

## 65. Über Steroide und Sexualhormone

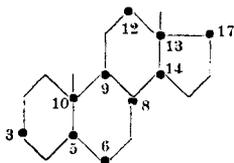
(42. Mitteilung)<sup>1)</sup>

### Zur Stereochemie epimerer steroider Alkohole mit einem Hydroxyl in den Stellungen 3 oder 17

von L. Ruzicka, M. Furter und M. W. Goldberg.

(31. III. 38.)

Im Laufe der letzten Jahre ist eine grössere Anzahl von epimeren steroiden Alkoholen mit einem Hydroxyl in den Stellungen 3 oder 17 bekannt geworden, und wir versuchten, den einzelnen Isomeren eine bestimmte Konfiguration in bezug auf das nächste Asymmetriezentrum zuzuordnen<sup>2)3)</sup>. Ein solches Bemühen ist nicht nur aus rein theoretischen Gründen angebracht, sondern auch wegen der grossen Bedeutung der sterischen Lage der Hydroxylgruppen für die physiologische Wirkung von Steroiden<sup>4)</sup>. Zur besseren Übersicht haben wir in der folgenden Formel des Ringsystems der Steroide die einzelnen bei unseren Erörterungen zu berücksichtigenden Stellungen besonders bezeichnet. Alle bisher in der Natur aufgefundenen und die aus den Naturverbindungen durch chemische Umwandlungen hergestellten steroiden Verbindungen leiten sich von einem der beiden epimeren Ringsysteme ab: 1) Cholestan-(Androstan-, Allo-cholan-, Allo-pregnan-)typus, oder 2) Koprostan-(Cholan-, Allo-cholestan-, Pregnan-)typus, die sich voneinander nur durch die räumliche Stellung des H-Atoms in der Stellung 5 unterscheiden. Beim Cholestantypus liegt dasselbe in trans-Stellung zum Methyl in der Stellung 10, und beim Koprostantypus in cis-Stellung<sup>5)</sup>.



Wir haben demjenigen Isomeren eines Epimerenpaares mit einem Substituenten in der Stellung 3 die Bezeichnung trans gegeben, für welches trans-Stellung des Substituenten zum Wasserstoffatom in 5 angenommen wurde, und das andere Epimere als die cis-Verbin-

<sup>1)</sup> 41. Mitt. Helv. **21**, 371 (1938).

<sup>2)</sup> Helv. **17**, 1395, 1407 (1934); **18**, 61 (1935).

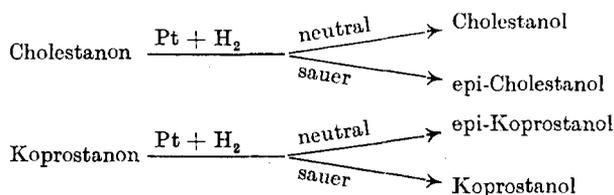
<sup>3)</sup> Helv. **19**, 99, 842 (1936); **20**, 1557 (1937).

<sup>4)</sup> Vgl. die grundlegenden Beobachtungen in Helv. **17**, 1395 (1934).

<sup>5)</sup> Vgl. dazu Helv. **16**, 327 (1933), wo auch die ältere Literatur angegeben ist.

ung bezeichnet<sup>1)</sup>. Ebenso wurde bei einem Epimerenpaare mit einem Substituenten in der Stellung 17 dasjenige als trans bezeichnet, bei welchem der Substituent trans-ständig zum Methyl in 13 steht<sup>2)</sup>.

Die Grundlagen solcher Konfigurationszuteilungen sind aber keineswegs völlig sichergestellt, so dass wir hier zunächst kurz darauf eingehen müssen. Die Entscheidung über die sterische Lage des Hydroxyls bei den Epimerenpaaren in 3 wurde nach der bekannten *Auwers-Skita'schen* Regel gefällt, wonach sich bei der Hydrierung das cis-Isomere in saurer Lösung bildet, während das trans-Isomere in neutraler oder alkalischer Lösung entsteht. Bei der katalytischen Hydrierung von Cholestanon und Koprostanon wurden folgende Ergebnisse erzielt:



Da bei Koprostanon die Substituenten an den benachbarten Asymmetriezentren 5 und 10 in cis-Stellung zueinander stehen, so folgt nach der *Auwers-Skita'schen* Regel für Koprostanol cis-Stellung des Hydroxyls zu diesen Substituenten und für epi-Koprostanol trans-Stellung. Da bei Koprostanol und Cholestanol das Hydroxyl die gleiche Lage zum Methyl in 10 aufweisen muss, so würde für Cholestanol trans-Stellung des Hydroxyls zum Wasserstoff in 5 und für epi-Cholestanol cis-Stellung folgen. Diese Argumentierung setzt voraus, dass man als Substituenten in 5 und 10 das Methyl und den Wasserstoff betrachtet; würde man dagegen die Kohlenstoffatome 6 und 9 als „massgebende Substituenten“ bezeichnen<sup>3)</sup>, so käme man zur umgekehrten Zuordnung der Konfiguration des Hydroxyls in 3. Da ferner bei der *Auwers-Skita'schen* Regel Ausnahmen vorkommen, so muss die Sicherheit solcher Konfigurationszuteilungen ungewiss bleiben<sup>4)</sup>.

Ein anderes Prinzip, das für Konfigurationsbestimmungen von Epimeren herangezogen werden kann, ist die Reaktionsfähigkeit. Nach *Vavon* zeigen die auf Grund der *Auwers-Skita'schen* Regel als cis-Derivate zu bezeichnenden Epimeren infolge sterischer Hinderung die geringere Reaktionsfähigkeit (z. B. langsamere Verseifung und

<sup>1)</sup> Helv. 17, 1395, 1407 (1934); 18, 61 (1935).

<sup>2)</sup> Helv. 19, 99, 842 (1936); 20, 1557 (1937).

<sup>3)</sup> Wie z. B. *Vavon* und *Jakubowicz*, Bl. [4] 53, 581 (1933), vgl. auch Anm. 1 in Helv. 18, 62 (1935).

<sup>4)</sup> *Hückel, Havekoss, Kumetat, Ullmann, und Doll*, A. 533, 128 (1937).

langsamere Bildung der Ester). Auch diese Regelmässigkeit ist nicht ohne Ausnahmen, wie kürzlich besonders von *Hückel* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> festgestellt worden ist.

