

rotation curve and this is an interesting example of a discovery of D-amino acid from vegetable world.

Detailed report of this work will be published in the near future.

We express our deep gratitude to Prof. T. Tanaka of the University of Kagoshima for advices on seaweeds and to Prof. M. Ishidate of the University of Tokyo for unfailing guidance and encouragement throughout the course of this work. We are also grateful to Shiraishi Pharmaceutical Company and Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd., for giving us assistance and the use of facilities.

Pharmaceutical Faculty
University of Osaka
Hotarugaike, Toyonaka,
Osaka-fu

Tsunematsu Takemoto (竹本常松)
Koji Daigo (醍醐皓二)

June 28, 1958.

UDC 547.92.02

Über die Konfiguration am Kohlenstoffatom-22 des natürlichen 22-Hydroxycholesterins

Vor kurzem hat Hayatsu,¹⁾ einer von uns, die Herstellung des 22-Hydroxycholesterins beschrieben, welches neben Carotinoidfarbstoffen aus einer Lilienart *Narthecium ossifraga* HUDS. gewonnen wurde.²⁾ Wir berichten hier über die Versuche zur Konfigurationsaufklärung des Kohlenstoffatoms 22 dieses Sterins.

Die durch NaBH₄-Reduktion aus 22-Oxocholesteryl-acetat (I) gewonnenen isomeren 22-Ole wurden nach Hayatsu sofort in 3,22-O-Dibenzoate verwandelt und der chromatographischen Trennung unterworfen; einer von zwei erhaltenen Dibenzoate erwies sich als identisch mit einem von Stabursvik isolierten Stoff. In vorliegender Arbeit haben wir zwei isomere 22-Ole, A und B, in reiner Form als Kristallisat erhalten: Isomere-A (IIa), Schmp. 185~186°, $[\alpha]_D -39.0^\circ$ (Diacetat, Schmp. 102~103°, $[\alpha]_D -37.1^\circ$; Dibenzoat, Schmp. 254~256°, $[\alpha]_D -9.6^\circ$); Isomere-B (IIb), Schmp. 180~182°, $[\alpha]_D -52.0^\circ$ (Diacetat, Schmp. 145~146°, $[\alpha]_D -51.5^\circ$; Dibenzoat, Schmp. 169~172°, $[\alpha]_D -19.6^\circ$). Dieses Isomere-A erwies sich nach Schmp., Mischprobe, Drehung und I.R.Spektrum als identisch mit natürlichen Stoff.

Zur Konfigurationsbestimmung des asymmetrischen Kohlenstoffs 22 von A bzw. B eignen sich die asymmetrische Synthese nach Prelog,³⁾ da sich die drei Reste an C-22 des 22-Ols durch ihre Grösse stark unterscheiden. Wir haben deshalb 3 β -O-Methyläther, (IIIa) und (IIIb), hergestellt und sie in ihren Phenylglyoxylsäureester übergeführt. Diese letzteren wurden unter gleichen Bedingungen mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt und die entstandenen Atrolactinsäure-ester alkalisch vollständig verseift. Hierbei gab das (IIIa) eine rechtsdrehende Atrolactinsäure (vgl. Tabelle I).

TABELLE I.

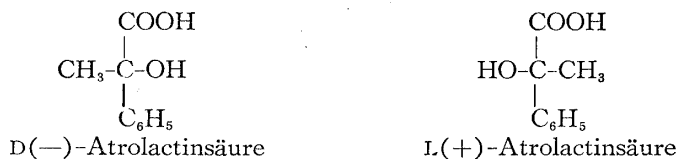
Alkohol	Atrolactinsäure ^{a)}		
	Ausbeute (%)	$[\alpha]_D$ ^{b)}	p (%) ^{c)}
(IIIa)	70	+ 7.0°	18
(VIa)	45	+ 2.9°	7.7
(IIIb)	52	-12.6°	33.4
(VIb)	48	- 3.8°	10
4,4-Dimethylcholesterin	62	+ 9.4°	25

1) R. Hayatsu: Dieses Bulletin, **5**, 452(1957).

