit UV-Licht entsteht, konnte erstmals 1932 ein vollkommen gereinigtes D-Vitamin gewonnen werden. Es erhielt den Namen Vitamin D₂. Vier Jahre später gelang die Isolierung des natürlichen D-Vitamins (Vitamin D₃) aus Fischleberölen. Beide Verbindungen unterscheiden sich chemisch nur durch eine Doppelbindung und eine Methylgruppe in der Seitenkette. Die D-Vitamine und mit ihnen verwandte Verbindungen geben thermische, photochemische und chemische Isomerisierungsreaktionen, die hier beschrieben werden. Schließlich wird zusammenfassend über die kürzlich gelungene Totalsynthese des Vitamins D₃ berichtet.

Einleitung

Die Chemie der Vitamine begann etwa 1926 mit der Isolierung des antineuritischen Vitamins sowie im Windaus'schen Laboratorium mit der Gewinnung antirachitisch wirksamer Präparate durch UV-Bestrahlung des Ergosterins, des Haupt-Sterins der Hefe. Während in den folgenden zwanzig Jahren zehn weitere Vitamine entdeckt, isoliert, in ihrer Struktur geklärt und schließlich synthetisiert werden konnten, hat allein die Reindarstellung des Vitamins D₂ aus dem kompliziert zusammengesetzten Gemisch der Bestrahlungsprodukte 5 Jahre in Anspruch genommen, und die Strukturaufklärung benötigte weitere 5 Jahre, obwohl sich mehrere Arbeitskreise an dieser Aufgabe beteiligten.

Worauf ist diese relativ lange Dauer zurückzuführen? Ich möchte sagen, darauf, daß zu Anfang der 30iger Jahre, also im Höhepunkt der Windaus'schen Vitamin-D-Forschung, zwei gerade für diese Chemie eminent wichtige Methoden erst in den Anfängen ihrer späteren großartigen Entwicklung standen: die Trennung komplizierter Stoffgemische durch chromatographische Adsorption und Desorption und die Ultraviolettspektroskopie als diagnostisches Werkzeug zur Deutung besonderer Strukturelemente ungesättigter organischer Moleküle. Diese physikalische Methode wurde von Windaus und Pohl in die Steroid-Chemie eingeführt, ein Umstand, der bislang nicht voll gewürdigt scheint.

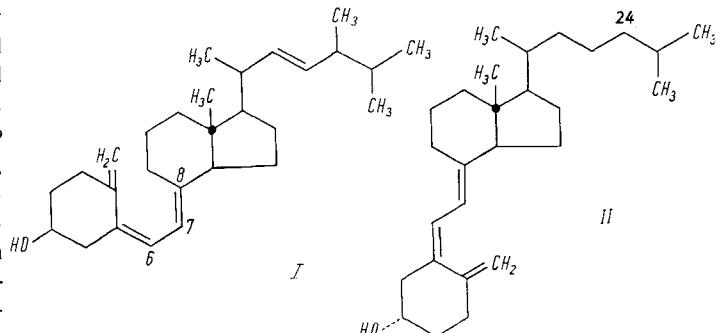
Erst 1936, also nach 10 Jahren Vitamin-D-Forschung, gelingt Brockmann im Windaus'schen Institut die Isolierung des natürlichen Vitamins D aus Fischleberölen. Es ist das Vitamin D₃, das sich vom Vitamin D₂ lediglich in der Struktur der Seitenkette unterscheidet und das zur gleichen Zeit

künstlich aus 7-Dehydro-cholesterol dargestellt werden konnte. Wir wissen seither, daß es zwei Vitamine D gibt. Beide vermögen die Rachitis des Kleinkindes zu heilen bzw. zu verhindern.

Chemie der D-Vitamine

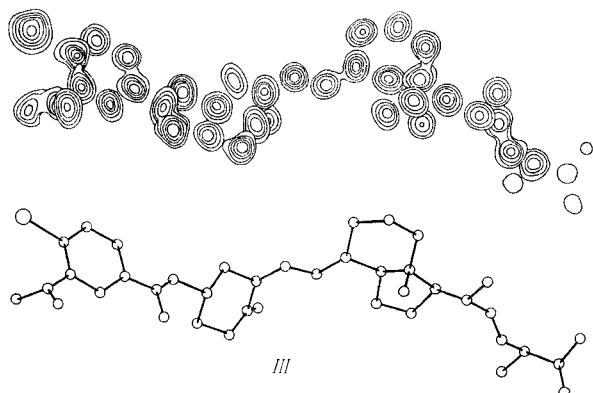
Struktur

Wenden wir uns nun der Chemie der Vitamine D₂ und D₃ (I und II) zu und betrachten wir die Struktur:



Wir sehen ein angulär methyliertes trans-Hydridansystem, die Methylgruppe steht oberhalb der Ebene, gekennzeichnet durch den Punkt, ferner eine aliphatische, ungesättigte C₆-Seitenkette beim Vitamin D₂ (I), dagegen eine gesättigte, am C-24 um ein Methyl ärmer C₆-Seitenkette beim Vitamin D₃ (II). Dann, über zwei Brücken-C-Atome (6 und 7) verknüpft, ein 3-fach konjugiertes System semicyclischer Doppelbindungen mit der charakteristischen Methylengruppe sowie schließlich den Ring A mit der Hydroxylgruppe. Die entscheidenden Einblicke in den

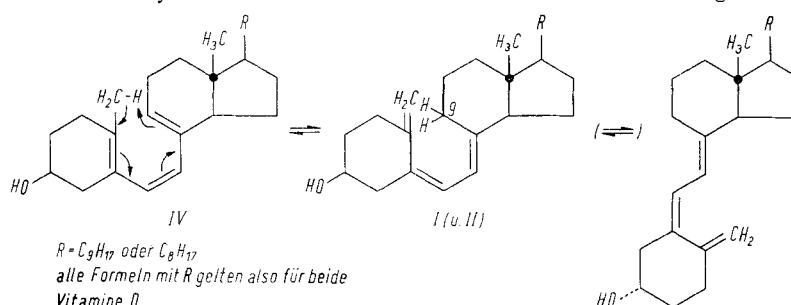
Aufbau der Vitamine D₂ und D₃ haben seinerzeit der partielle und totale oxydative Abbau an den 4 bzw. 3 Doppelbindungen ermöglicht. II unterscheidet sich von I – abgesehen von der Seitenkette – lediglich durch eine Drehung um die 6.7-Einfachbindung. Es ist ein langgestrecktes Molekül (III).