Die Konfigurationszuteilung wird einen höheren Grad von Sicherheit aufweisen, wenn man nach der *Auwers-Skita*'schen und der *Vavon*'schen Regel zum gleichen Ergebnis kommt. Man hat sich daher bemüht, bei steroiden Epimerenpaaren Erfahrungen über die Unterschiede der Reaktionsfähigkeit zu sammeln. *Vavon* und *Jakubowicz*<sup>2)</sup> haben bei der quantitativen Verfolgung der Veresterung und Verseifung von Cholestanol und epi-Cholestanol folgende Beobachtungen gemacht:

Reaktionsart	Cholestanol	epi-Cholestanol
Veresterung mit Acetanhydrid .	nach 24 Stunden: 62%	nach 24 Stunden: 66%
Veresterung mit Eisessig-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	„ 24 Stunden: 80%	„ 24 Stunden: 72%
Alkal. Verseifung des Benzoats .	k = 14,8	k = 6,2
Alkal. Verseifung des Isovalerianats . . . . .	k = 7,2	k = 4,2

Der von *Vavon* beobachtete Unterschied in der Leichtigkeit der Veresterung zwischen den beiden Epimeren ist sehr gering und daher nicht geeignet für eine Schlussfolgerung<sup>3)</sup>. Die Geschwindigkeitskonstanten bei der Verseifung sprechen dagegen eindeutig für die grössere Reaktionsfähigkeit des Cholestanols. Damit im Einklang stehen unsere Erfahrungen bei der präparativen Veresterung und Verseifung von epimeren Androstanderivaten<sup>4)</sup>. Beispielsweise sei erwähnt, dass sich bei der partiellen Verseifung des Di-acetats des Androstan-3-cis,17-trans-diols nur das 3-Mono-acetat isolieren liess, während die partielle Verseifung des Di-acetats des Androstan-3-trans,17-trans-diols glatt zum 17-Mono-acetat führte.

In gutem Einklang mit dem von uns angenommenen räumlichen Bau des Ringes A von Cholestanol (vgl. Formel I, Seite 502) steht die Überführung von Cholesterin in eine Lactoncarbonsäure<sup>5)</sup>, deren Entstehung für die cis-Stellung des Hydroxyls in 3 und des Kohlenstoffs 6 spricht<sup>6)</sup>.

<sup>1)</sup> *Hückel, Havekoss, Kumetat, Ullmann und Doll*, A. 533, 128 (1937).

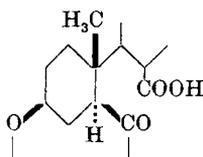
<sup>2)</sup> *Bl. [4] 53*, 581 (1933).

<sup>3)</sup> Die genauere Untersuchung der bei der Veresterung herrschenden Verhältnisse ist von uns in Angriff genommen worden.

<sup>4)</sup> *Helv. 19*, 99 (1936), *20*, 1557 (1937).

<sup>5)</sup> Vgl. *Windaus und Stein*, B. 36, 3752 (1903), sowie *Lettré*, B. 68, 766 (1935).

<sup>6)</sup> Vgl. dazu die eingehenderen Ausführungen von *Miescher und Fischer*, *Helv. 21*, 352 (1938).



Von den steroiden Epimeren mit einem Hydroxyl in 17 ist das eine bei allen bisher untersuchten Hydrierungsarten der 17-Ketoverbindungen das bevorzugte gewesen, während das andere nur in sehr geringer Ausbeute erhalten werden konnte<sup>1)</sup>. Bei dem in guter Ausbeute entstehenden Epimeren wurde auf Grund der relativ leichter verlaufenden, bisher nur für präparative Zwecke untersuchten Verseifung trans-Stellung des Hydroxyls zum Methyl in 13 angenommen, und beim schwer zugänglichen Epimeren entsprechende cis-Stellung.

#### Über den quantitativen Verlauf der Verseifung von Estern epimerer steroider Alkohole des Cholestan- und Koprostantypus.

Um weiteres Licht in den erörterten Fragenkomplex zu werfen, schienen uns ausgedehntere Versuche quantitativer Art wünschenswert zu sein. Wir berichten in dieser Abhandlung über unsere Erfahrungen bei der quantitativen Verfolgung der Verseifung von Estern epimerer steroider Alkohole (Formeln I—X), die in folgende 5 Gruppen eingeteilt werden können: A: Cholestanol, B: Koprostanol, C<sub>1</sub>: Dihydro-testosteron, C<sub>2</sub>: Testosteron, D: Cholesterin. Die Unterteilung der Gruppe C in C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub> hat nur formale Gründe, da kaum ein nennenswerter Einfluss der im Ring A gelegenen Doppelbindung auf die Reaktionsfähigkeit der Estergruppe in der Stellung 17 zu erwarten ist. Von den 10 gewählten Alkoholen wurde jeweils die Verseifung des Acetats und in 4 Fällen auch die des Benzoats untersucht. In den Formeln I—X wurde die von uns abgeleitete räumliche Lagerung des Hydroxyls deutlich hervorgehoben.

Die für die Verseifungen benützten Präparate wurden nach den Angaben der Literatur bereitet und zur Kontrolle analysiert. Noch nicht beschrieben ist lediglich das Benzoat des epi-Cholestanols, das im hiesigen Laboratorium von W. Bosshard hergestellt worden ist. 7 g epi-Cholestanol (Smp. 185—186°, korr.) wurden in 25 cm<sup>3</sup> Pyridin in der Wärme gelöst und 3 g Benzoylchlorid zugefügt. Nach 1-stündigem Erwärmen am kochenden Wasserbade liess man erkalten, goss in Wasser, nahm das abgeschiedene Produkt in Äther auf, wusch die ätherische Lösung nacheinander mit Salzsäure, Wasser, Natronlauge und wieder mit Wasser. Das erhaltene Benzoat schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol konstant bei 100—101° (korr.). Zur Analyse wurden die farblosen Nadeln 12 Stunden bei 55° (0,1 mm) getrocknet.

<sup>1)</sup> Ruzicka und Kägi, Helv. 19, 842 (1936); 20, 1557 (1937); Marker, Kamm, Oakwood und Tendick, Am. Soc. 59, 768 (1937).