2) A. Stabursvik: Acta Chem. Scand., **7**, 1220(1953).

3) V. Prelog: Helv. Chim. Acta, **36**, 308(1953).

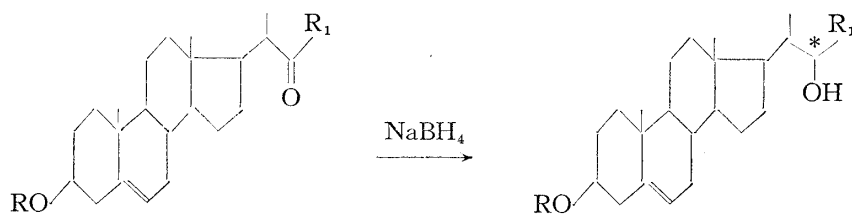
a) Die Konfiguration dieser Säure kann im folgenden bezeichnet werden, bezogen auf D(+)-glyceraldehyd als Standard.



b) Das Drehungsvermögen wurde in CHCl_3 bestimmt.

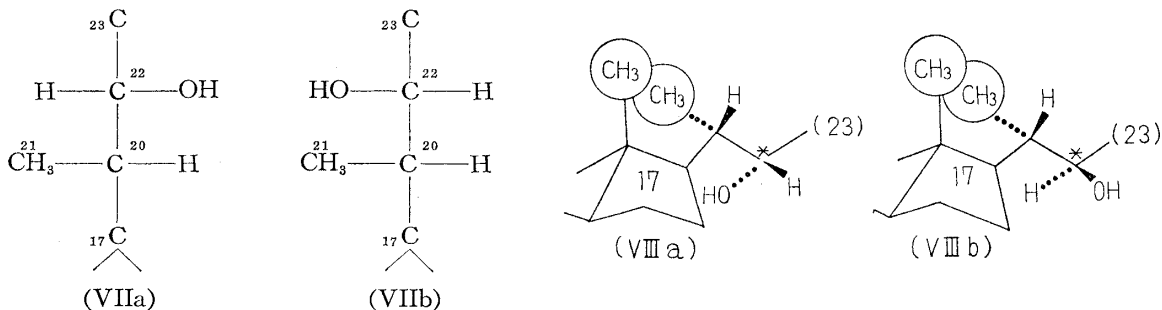
c) In proz. ausgedrückter Überschuss des einen Antipoden der Atrolactinsäure (optische Ausbeute): Reine Atrolactinsäure zeigt $[\alpha]_D \pm 37.7^\circ (\text{EtOH})$.

d) Es wurde als ein Standard bei diesen Versuchen benutzt, da die absolute Konfiguration an C-3 dieses Alkohols eindeutig festgestellt worden war (G. W. Dauben, J. F. Dickel, O. Jeger, V. Prelog: *Helv. Chim. Acta*, **36**, 325 (1953); K. Brenneisen, C. Tamm, T. Reichstein: *Ibid.*, **39**, 1233 (1956)).



	Diastereomere	Schmp. (°C)
(I) R: CH_3CO R ₁ : <i>iso</i> - C_5H_{11}	(IIa) R: H, R ₁ : <i>iso</i> - C_5H_{11}	186
	(IIIa) R: CH_3 , R ₁ : <i>iso</i> - C_5H_{11}	111
(IV) R: CH_3CO R ₁ : C_6H_5	(Va) R: H, R ₁ : C_6H_5	205
	(VIa) R: CH_3 , R ₁ : C_6H_5	142
	(IIb) R: H, R ₁ : <i>iso</i> - C_5H_{11}	182
	(IIIb) R: CH_3 , R ₁ : <i>iso</i> - C_5H_{11}	80
	(Vb) R: H, R ₁ : C_6H_5	243
	(VIb) R: CH_3 , R ₁ : C_6H_5	165

Es wird daraus für das (IIIa) die Teilkonfiguration (VIIa) und für das (IIIb) die Teilkonfiguration (VIIb) folgern. Da die Konfiguration an C-20 des Sterins von Jeger und Mitarbeitern⁴⁾ eindeutig festgestellt worden ist, stellt die Verknüpfung zwischen C-22 und C-20 bei der Verbindung (VIIa) eine *threo*-Form und bei der Verbindung (VIIb) eine *erythro*-Form dar.