Diese langgestreckte Form liegt im Kristall vor, wie *Crowfoot* und *Dunitz* durch Röntgenstrukturanalyse des p-Jod-m-nitro-benzoësäureesters vom Vitamin D₂ (III) gezeigt haben. Welch ein faszinierendes Bild, welch ein tiefer Einblick in die Struktur der Moleköl durch eine physikalische Messung. Der Organiker kann nur staunen und dankbar sein. — In Lösung haben wir ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen anzunehmen, denn vor allem die thermischen Reaktionen sind nur mit der s-cis-Form (I) zu verstehen.

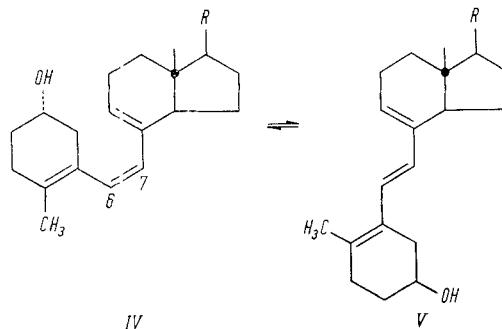
Isomerisierungen

Es sollen nun zunächst die thermischen, photochemischen und chemischen Isomerisierungen dargelegt werden, dann die Partialsynthese mit ihren Variationen und schließlich die restlichen synthetischen Reaktionen.



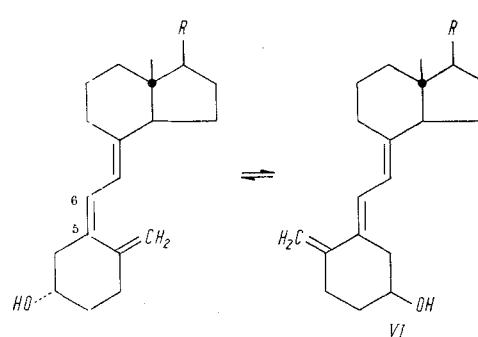
Von den im Verlauf der letzten 10 Jahre auf dem Gebiet der antirachitischen Vitamine entdeckten Reaktionen und Stoffen scheinen mir am interessantesten und wichtigsten die der französischen Forscher *Velluz* und Mitarbeiter zu sein. Sie hatten durch Bestrahlung des Ergosterins unterhalb Zimmertemperatur und Aufarbeitung unter Vermeidung jeglichen Erwärmens ein bis dahin unbekanntes Isomeres entdeckt, das Praecalciferol (IV). Es besitzt die höchst bemerkenswerte Eigenschaft, sich lediglich durch gelindes Erwärmen z. B. in Benzol auf 60°C innerhalb weniger Stunden in das Vitamin umzulagern, und zwar zu 85%, der Rest bleibt Praecalciferol. Vitamin D seinerseits geht unter den gleichen Bedingungen in Praecalciferol über, und zwar zu 15%, der Rest bleibt Vitamin D. Dieses thermische Gleichgewicht stellt sich in Lösung, wenn auch langsamer, bereits bei Zimmertemperatur ein. Nach *Velluz* entsteht bei der UV-Bestrahlung primär Praecalciferol, das sekundär thermisch in Vitamin D übergeht. Hiernach ist also die Vitamin-D-Bildung letztlich an einen Temperatur-Effekt gebunden, wobei sich das ganze System der drei Doppelbindungen verschiebt und ein Wasserstoffatom zwi-

schen der angulären Methylgruppe und dem C-Atom 9 seinen Platz wechselt. Bei der Reaktion IV \rightarrow I entsteht die exocyclische Methylengruppe, während sich bei der Umkehrung die Methylgruppe zurückbildet. Diese Gleichgewichtsreaktion ist bisher ohne Analogie. Sie ist von der Konzentration unabhängig, verläuft also sicherlich intramolekular. Im übrigen gelten diese und die folgenden Reaktionen in gleicher Weise für das Vitamin D₃. An den Formeln vertritt der Buchstabe R daher beide Seitenketten.



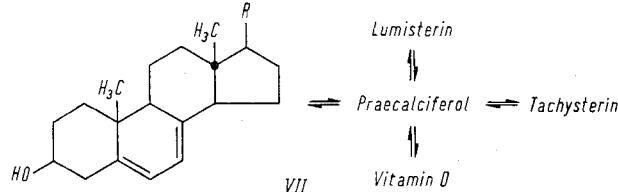
Das Praecalciferol weist noch eine zweite interessante Reaktion auf. Es lässt sich, wie *Havinga* gefunden hat, chemisch, durch Spuren von Jod und gleichzeitige Einwirkung von Tageslicht an der mittleren 6,7-Doppelbindung *cis-trans-umlagern*, wobei das Tachysterin (V) entsteht. Tachysterin ist ein schon seit *Windaus* bekanntes Bestrahlungsprodukt, das so bequem zugänglich geworden ist. Auch die photochemische Umkehrung, d. h. die *trans-cis*-Isomerisierung unter Rückbildung des Praecalciferols gelingt, und zwar mit gefiltertem, langwelligem UV-Licht.

Wird die *Havinga*-Methode auf das Vitamin D selbst angewendet, so erhält man gleichfalls unter cis-trans-Umlagerung, hier an der mittleren 5.6-Doppelbindung, das wichtige trans-Vitamin D (VI). Auch in diesem Fall ließ sich photochemisch die Umkehrung der Reaktion, d. h. die Rückbildung des cis-strukturierten Vitamins D bewerkstelligen. Diese Rückverwandlung von trans- in cis-Vitamin D hat für die Synthese Bedeutung. Da das trans-Vitamin D infolge sterischer Entspannung energieärmer, also stabiler ist als das cis-strukturierte Vitamin D, wird bei synthetischen Reaktionen diese Form bevorzugt gebildet. Es ist daher schon jetzt zu erkennen, daß diese trans-cis-Umlagerung einmal als letzte Stufe einer Synthese fungieren könnte.

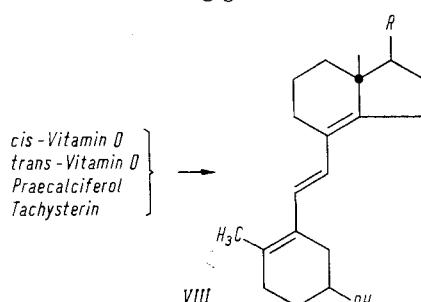


Nun sind wir genügend vorbereitet, um uns das moderne Bestrahlungsschema (VII) von *Velluz* anzuschauen, das sich vom *Windausschen* in 2 wesentlichen Punkten unterscheidet. Einmal durch das Auftreten des Praecalcerols und dessen thermische Umwandlung in Vitamin D sowie zum anderen durch die Umkehrbarkeit aller Reaktionen.