4,397 mg Subst. gaben 13,36 mg CO<sub>2</sub> und 4,13 mg H<sub>2</sub>O

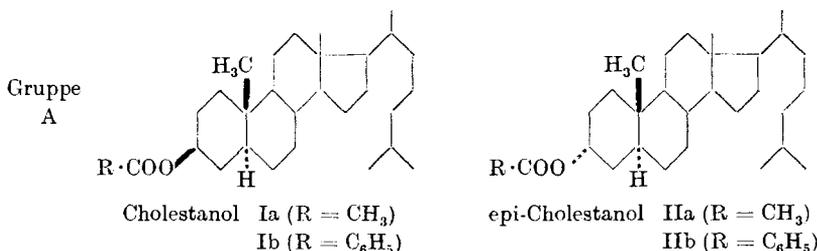
C <sub>34</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 82,85	H 10,64%
	Gef. „ 82,87	„ 10,51%

Es wurde auch versucht, das Benzoat des Dihydro-cis-testosterons herzustellen, wobei aber nur ein öliges Produkt erhalten werden konnte.

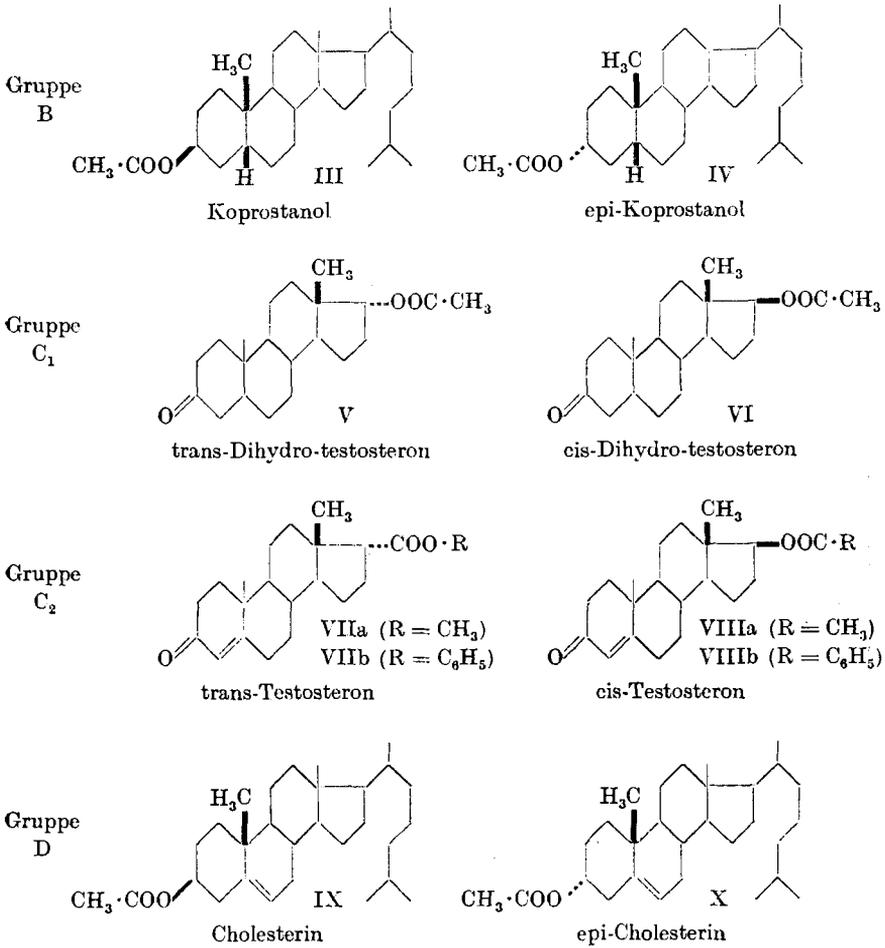
Die Messresultate sind auf den Seiten 503, 504 und 505 in den Tabellen 1—3 zusammengestellt. In diesen Tabellen ist neben der laufenden Versuchsnummer die Bezeichnung der Gruppe (A—D) und die Formelnummer der Substanz (I—X) angegeben. Es wurde von einem Epimerenpaar die Verseifung unter genau gleichen Anfangsbedingungen untersucht, die bei verschiedenen Versuchsserien aber untereinander abwichen. Die 50 Versuche der Tabellen 1—3 bilden 25 solcher Verseifungspaare.

Zu diesem Zwecke wurden möglichst gleiche Gewichtsmengen, die bei einem Epimerenpaar um weniger als 1% voneinander abwichen, in 100 cm<sup>3</sup> fassende Kölbchen in 13,5 cm<sup>3</sup> frisch ausgekochtem, neutralisiertem, absolutem Alkohol gelöst. In jedes Kölbchen wurden nun ungefähr 1,5 cm<sup>3</sup> alkoholische Kalilauge von bestimmter Normalität eingewogen<sup>1)</sup>. Die Normalität der 1,5 cm<sup>3</sup> betrug bei den Versuchen 1—6 ungefähr 1/200 und bei 7—50 ungefähr 1/5, 1/10, 1/20 oder 1/30, so dass jeweils die in den Tabellen angegebene Normalität erreicht wurde, die bei der Verseifung eines Epimerenpaares genau gleich war. Bei den ersten 38 Versuchen wurde durch Kochen der alkoholischen Lösung (also bei 81°) verseift. Die Zeitdauer des Kochens, ebenso die des Stehens der Lösung bei Raumtemperatur vor und nach der Verseifung ist in den Tabellen gleichfalls angegeben. Rücktitriert wurde in Gegenwart von  $\alpha$ -Naphthol-phtalein mit 0,01-n. Schwefelsäure bis etwas über den Neutralpunkt; die Lösung wurde dann über freier Flamme aufgeköcht und nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit 0,01-n. Schwefelsäure bis zum Neutralpunkt titriert.

Bei den als „Orientierende Versuche“ bezeichneten Verseifungen der Tabelle 1 war die zugesetzte Menge Alkali theoretisch ungenügend zur vollständigen Verseifung, so dass in diesen Fällen darauf verzichtet wurde, aus der verbrauchten Lauge den prozentualen Anteil verseifter Substanz zu berechnen und daher nur die Prozente verbrauchter Lauge angegeben sind. Es sei aber betont, dass bei den Versuchen 1—6 die zugesetzte Lauge in keinem Falle vollständig verbraucht worden war.



<sup>1)</sup> Vgl. zur Methodik die folgende Abhandlung von *M. Furter*, *Helv.* **21**, 601 (1938).