Natürliches 22-Hydroxycholesterin (IIa) kann somit als 3 β ,22 α -Dihydroxy-5-cholesten und sein 22-Epimer (IIb) als 3 β ,22 β -Dihydroxy-5-cholesten bezeichnet werden.

Durch Behandlung mit POCl_3 -Pyridin wurden beide diastereomeren 22-Ole, (IIa) und (IIb), unter Wasserabspaltung in das gleiche 3 β -Chloro-5,20(22)-cholestadien (IX) übergeführt.

4) B. Riniker, D. Arigoni, O. Jeger: *Helv. Chim. Acta*, **37**, 546 (1954).

Beide 22-Ole unterschieden sich aber in der Reaktion mit PCl_5 -Äther, wobei aus (IIa) die oben genannten Verbindung (IX) und aus (IIb) das 3 β ,22 ξ -Dichloro-5-cholesten erhalten wurde; also die Wasserabspaltung erfolgte glatter bei (IIa). Über diese stereospezifische Reaktion kann noch nichts Genaues ausgesagt werden, wahrscheinlich aber besitzt das (IIa) bzw. (IIb) vorzüglich die Teilkonstellation (VIIIa) bzw. (VIIIb); die *trans*-Elimination kann sich nur in der Konstellation (VIIIa) glatt vollziehen.

Ein ganz analoges Resultat wurde mit dem Isomeren-Paar von 3 β ,22 β -Dihydroxy-22-phenyl-5-bisnorcholen (Va, Vb) erhalten. Diese diastereomeren Alkohole wurden aus 3 β -Acetoxy-22-oxo-22-phenyl-5-bisnorcholen (IV) durch NaBH_4 -Reduktion hergestellt: Isomere-A (Va), Schmp. 203~205°, $[\alpha]_D +0.4^\circ$; Isomere-B, Schmp. 242~243°, $[\alpha]_D -27.7^\circ$. Die analogen asymmetrischen Synthesen wurden weiter mit 3-O-Methyläther (VIa, VIb) durchgeführt. Das (VIa) gab dadurch eine rechtsdrehende und das (VIb) eine linksdrehende Atrolactinsäure (vgl. Tabelle I), obwohl die optischen Ausbeute nicht so gut wie bei (IIIa) bzw. (IIIb) war. Aus diesem Resultat kann man schliessen, dass (VIa) bzw. (VIb) die Teilkonfiguration (VIIa) bzw. (VIIb) besitzt; man kann somit (Va) bzw. (Vb) mit 3 β ,22 α - bzw. 3 β ,22 β -Dihydroxy-22-phenyl-5-bisnorcholen nennen.

Bei der Behandlung mit PCl_5 -Äther verwandelt sich das (Va) unter Wasserabspaltung in 3 β -Chloro-22-phenyl-5,20(22)-bisnorcholadien, hingegen liefert das (Vb) bei analoger Reaktion nur das 3,22-Dichlorid. Dieses chemische Verhalten unterstützt also auch die Teilkonstellation (VIIIa) bzw. (VIIIb).

*Institut für angewandte Mikrobiologie
Universität Tokyo.
Yayoicho, Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo*

Kyosuke Tsuda (津田恭介)

*Takamine Institut der Sankyo A.G.
Nishishinagawa, Shinagawa-ku,
Tokyo.*

Ryoichi Hayatsu (早津了一)

30. August, 1958