Links die Provitamine D, d. h. Ergosterin bzw. 7-Dehydrocholesterol, in der Mitte das primäre Bestrahlungsprodukt Praecalciferol, das durch Ringöffnung entsteht. Von den 4 Stoffen rechts, die sich bei der UV-Bestrahlung bilden, hat *Windaus* beschrieben: das Lumisterin, ein Steroid, das uns hier nicht näher interessieren soll, das Tachysterin und das Vitamin D. Das Praecalciferol konnte in Göttingen seinerzeit schwerlich gefunden werden, da die Bestrahlungen mit einem Magnesiumfunken durchgeführt wurden, dessen Wärme in der Hohlwalze während der üblichen 8–10 Stunden eine Temperatur von etwa 40°C erzeugte. Dies sei nicht als Entschuldigung gesagt, sondern um zu demonstrieren, wie die Aufklärung einer Reaktion durch zunächst unscheinbare Faktoren empfindlich behindert werden kann. Mit den Suprasterinen von *Windaus*, Produkten einer irreversiblen Überbestrahlung, wollen wir uns hier auch nicht näher befassen. Das Schema ist möglicherweise von der physikalischen Seite her gesehen noch nicht vollständig, aber die angegebenen Übergänge sind präparativ zweifelsfrei realisiert. Durch Einstrahlung monochromatischen Lichts soll versucht werden, die einzelnen Übergänge jeweils ganz in den Vordergrund zu bringen.



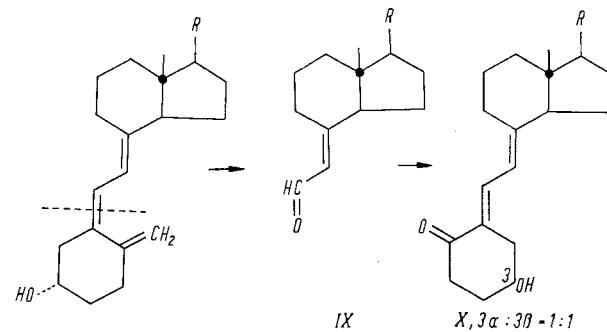
Bisher haben wir die thermische Umlagerung Praecalciferol-Vitamin D sowie die photochemischen Übergänge kennengelernt. Jetzt kommen wir zu den rein chemischen Isomerisierungen, deren besonderes Kennzeichen darin besteht, daß sie nicht — zumindest bisher — umkehrbar sind. Vitamin D, trans-Vitamin D, Praecalciferol und Tachysterin gehen unter Einwirkung von Bortrifluorid-Ätherat schließlich in iso-Tachysterin (VIII) über, den stabilen Endzustand aller chemischen Isomerisierungen. Auch Jod und saure Agentien können eine Bildung von iso-Tachysterin herbeiführen. Diese Umwandlungen zeigen die Empfindlichkeit des Vitamins D und seiner Photoisomeren im sauren Bereich, ein Umstand, der auch bei der Synthese berücksichtigt werden mußte. Einmal gebildetes iso-Tachysterin kann nicht wieder in den Vitamin-D-Kreislauf zurückgeführt werden. Andererseits war es durch das charakteristische UV-Absorptionsspektrum des iso-Tachysterins möglich, sofort zu entscheiden, ob ein Synthese-Versuch den verkehrten Weg gelaufen war.



Partialsynthese

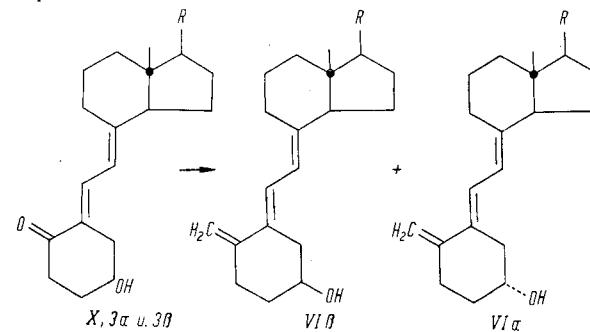
Nun kommen wir zur Partialsynthese der Vitamine D, die gesondert und vor der Totalsynthese beschrieben werden soll, da sie eine in sich geschlossene Reaktionsfolge darstellt, die auch unabhängig von der Vollsynthese für rein präparative Ziele Bedeutung besitzt. Wir bauen zunächst die Vitamine D an der 5.6-Doppelbindung zu den soge-

nannten Abbau-Aldehyden (IX) ab, Reaktionen von *Windaus* und *Heilbron*, die präparativ gut zu bewältigen sind. Die Aldolkondensation mit p-Hydroxy-cyclohexanon gliedert den Ring A mit der Hydroxylgruppe wieder an und führt zum Epimerengemisch der α - und β -Hydroxyketone (X), deren Hydroxylgruppe unterhalb bzw. oberhalb der Zeichenebene liegt, denn am C-3 ist durch die Kondensation ein neues Asymmetriezentrum entstanden. Das Epimerengemisch läßt sich erfreulicherweise chromatographisch trennen, und liefert die beiden Epimeren $X\alpha$ und $X\beta$ im Verhältnis 1:1.

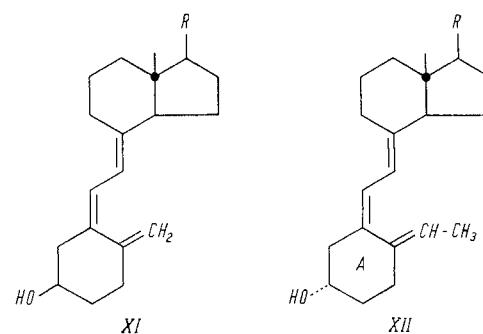


Die Ketogruppe bildet den Ansatzpunkt für die hier besonders elegante Wiedereinführung der Methylengruppe nach *Wittig*.

Setzt man beide Hydroxy-dienone mit Triphenylphosphin-methylen um, so erhält man die trans-Vitamine D ($VI\beta$) sowie die am C-Atom 3 epimeren trans-Vitamine D ($VI\alpha$). Wir sehen also bereits unsere Voraussage bestätigt, daß bei synthetischen Reaktionen die stabilere trans-Form bevorzugt bzw. sogar praktisch ausschließlich gebildet wird. Die so durch Aufbau erhaltenen trans-Vitamine D_2 und D_3 sind identisch mit den durch Jod und Licht gewonnenen Präparaten.