**Tabelle 1.**  
Orientierende Versuche (bei 81°)  
(in grosser Verdünnung)

Vers. No.	Gruppe	Substanz		n. Lauge	Verseif.-Dauer in Minuten			n. sinkt auf ca.	Verbr.cm <sup>3</sup> 0,01-n. Lauge	Lauge Verbr. in %
		No.	mg		Vor	bei 81°	Nach			
1	A	Ia	11,11	1/2200	0	64	70	1/4400	0,327	48
2	A	IIa	11,01	1/2200	0	64	70	1/2300	0,026	4
3	B	III	10,68	1/2200	0	64	70	unveränd.	0,000	0
4	B	IV	10,78	1/2200	0	64	70	1/2300	0,069	10
5	C	V	11,07	1/2200	0	64	70	1/2300	0,033	5
6	C	VI	10,91	1/2200	0	64	70	unveränd.	0,000	0

**Tabelle 2.**  
Hauptversuche bei 81°  
(in konzentrierterer Lösung)

Vers. No.	Gruppe	Substanz		n. Lauge	Verseif.-Dauer in Minuten			n. sinkt auf	Verbr. cm <sup>3</sup> 0,01-n. Lauge	Verseift % Subst.	Proz. Verhältnis
		No.	mg		Vor	bei 81°	Nach				
7	A	Ia	10,97	1/121	0	60	70	1/151	2,389	90,8	1,93:1
8	A	IIa	11,01	1/121	0	60	70	1/135	1,204	47,1	
9	A	Ia	11,06	1/220	155	60	0	1/315	1,986	77,3	3,23:1
10	A	IIa	10,99	1/220	155	60	0	1/244	0,610	23,9	
11	A	Ia	11,15	1/318	165	65	188	1/568	2,010	77,6	3,08:1
12	A	IIa	11,18	1/318	165	65	188	1/373	0,655	25,2	
13	A	Ib	10,85	1/125	0	60	70	1/137	1,209	53,6	3,65:1
14	A	IIb	11,00	1/125	0	60	70	1/128	0,378	14,7	
15	A	Ib	10,88	1/55	0	60	40	1/58	1,807	79,8	3,20:1
16	A	IIb	11,10	1/55	0	60	40	1/57	0,649	25,0	
17	B	III	10,80	1/121	0	60	70	1/135	1,150	45,8	1:1,81
18	B	IV	10,92	1/121	0	60	70	1/147	2,098	82,7	
19	B	III	11,20	1/220	155	60	0	1/244	0,627	24,1	1:3,56
20	B	IV	11,25	1/220	155	60	0	1/333	2,244	85,8	
21	B	III	11,09	1/318	165	65	188	1/370	0,567	22,0	1:3,65
22	B	IV	11,08	1/318	165	65	188	1/581	2,068	80,4	
23	C <sub>1</sub>	V	11,43	1/93	0	62	232	1/117	3,181	93,0	
24	C <sub>1</sub>	VI	11,53	1/93	0	62	232	1/110	2,442	70,8	1,33:1
25	C <sub>1</sub>	V	11,03	1/220	155	60	0	1/323	2,104	63,8	1,41:1
26	C <sub>1</sub>	VI	11,05	1/220	155	60	0	1/286	1,500	45,4	
27	C <sub>2</sub>	VIIa	10,93	1/93	0	62	232	1/117	3,268	99,4	1,15:1
28	C <sub>2</sub>	VIIIa	11,01	1/93	0	62	232	1/113	2,864	86,4	
29	C <sub>2</sub>	VIIa	11,37	1/320	165	60	188	1/680	2,439	71,3	1,56:1
30	C <sub>2</sub>	VIIIa	11,28	1/320	165	60	188	1/486	1,555	45,8	
31	C <sub>2</sub>	VIIb	11,14	1/93	0	62	300	1/99	0,892	31,6	1,43:1
32	C <sub>2</sub>	VIIIb	11,25	1/93	0	62	300	1/97	0,631	22,1	
33	C <sub>2</sub>	VIIb	11,01	1/55	0	60	40	1/58	1,913	66,8	1,76:1
34	C <sub>2</sub>	VIIIb	11,11	1/55	0	60	40	1/57	1,096	37,9	
35	D	IX	12,70	1/96	15	75	30	1/118	2,819	95,1	1,10:1
36	D	X	12,80	1/96	15	75	30	1/115	2,594	86,8	
37	D	IX	5,502	1/222	0	60	15	1/248	0,719	56,0	1,87:1
38	D	X	5,520	1/222	0	60	15	1/235	0,386	30,0	

Bei den Hauptversuchen (Tabellen 2 und 3) wurde mit einem möglichst grossen Überschusse von Alkali gearbeitet, der aber infolge der ganzen Methodik nicht so hoch gewählt werden konnte, dass der im Laufe der Verseifung eingetretene Verbrauch an Alkali, der bei den einzelnen Epimeren eines Paares verschieden war, ohne Einfluss auf die Konzentrationsänderung und mithin auf die Reaktionskonstante geblieben wäre. Wir haben in den Tabellen die End-

Tabelle 3.  
Hauptversuche bei 16—19°  
(in konzentrierterer Lösung)

Vers. No.	Gruppe	Substanz		n. Lauge	Verseif.- Dauer		n. sinkt auf	Verbr. cm <sup>3</sup> 0,01-n. Lauge	Verseift % Subst.	Proz. Verh. hältnis
		No.	mg		Stund.	Temp.				
39	A	Ia	11,36	1/270	24,5	19°	1/301	0,561	21,3	1,96:1
40	A	IIa	11,36	1/270	24,5	19°	1/284	0,286	10,8	
41	A	Ia	11,07	1/213	73	16°	1/270	1,476	57,4	2,62:1
42	A	IIa	10,83	1/213	73	16°	1/222	0,551	21,9	
43	B	III	10,90	1/270	24,5	19°	1/279	0,180	7,1	1:3,4
44	B	IV	11,18	1/270	24,5	19°	1/306	0,628	24,2	
45	B	III	10,80	1/213	73	16°	1/252	0,755	30,1	1:2,00
46	B	IV	10,84	1/213	73	16°	1/274	1,518	60,3	
47	C <sub>1</sub>	V	11,07	1/270	24,5	19°	1/281	0,243	7,34	3,15:1
48	C <sub>1</sub>	VI	11,21	1/270	24,5	19°	1/272	0,078	2,3	
49	C <sub>2</sub>	VIIa	11,49	1/213	73	16°	1/268	1,422	41,4	2,46:1
50	C <sub>2</sub>	VIIIa	11,47	1/213	73	16°	1/232	0,578	16,8	