Werden die trans-Verbindungen — insgesamt 4, OH jeweils in normal- und epi-Stellung in der D_2 - und D_3 -Reihe — der schon erwähnten Ultraviolet-trans-cis-Isomerisierung unterworfen, so gelangt man zu den cis-Vitaminen D (I und II) sowie zu den epi-Vitaminen D (XI).



Die epi-Vitamine D_2 und D_3 besitzen noch ca. 15% der antirachitischen Aktivität der Vitamine D, sind also noch bemerkenswert stark wirksam. Das partialsynthetische trans-Vitamin-D-Epimerengemisch besitzt noch etwa 1%

der Aktivität des natürlichen Vitamins. Die räumliche Lage der Hydroxylgruppe ist also nicht so entscheidend wie die geometrische Situation des gesamten Ringes A.

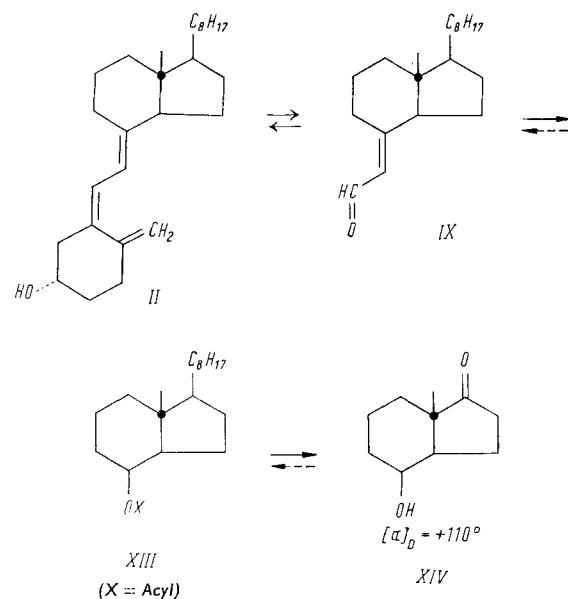
Es war naheliegend, eine Variation im Wittig-Reagens zu versuchen. Nimmt man an Stelle des Triphenylphosphonium-methylens das entsprechende Äthilen-Derivat, so kommt man nach trans-cis-Isomerisierung zu den 19-Homo- bzw. 19-Methyl-Vitaminen D (XII). Das Homo-Vitamin D₃ (XII) ist noch mit 1 γ inaktiv, also mindestens 40-mal schwächer wirksam als das natürliche, um ein C-Atom ärmere Homologe. An Hand der Formel XII wollen wir noch einmal die bisherigen Variationen am Ring A zusammenfassen: cis-trans-Isomerie an der 5.6-Doppelbindung, Epimerie des Hydroxyls und Alkyl-Verlängerung am Methylen.

Totalsynthese

Nach dieser Partialsynthese bleibt für die vollständige Synthese des Vitamins D₃ (II) noch der Aufbau des D₃-Abbau-Aldehyds (IX). Um neue, für unser Vorhaben wichtige Relais-Stufen kennenzulernen, haben wir den Abbau noch weiter getrieben. Durch Ozon-Spaltung der 7.8-Doppelbindung und reduktive Öffnung des Ozonids kommt man zum Abbau-Alkohol (XIII). Dessen Ester ergibt bei energetischer Chromsäure-Oxydation unter Absprengung der gesamten Seitenkette nach Verseifung schließlich das wichtige Hydrindanolon (XIV).

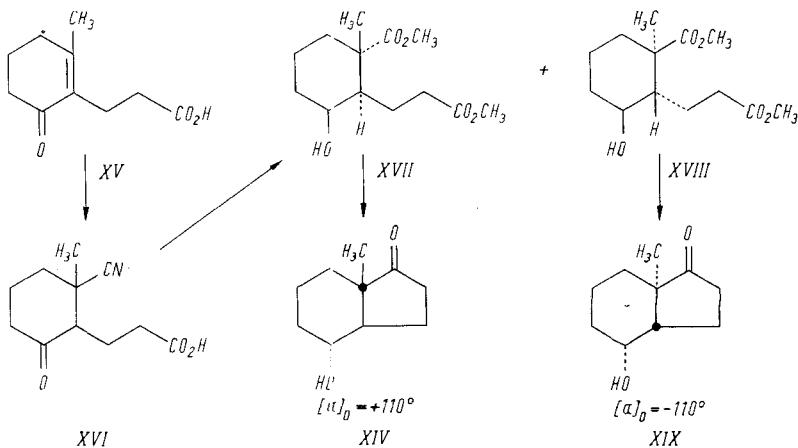
Da bei Synthesen meistens Racemate entstehen, ist es wichtig, die optischen Eigenschaften des Abbau-Hydrindanolons zu kennen. Nach synthetischer Darstellung der beiden antipodischen Hydrindanolone könnte für den rückläufigen Aufbau gleich das sterisch richtig gebaute Produkt, hier der rechtsdrehende Antipode, ausgewählt werden. An dieser Stelle ist es zweckmäßig, die jetzt noch vor uns liegenden synthetischen Aufgaben zu definieren:

1. Aufbau des Kernbausteins, d. h. des 8-Methyl-trans-hydrindanol-4-ons-1 (XIV), [2. Anbau der Iso-octyl-Seitenkette, (XIII), 3. Erzeugung der vinylogen Aldehyd-Gruppe mit den Brücken-C-Atomen 6 und 7 (IX). Die restlichen Reaktionen (II) fallen in den Bereich der schon beschriebenen Partial-Synthese.