konzentration des Alkalis bei jedem Versuche angegeben (in der Kolonne „n. sinkt auf“), und man kann sich so von den oft beobachteten grossen Unterschieden in der Endkonzentration des Alkalis überzeugen. Schon aus diesem Grunde musste auf die Berechnung von Geschwindigkeitskonstanten verzichtet werden, und man begnügte sich mit der Angabe der Prozente verseifter Substanz. Diese Prozentwerte geben daher keine absolut genaue Auskunft über die Geschwindigkeit der Verseifung der verschiedenen Epimeren, sind aber doch für das von uns verfolgte Ziel gut brauchbar. In der letzten Kolonne der Tabellen wurde das Verhältnis der verseiften Prozente Substanz bei jedem unter gleichen Bedingungen untersuchten Epimerenpaar angegeben. Das Verhältnis der wirklichen Geschwindigkeiten der Verseifungen wäre noch grösser, da infolge der stärkeren Abnahme der Konzentration der Lauge bei den leichter verseifbaren Epimeren der prozentuelle Anteil der verseiften Substanz kleiner gefunden wurde als der Verseifungsgeschwindigkeit bei gleichbleibender Konzentration der Lauge entsprechen hätte.

Es wurden zur Kontrolle von dem gleichen Epimerenpaar in der Regel Verseifungen mit zwei verschiedenen Konzentrationen von Alkali durchgeführt (mit Ausnahme von Nr. 47—50), wobei man die erwartete Beobachtung machte, dass das Verhältnis der verseiften Anteile stark abnimmt, wenn eine Verbindung des Epimerenpaares unter den eingehaltenen Bedingungen zu ungefähr 90% oder noch weitergehend verseift worden war. Man wird daher für Ver-

gleichszwecke solche Versuche (wie z. B. 7/8, 27/28 u. a.) ausser Acht lassen müssen.

Tabelle 4.

Übersicht über die Unterschiede bei der Verseifung von epimeren Estern.

Epimeres Esterpaar		Prozentuelles Verhältnis	
		bei 81°	bei 16—19°
A	Cholestanol: epi-Cholestanol	a) <sup>1)</sup> 3,1:1	2,3:1
		b) <sup>1)</sup> 3,4:1	—
B	Koprostanol: epi-Koprostanol	a) 1:3,6	1:2,7
C <sub>1</sub>	17-trans-:17-cis- Dihydro-testosteron	a) 1,4:1	3,1:1
C <sub>2</sub>	17-trans-:17-cis- Testosteron	a) 1,6:1	2,5:1
		b) 1,6:1	—
D	Cholesterin: epi-Cholesterin	a) 1,8:1	—

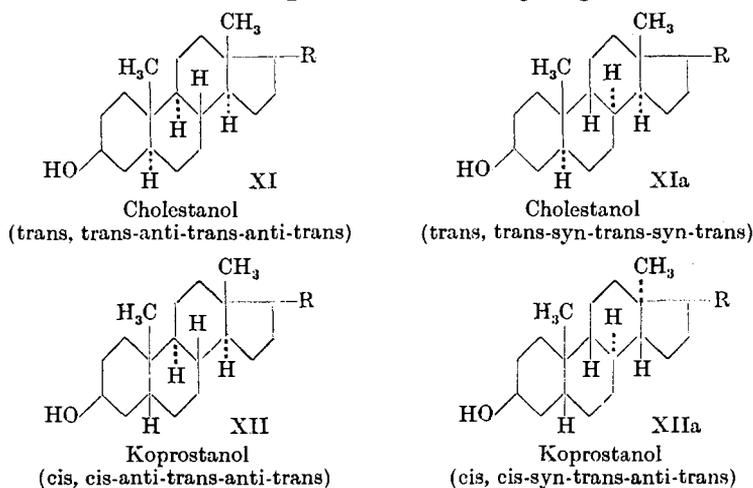
Da es weiter denkbar ist, dass die verschiedenen epimeren Ester in [der Temperaturabhängigkeit ihrer Verseifungsgeschwindigkeit voneinander wesentlich abweichen und somit den geplanten Vergleich stören könnten, so wurde zur Kontrolle bei 4 Paaren noch die Verseifung bei Raumtemperatur (16—19°) untersucht (Versuche Nr. 39 bis 50). Die bei 81° und die bei 16—19° ermittelten Verhältnisse der verseiften Anteile bei einem Epimerenpaar haben wir in der Tabelle 4 zusammengestellt.

*Es ergibt sich daraus die überraschende Feststellung, dass alle von uns als trans-Derivate bezeichneten Epimeren deutlich leichter verseifbar sind als die entsprechenden cis-Epimeren. Zwischen den Acetaten und den Benzoaten eines Epimerenpaares ist kein wesentlicher Unterschied des Verhältnisses bemerkbar. Das Verhältnis ist in der Cholestanol- und in der Koprostanolgruppe zwar umgekehrt, aber die Verhältniszahlen weichen voneinander kaum ab. Zu beachten ist ferner, dass in den Gruppen der 3-Oxyverbindungen (A und B) bei 81° höhere Verhältniszahlen beobachtet werden als bei 16—19°, während in den Gruppen der 17-Oxyverbindungen (C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>) die umgekehrte Beobachtung gemacht wurde. Besonders bemerkenswert erscheint uns schliesslich das Verhältnis der verseiften Anteile zwischen Cholesterin und epi-Cholesterin zu sein, das zwar dem Zahlenwert nach kleiner aber doch gleichsinnig ist wie das bei Cholestanol und epi-Cholestanol. Wir kommen auf diesen Punkt weiter unten nochmals zurück.*

<sup>1)</sup> Mit *a* sind die Verhältnisse bei Acetaten und mit *b* die bei Benzoaten bezeichnet.

### Über den räumlichen Bau des Ringsystems der Steroide.

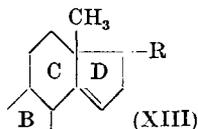
Es drängte sich die Prüfung der Frage auf, ob für die experimentell festgestellte relativ leichtere Verseifung von Estern der von uns mit *trans* bezeichneten Epimeren eine allgemeine Erklärung gegeben werden kann. In unseren ersten, die sterischen Verhältnisse des Ringsystems und Hydroxyls wiedergebenden Formeln des Cholestanols und Koprostanols und von deren *epi*-Derivaten<sup>1)</sup> benützten wir eine bestimmte, aber unbewiesene Art der möglichen Formulierungen der räumlichen Verknüpfung der 4 Ringe untereinander. Als Beispiele mögen die damals angegebenen Formeln des Cholestanols (XI) und Koprostanols (XII) genügen.



Es kann als so gut wie sichergestellt betrachtet werden, dass die Ringe B und C, sowie C und D untereinander *trans*-ständig verknüpft sind<sup>2)</sup>; ungewiss waren nur die relativen gegenseitigen Lagen

<sup>1)</sup> Helv. 17, 1396, 1410 (1934).

<sup>2)</sup> Die *trans*-Stellung der Ringe C/D wurde vor kurzem von D. A. Peak, Nature 140, 280 (1937) angezweifelt, und zwar, wie uns scheinen will ohne hinreichenden Grund. Peak meint, dass die katalytische Hydrierung des  $\beta$ -Ergostenols (XIII) in neutraler oder



essigsaurer Lösung zu Ergostanol für die *cis*-Verknüpfung der Ringe C/D spreche. Dass man aber die *Auwers-Skita*'sche Regel für solche Entscheidungen nicht heranziehen kann, folgt aus der Entstehung von Verbindungen der Cholestan- oder Koprostanreihe bei der Hydrierung von Cholestenderivaten mit einer vom Kohlenstoff 5 nach 4 oder nach 6 liegenden Doppelbindung; es ist dabei regellos der Cholestan- oder Koprostantypus begünstigt. Wir halten daher die ebenso elegante wie plausible Beweisführung für die *trans*-Stellung zwischen C/D von Wieland und Dane, Z. physiol. Ch. 216, 91 (1933) vorläufig für unerschüttert.

der Substituenten an den benachbarten Asymmetriezentren, die zweien verschiedenen Ringverknüpfungsstellen angehören. Man kann unter Benützung eines Vorschlages von *Linstead*<sup>1)</sup> die Verknüpfung der Ringe in XI mit „trans-anti-trans-anti-trans“ und die in XII mit „cis-anti-trans-anti-trans“ bezeichnen. Es wurde schon vor längerer Zeit darauf hingewiesen, dass man auch andere Kombinationen in Betracht zu ziehen hat<sup>2)</sup>, von denen wir hier als willkürliche Beispiele die Formeln XIa (trans-syn-trans-syn-trans) und XIIa (cis-syn-trans-anti-trans) beifügen.

Ein räumlicher Bau, wie er in Formel XI zum Ausdruck kommt, hat etwas Bestechendes für sich, da darin die fortlaufend aufeinanderfolgenden Asymmetriezentren der Ringverknüpfungsstellen (5, 10, 9, 8, 14, 13) eine Zickzacklinie bilden. In einem solchen Modell besitzen die Ringe B und C zwangsläufig Sesselform, und wenn man auch für den Ring A (wenigstens im Krystall) Sesselform annimmt, erscheint das ganze Kohlenstoffgerüst nach allen Richtungen durch zickzackförmig verlaufende Bindungen aufgebaut. Im Kohlenstoffgerüst XIa weisen dagegen die Ringe B und C Wannenform auf; bei XIIa ist B in Wannen- und C in Sesselform.

Wir versuchten nun, durch genaue Untersuchung von Modellen einen Anhaltspunkt darüber zu erhalten, ob irgend eine der eben erörterten (XI—XIIa) oder der anderen noch möglichen sterischen Bauarten des Ringsystems eine Erklärung für die beobachtete Verseifungsleichtigkeit der Ester liefern könnte, und ob sich solche Modelle mit dem von *Bernal*<sup>3)</sup> festgestellten flachen Molekelbau der Steroide in Einklang bringen lassen. Für solche Untersuchungen sind die gewöhnlichen, nur die Valenzrichtungen berücksichtigenden Kohlenstofftetraëder ungenügend. Wir benützten daher die von *H. A. Stuart*<sup>4)</sup> entworfenen Kalottenmodelle, die den Wirkungsradius der Atome zum Ausdruck bringen. In den Figuren 1—9 haben wir solche Modelle des Ringsystems einer Reihe gesättigter und ungesättigter Steroide abgebildet.

Die Kohlenstoffatome und das Sauerstoffatom sind durch schwarze und die Wasserstoffatome durch weisse Kalotten dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden die Methylgruppen in 10 und 13 sowie die Hydroxylgruppe in 3 schraffiert. Die lange Seitenkette wurde weggelassen, da sie für unsere Betrachtungen nicht wesentlich ist. Bei den einzelnen Figuren wurde der Vermerk „OH frei“ oder „OH gehindert“ angebracht, je nachdem das Hydroxyl im Modell frei um seine Bindungsachse drehbar ist oder aber an der Drehbarkeit behindert ist.

Zur Erläuterung von Einzelheiten der 12 Figuren wurden denselben schematische Formeln der Kohlenstoffgerüste beigefügt, in welchen die nach der gleichen Seite der Ebene des Ringsystems gerichteten Substituenten durch einen fetten Punkt (Vorschlag *Linstead*) gekennzeichnet sind. Fig. 1 entspricht ausserdem der Formel XI, und Fig. 3

<sup>1)</sup> Chemistry and Industry, **56**, 510 (1937).

<sup>2)</sup> Helv. **18**, 62 (1935).

<sup>3)</sup> J. D. Bernal und D. Crowfoot, Z. Kryst. [A] **93**, 464—480 (1936).

<sup>4)</sup> Z. physikal. Ch. [B] **27**, 350 (1934).

Tafel I.