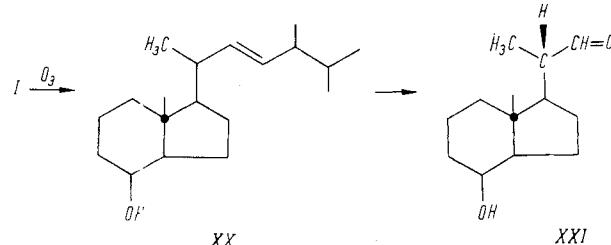
Kernbausteine

Zum Aufbau des Hydrindanolons gehen wir aus von der sogenannten *Nenitzescu-Säure* (XV), einer wohlbekannten Verbindung. Die 1.4-Addition von Kaliumcyanid liefert ein Nitril (XVI), das sich glatt zur entsprechenden Ketodicarbonsäure verseifen läßt, die ein Gemisch der Racemate von cis- und trans-Dicarbonsäuren darstellt. Die durch saure Isomerisierung gewonnene reine trans-Säure wird in die Antipoden zerlegt und der Dimethylester an der Ketogruppe reduziert, so daß nunmehr eine Rückisomerisierung zur cis-Säure unmöglich ist. Als Ergebnis dieser Reaktionsfolge erhalten wir die Hydroxy-dimethylester der beiden antipodischen trans-Dicarbonsäuren (XVII und XVIII). Beide Ester werden als Acetate bzw. Benzoate nunmehr dem *Dieckmannschen* Ringschluß mit anschließender Verseifung und Decarboxylierung unterworfen, so daß die beiden erwarteten angulär methylierten und trans-konfigurierten Hydrindanolone (XIV und XIX) entstehen. Die Verbindung mit der nach oben gerichteten Methylgruppe (XIV) ist rechtsdrehend ($[\alpha]_D = +110^\circ$) und ist auch nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt sowie IR-Spektrum identisch mit dem erstmals durch Abbau gewonnenen Hydrindanolon (XIV). Wir können also jetzt sowohl mit dem durch Abbau als auch mit dem durch Aufbau gewonnenen Material weiterarbeiten, d. h. wir haben eine sogenannte Relais-Substanz vor uns.



Seitenkette

Es ist naheliegend, daß wir uns nun zunächst dem Aufbau bzw. Wiederanbau der Seitenkette zuwenden bevor der empfindliche Trien-Chromophor erzeugt wird. Die Seitenkette enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, so daß es zweckmäßig schien, erst noch weitere, gut erreichbare und definierbare Zwischenprodukte des Ab- und Aufbaus kennenzulernen. Wir wenden uns zu diesem Zweck dem Vitamin D₂ (I) zu, das in der Seitenkette eine Doppelbindung aufweist, die der Ansatzpunkt für einen differenzierteren Abbau sein könnte. Der Reiz der modernen Steroid-

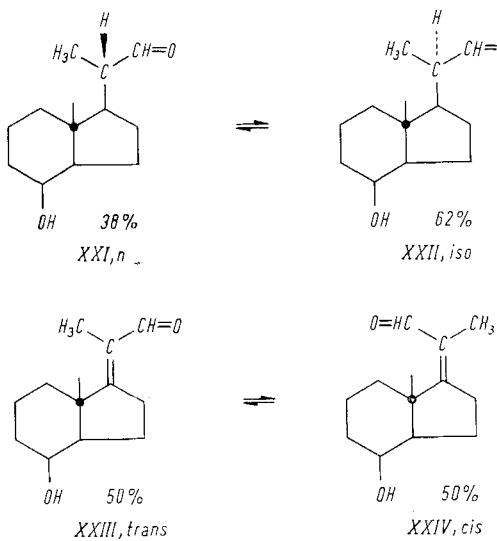


Chemie besteht unter anderem darin, daß trotz Vorhandenseins mehrerer gleichartiger Funktionen partielle Reaktionen möglich sind. Hier z. B. die Ozon-Spaltung an der 7.8-Doppelbindung unter Nichtberühring der Seitenketten-

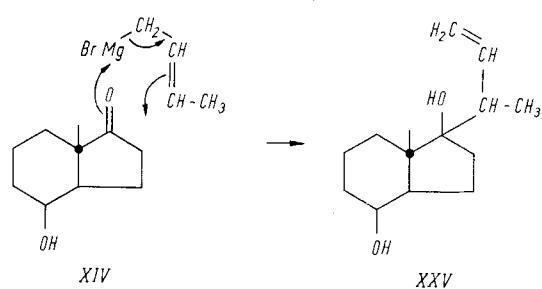
Doppelbindung. Wir erhalten so den ungesättigten Abbau-Alkohol (XX), dessen C₉-Seitenkette jetzt durch einen zweiten Ozon-Abbau zum sogenannten Seitenketten-Aldehyd (XXI) mit einer C₃-Seitenkette verkürzt wird.

Diesen natürlich konfigurierten Aldehyd mußten wir zunächst näher untersuchen. Sowohl saure als auch alkalische Behandlung isomerisieren ihn zu einem Gemisch von n- und iso-Aldehyd (XXI und XXII), das sich chromatographisch trennen läßt. Bemerkenswerterweise ist der iso-Aldehyd etwas stabiler. Das Verhältnis liegt bei 38% n-Aldehyd zu 62% iso-Aldehyd.

Da in diesem Stadium bereits mit Sicherheit vorauszusehen war, daß der Aufbau dieser C₃-Seitenkette über entsprechende ungesättigte Aldehyde verlaufen würde, haben wir den Abbau noch weiter getrieben und durch Bromierung und HBr-Abspaltung die ungesättigten Aldehyde (XXIII und XXIV) dargestellt. Es bilden sich zunächst 2 isomere Bromide, die bei der trans-Eliminierung von HBr in ein Gemisch aus trans- (XXIII) und cis- (XXIV) ungesättigtem Aldehyd übergehen. Die beiden ungesättigten, cis-trans-isomeren Seitenketten-Aldehyde lassen sich sehr leicht chromatographisch trennen und wurden im Verhältnis 1:1 erhalten. Auch eine nachträgliche saure Umlagerung der reinen Isomeren läßt wieder das 1:1-Gemisch von cis- und trans-Aldehyd entstehen. Es sei noch bemerkt, daß beide ungesättigten Aldehyde durch Ozon-Abbau in das schon zweimal gewonnene Hydrindanolon mit der Drehung + 110° übergeführt wurden.

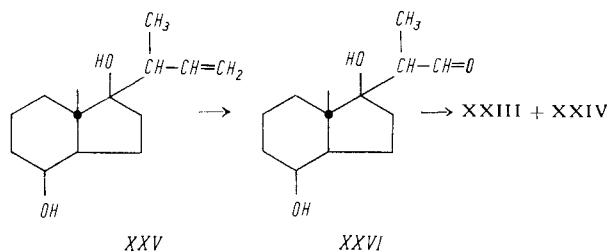


Nun galt es, diese ungesättigten Aldehyde aus dem Hydrindanolon zu synthetisieren. Hierzu diente uns eine interessante *Grignard*-Reaktion. Die nähere Kenntnis des Verlaufs von *Grignard*-Reaktionen hat gezeigt, daß substituierte Allyl-*Grignard*-Verbindungen in einem 6-gliedrigen cyclischen Übergangszustand reagieren. Dies hat in unserem Fall zur Folge, daß bei Verwendung von *Crotyl*-magnesiumbromid ausschließlich das Carbinol (XXV) entsteht mit einer endständigen Doppelbindung und einer



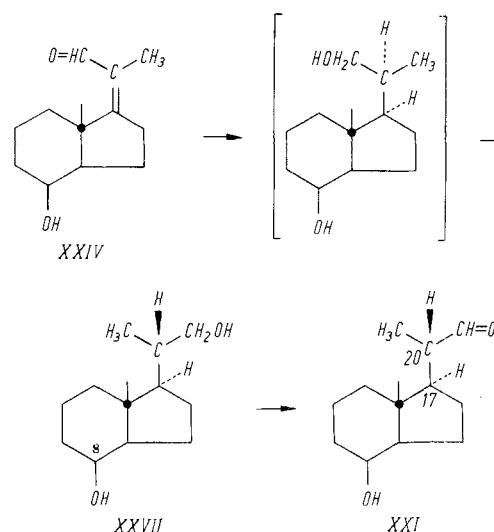
Methylverzweigung, als ob also nach alten Vorstellungen die *Crotyl-Grignard*-Verbindung in der allyl-tautomeren Form reagiert hätte.