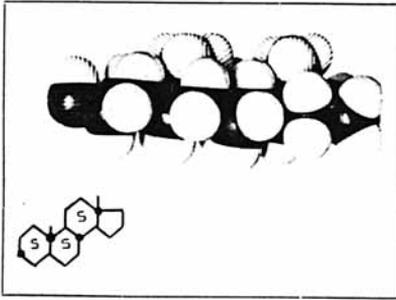


Fig. 1.  
Cholestanol  
(OH frei)

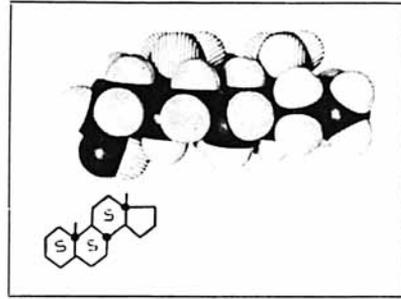


Fig. 2.  
epi-Cholestanol  
(OH gehindert)

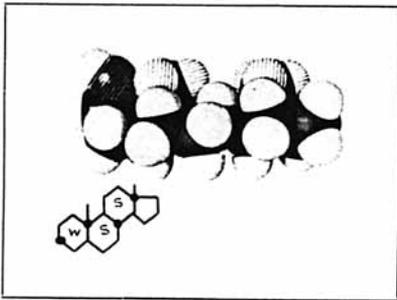


Fig. 1a.  
Cholestanol  
(OH gehindert)

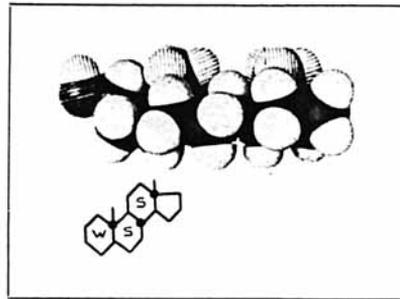


Fig. 2a.  
epi-Cholestanol  
(OH frei)

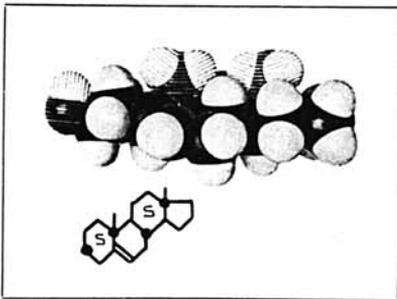


Fig. 5.  
Cholesterin  
(OH frei)

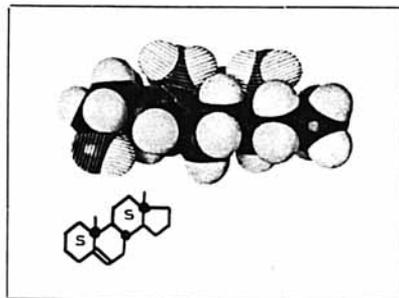


Fig. 6.  
epi-Cholesterin  
(OH gehindert)

Tafel II.

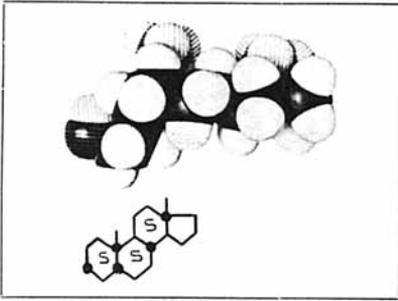


Fig. 3.  
Koprostanol  
(OH gehindert)

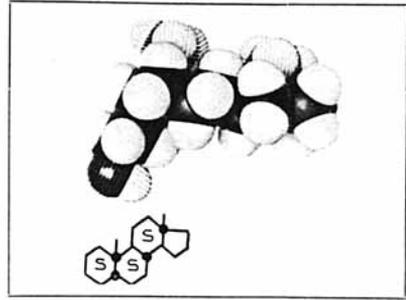


Fig. 4.  
epi-Koprostanol  
(OH frei)

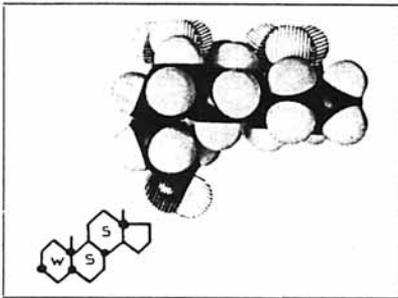


Fig. 3a.  
Koprostanol  
(OH frei)

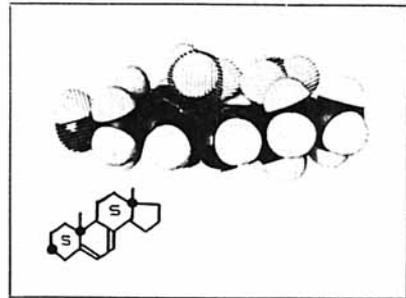


Fig. 7.  
Ergosterin  
(OH frei)

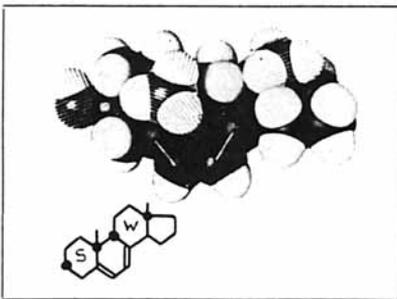


Fig. 8.  
Ergosterin  
(OH frei)

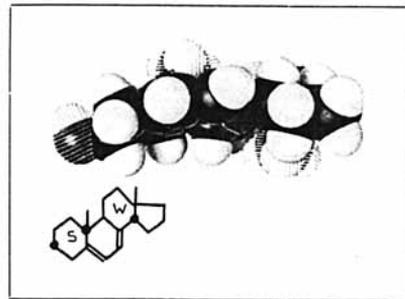


Fig. 9.  
Ergosterin  
(OH frei)

der Formel XII. Ferner ist durch Einfügen der Buchstaben S oder W in die einzelnen Sechsringe angegeben worden, ob sich dieselben im Modell in der Sessel- oder in der Wannenform befinden.

Die Figuren 1—4 repräsentieren Cholestanol, Koprostanol und die beiden Epimeren mit allen Sechsringen in Sesselform und dem Hydroxyl in der von uns abgeleiteten Konfiguration. Aus diesen Modellen ergibt sich die unerwartete Feststellung, dass nur die Hydroxyle im Cholestanol (1) und epi-Koprostanol (4) vollständig frei um die Bindungsachse drehbar sind, während die volle Drehbarkeit der Hydroxyle beim epi-Cholestanol (2) und Koprostanol (3) durch gewisse Wasserstoffatome gehemmt ist; bei Fig. 2 ist es das Wasserstoffatom in der Stellung 5 und bei Fig. 3 ein Wasserstoffatom in der Stellung 4. Bei der Betrachtung der Modelle ergibt sich ausserdem, vielleicht noch deutlicher als man es aus den Abbildungen entnehmen kann, dass die Hydroxyle bei den Fig. 2 und 3 durch die ganze Umgebung der Molekel stärker abgeschirmt sind als bei den Fig. 1 und 2. *Man kommt so zu einem modellmässigen Ausdruck für die beobachtete sterische Behinderung bei der Verseifung der von uns untersuchten Ester von epi-Cholestanol und Koprostanol.* Dieser überraschende und anschauliche Zusammenhang zwischen den räumlichen Verhältnissen der Modelle und der beobachteten Reaktionsfähigkeit kann als Stütze für die grosse Wahrscheinlichkeit unserer sterischen Formulierung des Ringes A der Sterine betrachtet werden.