Es entsteht somit das *Isocrotyl*-carbinol (XXV) mit einem überzähligen Kohlenstoff-Atom. Nun kommen die beiden bekannten *Criegee*-Reaktionen, die immer wieder durch ihre präparative Eleganz bestechen. Glykolbildung über den Osmiumsäure-ester und Bleitetraacetat-Spaltung des Glykols liefern uns den β-Hydroxy-aldehyd (XXVI). Dieses Aldol spaltet leicht Wasser ab, wobei ein Gemisch von zwei ungesättigten Aldehyden erhalten wird, bei denen es sich um die cis-trans isomeren Aldehyde (XXIII und XXIV) handelt, die wir bereits durch Abbau darstellen konnten. Die chromatographische Auf trennung zeigt, daß auch unter den neuen Bedingungen beide Aldehyde im Verhältnis 1:1 entstanden sind. Sie wurden durch UV-Spektren und Hydrazone identifiziert.



Daß wir nunmehr stereospezifisch Wasserstoff an die Doppelbindungen der beiden Aldehyde anzulagern haben, ist ersichtlich. Beide Hydrierungen haben zusätzliche Probleme mit sich gebracht, die für uns lehrreich gewesen sind.

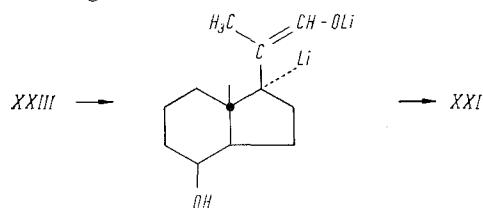
Auf der nächsten Formeltabelle steht der an den C-Atomen 17 und 20 richtig konfigurierte Seitenketten-Aldehyd (XXI), und zwar in diesem Fall als Ergebnis der Aufbau-Reaktionen. Am asymmetrischen Kohlenstoff-Atom 20 steht in die Ebene projiziert das Methyl links, die Aldehydgruppe rechts und der Wasserstoff oberhalb der Zeichenebene, gekennzeichnet durch den dicken Strich. Der Wasserstoff an C₁₇ steht hinter der Zeichenebene. Man kommt



zu dieser speziellen sterischen Konfiguration, da — wie zahlreiche Ergebnisse der Steroid-Chemie zeigen — das anguläre Methyl eine Anlagerung des Katalysators an der Vorderseite behindert und die katalytische Wasserstoffanlagerung damit praktisch ausschließlich an der Rückseite der Moleköl vor sich geht. Wir müssen also vom cis-konfigurierten Aldehyd (XXIV) ausgehen. Die stereospezifische cis-Hydrierung der Doppelbindung von der Rückseite her führt zum eingeklammerten Intermediär-

produkt, das infolge der jetzt gegebenen Drehbarkeit um die Einfachbindung identisch ist mit XXVII. Wir dürfen wohl annehmen, daß die kalorischen Energieunterschiede zwischen beiden Formen so gering sind, daß sie in Lösung existieren. Als Nebenreaktion ist unter den notwendigen energischen Bedingungen (Platin in Eisessig) die Aldehydgruppe zur primären Alkoholgruppe reduziert worden. Diese Überhydrierung läßt sich jedoch leicht rückgängig machen durch eine milde Chromsäure-Oxydation des 8-Mono-acetats in Pyridin. Der Aufbau-Aldehyd (XXI) erwies sich als identisch mit dem Abbau-Präparat.

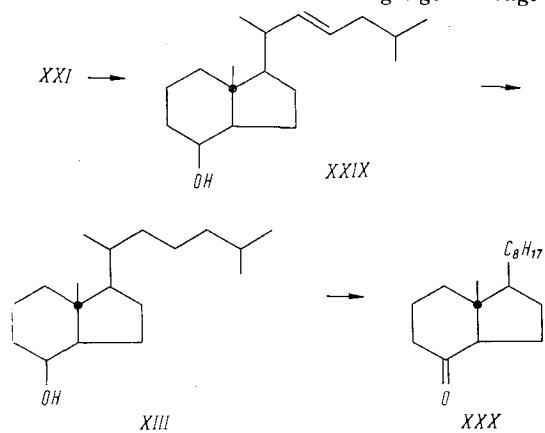
Wenn man den trans-Aldehyd XXIII entsprechend katalytisch hydriert, gelangt man folgerichtig zu dem Produkt mit unnatürlicher sterischer Anordnung am C-Atom 20. Natürlich könnten wir den trans-Aldehyd vorher zum cis-Aldehyd isomerisieren und dann wie eben verfahren. Das wäre aber nicht reizvoll. Wir hatten uns vorgenommen, den ungesättigten trans-Aldehyd (XXIII) direkt in den gesättigten normal-Aldehyd (XXI) umzuwandeln. Das gelingt, wenn man Lithium in flüssigem Ammoniak in 1,4-Stellung addiert und das gebildete Lithium-enolat (XXVIII) vorsichtig hydrolysiert. Dabei erhält man in der Tat den gesättigten normal-Aldehyd (XXI), identisch mit dem Abbau-Präparat. Es ist verständlich, daß daneben auch der iso-Aldehyd (XXII) entsteht, der sich jedoch, wie wir schon wissen, zum normal-Aldehyd isomerisieren läßt. Wir können heute den wichtigen normal-Aldehyd (XXI) auf 4 Wegen erhalten: aus dem cis-Aldehyd (XXIV) direkt katalytisch, aus dem trans-Aldehyd (XXIII) über den cis-Aldehyd, aus dem trans-Aldehyd direkt durch 1,4-Reduktion und schließlich aus dem iso-Aldehyd (XXII) durch Isomerisierung.



Die nächsten Reaktionen sind einfach. Der eben gewonnene Aldehyd (XXI) wird einer *Wittig*-Reaktion unterworfen, und zwar hier mit dem Ylen aus iso-Amylbromid. Wir haben jetzt die C_8 -Seitenkette mit einer disekundären Doppelbindung (XXIX), deren Hydrierung keine sterischen Probleme aufwirft. Das Hydrierungsprodukt ist identisch mit dem Abbau-Alkohol (XIII) aus Vitamin D_3 .

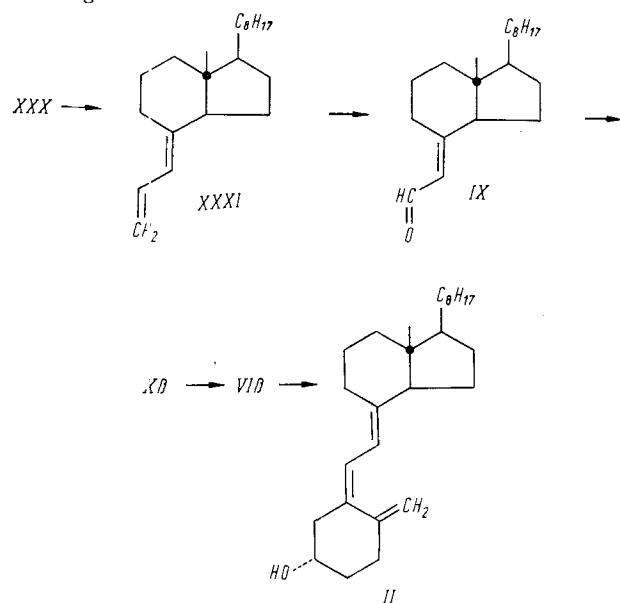
Brücken-C-Atome

Jetzt fehlen noch die beiden Brücken-C-Atome 6 und 7. Hier benötigen wir als Ansatzpunkt eine Ketogruppe. Diese muß unter milden und neutralen Bedingungen erzeugt wer-



den, also wieder mit Pyridinchromat nach *Sarett*. Unter anderen, auch milden alkalischen oder sauren Bedingungen geht das instabile trans-Hydrindan-keton (XXX) irreversibel in das stabilere cis-Keton über, das nicht mehr verwendet werden kann.

Glücklicherweise haben sich die Bedingungen der *Wittig*-Reaktion als hinreichend neutral erwiesen. Wir wenden jetzt diese Reaktion zum dritten Mal an, und verwenden das Ylen aus Allylbromid, womit wieder ein C-Atom zuviel eingeführt wird. Bemerkenswerterweise entsteht von den zwei möglichen cis-trans-Isomeren praktisch ausschließlich das gewünschte trans-Butadien-Derivat (XXXI). Die Absprengung des überzähligen Kohlenstoff-Atoms durch einen partiellen Ozon-Abbau geht glatt, und man erhält den uns eingangs bekanntgewordenen Abbau-Aldehyd, nunmehr als Aufbau-Aldehyd. — Die weiteren und letzten Reaktionsstufen haben wir bereits im Rahmen der Partialsynthese kennengelernt:



Kondensation mit p-Hydroxy-cyclohexanon (Xβ), chromatographische Epimeren-Trennung, *Wittig*-Reaktion mit Triphenylphosphin-methylen (VIβ) sowie schließlich Ultraviolet-trans-cis-Isomerisierung, wobei noch zu bemerken ist, daß es sich um ein durch Glas gefiltertes, langwelliges Ultraviolet handeln muß.

Es erscheint angebracht, darauf hinzuweisen, daß ohne die *Wittig*-Reaktion bis heute keine fertige Vitamin-D-Synthese vor uns läge. Vor allem wegen der Methylengruppe, deren Einführung im vorletzten Stadium unseres Syntheseweges unmittelbar das Triensystem ergibt, das so empfindlich ist, daß mildeste Bedingungen notwendig sind. Ich sehe auf Grund unserer Erfahrungen zur Zeit keine weitere Möglichkeit, das Triensystem der Vitamine D auf einem anderen Wege direkt zu erzeugen, mit der einzigen speziellen Ausnahme der Thermo-Isomerisierung des Praecalciferols, das aber noch seiner synthetischen Herstellung harrt.

Man fragt sich vielleicht, warum nicht auch die Beendigung der Synthese des Vitamins D_2 erwähnt wird, wo doch die Seitenkette auch hier nach einer *Wittig*-Reaktion aufgebaut werden könnte und nur eine Methylverzweigung zu berücksichtigen wäre. Diese unscheinbare Verzweigung bringt aber Komplikationen mit sich, die wir bisher noch nicht überwinden konnten. Der erforderliche stark verzweigte C_6 -Alkohol verhält sich wie Neopentylalkohol, so daß die Bereitung des entsprechenden primären Bromides bisher noch nicht möglich war.

Schluß

In 34 Jahren Vitamin-D-Forschung wurden vor allem durch Windaus und seine Schule viele und entscheidende Fortschritte errungen und in den letzten 10 Jahren auf diesem Fundament weitere Erkenntnisse erarbeitet. Aber noch immer gibt es offene Fragen und lockende Ziele, z. B. der Aufbau des wesentlich anderen Trien-Chromophors des Praecalciferols bzw. des Tachysterins. Andererseits haben französische Forscher in den letzten Jahren die Existenz

eines neuen, in der pflanzlichen und tierischen Welt weit verbreiteten antirachitischen Faktors behauptet. Wenngleich eine Bestätigung dieser Angaben noch aussteht, bzw. unsere eigenen Nachprüfungen von der rein chemischen Seite her negativ verlaufen sind, so müssen die Angaben der französischen Autoren Raoul und Baron im Hinblick auf ihre Bedeutung im Bereich der antirachitischen Vitamine doch weiter geprüft werden.

Ein eingegangen am 25. Juli 1960

[A 64]

3.6-Didesoxy-hexosen - Chemie und Biologie

Von Prof. Dr. O. WESTPHAL und Dr. O. LÜDERITZ

Wander-Forschungsinstitut, Freiburg/Brsg.

Professor Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstage gewidmet

In den letzten Jahren wurde, hauptsächlich bei Bakterien, eine neue Klasse von Desoxyzuckern aufgefunden und — gemeinsam mit den Arbeitskreisen von A. M. Staub und E. Lederer — als 3.6-Didesoxyhexosen aufgeklärt. Von den theoretisch möglichen acht Stereoisomeren sind bislang wenigstens fünf natürliche Vertreter, darunter zwei Paare von optischen Antipoden, bekannt. Ihre Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese sowie Nachweisverfahren werden beschrieben. In Zusammenarbeit mit F. Kauffmann wurden umfangreiche Zuckerbaustein-Analysen von Polysacchariden (O-Antigenen) bei Salmonellen u. a. durchgeführt; 3.6-Didesoxy-hexosen treten häufig auf und sind charakteristisch für bestimmte Serogruppen. Als Bausteine spezifischer Polysaccharide in der bakteriellen Zellwand besitzen die jeweils terminal gebundenen 3.6-Didesoxy-hexosen vielfach immunologische Funktion als determinante (spezifitäts-bestimmende) Endgruppen (mit A. M. Staub und R. Tinelli). Dies wurde u. a. durch Darstellung eines künstlichen Antigens mit Colitose (3-Desoxy-L-fucose) als determinanter Gruppe demonstriert. Die Immunisierung geeigneter Tiere führte nicht nur zu Antikörpern gegen Colitose, sondern auch gegen einige pathogene Bakterien, welche colitose-haltige Zellwand-Polysaccharide bilden (E. coli O 111 u. a.). Einige biochemische und genetische Aspekte im Zusammenhang mit 3.6-didesoxyhexose-haltigen bakteriellen Zellwand-Polysacchariden werden erörtert und diskutiert.

Einleitung

Bei der Baustein-Analyse der Polysaccharide (Lipopolysaccharide^{1,2}) gram-negativer Bakterien, insbesondere von Enterobacteriaceen, wurde in den letzten Jahren eine bislang unbekannte Klasse von Desoxyzuckern entdeckt. 1952 beschrieben A. M. Staub³ und O. Westphal⁴ das Vorkommen chromatographisch rasch wandernder Aldosen in Hydrolysaten der somatischen Polysaccharid-Antigene (O-Antigene^{1,2}) von Typhus- und anderen *Salmonella*-Bakterien. Westphal, Lüderitz und Mitarbeiter⁵ konnten 1953 zwei derartige Zucker — Abequose und Tyvelose — isolieren und mit speziell entwickelten Sulfonylhodiazid-Reagentien⁶ in kristallisierte Derivate verwandeln. Die Analyse zeigte, daß es sich um stereoisomere Didesoxy-aldohexosen (Desoxy-methylpentosen) der Formel C₆H₁₂O₄ handelt⁵. 1957 beschrieben E. Lederer und Mitarbeiter⁷ eine Didesoxy-hexose als Baustein der Zellmembran von Ascariden-Eiern — Ascarylose —, welche sich chromatographisch und chemisch genau wie Tyvelose verhielt.

Die Struktur der neuen Zucker wurde gemeinsam mit den Arbeitskreisen von E. Lederer und A. M. Staub ermittelt⁸. Es ergab sich, daß die neuen Zucker 3.6-Didesoxy-aldo-

hexosen⁸⁻¹⁰) und daß Tyvelose und Ascarylose optische Antipoden sind¹⁰. — 1958 wurden noch zwei weitere isomere 3.6-Didesoxy-hexosen entdeckt: Paratose¹¹) als Baustein des spezifischen Polysaccharids von *Paratyphus A*-Bakterien und Colitose¹²) im Polysaccharid-Antigen eines *Enteritis*-Erregers, *Escherichia coli* O 111. Abequose und Colitose erwiesen sich wiederum als optische Antipoden^{10,12}. Kürzlich hat D. A. L. Davies¹³) Ascarylose im Polysaccharid-Antigen von *Pasteurella pseudotuberculosis* Typ V gefunden.

3.6-Didesoxy-hexosen mit ihren drei Asymmetrie-Zentren im Molekül können theoretisch acht Stereoisomere (vier Paare von Antipoden) bilden; von diesen sind in den letzten Jahren wenigstens fünf Vertreter in Bakterien aufgefunden worden (Tabelle 1 s. S. 882).

Die stereochemische Zuordnung aller bislang aufgefundenen 3.6-Didesoxyhexosen gelang durch Synthese einzelner Vertreter und deren Vergleich mit den natürlichen Desoxyzuckern. Abequose¹⁴), Paratose^{15,16}) und Tyve-

¹⁾ I. Fromme, K. Himmelsbach, O. Lüderitz u. O. Westphal, Angew. Chem. 69, 643 [1957].

²⁾ O. Westphal, Ann. Inst. Pasteur 98, 789 [1960].

³⁾ G. Poni u. A. M. Staub, Bull. Soc. chim. biol. [Paris] 34, 1132 [1952].

⁴⁾ O. Westphal, Angew. Chem. 64, 314 [1952].

⁵⁾ O. Westphal, O. Lüderitz, I. Fromme u. N. Joseph, Angew. Chem. 65, 555 [1953].

⁶⁾ O. Westphal, H. Feier, O. Lüderitz u. I. Fromme, Biochem. Z. 326, 139 [1954].

⁷⁾ C. Fouquey, J. Polonsky u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. biol. [Paris] 39, 101 [1957].

⁸⁾ C. Fouquey, E. Lederer, O. Lüderitz, J. Polonsky, A. M. Staub, S. Stirm, R. Tinelli u. O. Westphal, C. r. hebdo. Séances Acad. Sci. Paris 246, 2417 [1958].

⁹⁾ I. Fromme, K. Himmelsbach, O. Lüderitz u. O. Westphal, Angew. Chem. 69, 643 [1957].

¹⁰⁾ C. Fouquey, J. Polonsky u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. biol. [Paris] 40, 315 [1958].

¹¹⁾ D. A. L. Davies, I. Fromme, O. Lüderitz, A. M. Staub u. O. Westphal, Nature [London] 181, 822 [1958].

¹²⁾ O. Lüderitz, A. M. Staub, S. Stirm u. O. Westphal, Biochem. Z. 330, 193 [1958].

¹³⁾ A. P. Mac Lennan u. D. A. L. Davies, Aldoheptoses and other novel sugars produced by bacteria. Colloque internat. sur la Biochimie des Glycides Paris (18.-21. 7. 1960). Bull. Soc. chim. France, im Druck.

¹⁴⁾ O. Westphal u. S. Stirm, Liebigs Ann. Chem. 620, 8 [1959].

¹⁵⁾ C. Fouquey, J. Polonsky, E. Lederer, O. Westphal u. O. Lüderitz, Nature [London] 182, 944 [1958].

¹⁶⁾ C. Fouquey, J. Polonsky u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. France 1959, 803.