Die Modelle 1—4 vermitteln auch ein gewisses Verständnis für die Fällbarkeit von Cholestanol und Koprostanol mit Digitonin. Für die Bildung der Digitonide wäre danach nicht die relative Behinderung des Hydroxyls massgebend, sondern die Lage desselben am äussersten Ende der Längsachse der Molekel: die Drehachse der Hydroxyle in den Fig. 1 und 3 liegt mehr in der Richtung dieser Längsachse, während sie bei den Fig. 2 und 4 mehr senkrecht dazu steht.

Es ist zu beachten, dass nur bei den Modellen des Cholestanols und des epi-Cholestanols die Längsachse wirklich durch das ganze Ringsystem geradlinig verläuft, während die Modelle des Koprostanols und epi-Koprostanol infolge der cis-Verknüpfung zwischen den Ringen A/B deutlich an dieser Stelle abgelenkt sind. In beiden letzteren Fällen ist unter Längsachse die Fortsetzung der durch die Ringe B/C/D gehenden Achse gemeint.

Man wird aber kaum erwarten, dass die räumlichen Verhältnisse, die in den Modellen 1—4 dargestellt wurden, erlauben werden, sämtliche Reaktionen dieser Verbindungen in einheitlicher Weise zu deuten. Schon bei der Verseifung hat sich eine deutliche, wenn auch das allgemeine Bild nicht störende, Temperaturabhängigkeit des Reaktionsverlaufes gezeigt. Es ist ausserdem sehr wahrscheinlich, dass nicht alle Reaktionen vom räumlichen Bau so ausschlaggebend beeinflusst werden, wie es bei der Verseifung der von uns untersuchten Ester der Fall zu sein scheint, sondern dass in gewissen Fällen

die energetischen Verhältnisse eine ausschlaggebende Rolle spielen (vgl. z. B. gewisse weiter unten erörterte Reaktionen). Schliesslich war zu berücksichtigen, ob nicht beim Übergang des Ringes A aus der Sessel- in die Wannenform die Art der Behinderung des Hydroxyls im einzelnen Modell geändert werden könnte.

In den Fig. 1a—3a sind die Modelle von Cholestanol, epi-Cholestanol und Koprostanol dargestellt mit dem Ring A in Wannenform und den anderen Ringen genau gleich wie bei 1—4 in Sesselform. Die Behinderung des Hydroxyls ist bei den Modellen mit Ring A in Wannenform gerade umgekehrt als bei 1—4. Die Fig. 2a und 3a enthalten frei drehbare Hydroxyle, das Hydroxyl bei 1a wird durch die Wasserstoffatome des Methyls in Stellung 10 behindert, und im analog gebauten epi-Koprosterin kann das Hydroxyl wegen Raummangel überhaupt nicht untergebracht werden<sup>1)</sup>.

Es ist zu beachten, dass beim Übergang des Ringes A der Fig. 1—4 von der Sessel- in die Wannenform eigentlich zwei neue Modelle möglich sind mit verschiedenartiger Anordnung der Wanne. In den Abbildungen 1a—3a haben wir jeweils die Form berücksichtigt, die sich bezüglich Behinderung des Hydroxyls am stärksten von derjenigen in den Modellen 1—4 unterscheidet.

Man könnte nun versucht sein, mit Hilfe solcher Modelle alle bekannten Reaktionen der Hydroxylgruppe in Stellung 3 bei verschiedenen Sterinen erklären zu wollen. Es folgen hier beispielsweise in Form einer kleinen Tabelle Angaben über das Verhalten von Cholestanol und epi-Cholestanol bei der Wasserabspaltung mit Schwefelsäure<sup>2)</sup>, ferner bei der Oxydation mit Chromtrioxyd zu Cholestanon<sup>2)</sup> und schliesslich über die Abspaltung von Toluolsulfosäure beim Kochen der Toluolsulfosäure-ester der beiden Sterine in alkoholischer Lösung<sup>3)</sup>.

Reaktionsart	Cholestanol	epi-Cholestanol
Wasserabspaltung . . . .	nach 60 Stund. 28%	60%
Oxydation zum Keton . .	k = 1,8	k = 15
Abspalt. von Tol.-sulfos. .	beständig	spaltet ab

Vor kurzem haben *Miescher* und *Fischer*<sup>4)</sup> mitgeteilt, dass nur Cholestanol und Koprostanol, nicht aber die epi-Verbindungen, zur Glucosidbildung neigen. Dieses Verhalten scheint auf den ersten Blick mit der Digitonidbildung parallel zu gehen. Während es sich aber bei der Digitonidbildung nur um Additionsverbindungen handelt, für deren Entstehung die räumliche Lagerung der Hydroxylgruppe in Bezug auf die gesamte Molekel ausschlaggebend zu sein

<sup>1)</sup> Es wurde dabei auf die Abbildung der entsprechenden Fig. 4a verzichtet.

<sup>2)</sup> *Yavon* und *Jakubovicz*, l. c.

<sup>3)</sup> *W. Stoll*, *Z. physiol. Ch.* **246**, 1 (1937).

<sup>4)</sup> *Helv.* **21**, 336 (1938).

scheint, sind die Glucoside wirkliche Valenzverbindungen. Das Verhalten von Cholestanol und epi-Cholestanol bei der Glucosidreaktion könnte durch die Fig. 1 und 2 erklärt werden, während den Verhältnissen bei Koprostanol und seinem 3-Epimeren die Fig. 3a und die analoge, nicht abgebildete 4a besser gerecht werden. Die grössere Reaktionsfähigkeit des epi-Cholestanols bei den in der obigen Tabelle zusammengestellten Umsetzungen würde auf das Modell 2a hinweisen. Aber gerade diese Reaktionen scheinen uns zu denen zu gehören, die leichter bei sterisch gehinderten Isomeren vor sich gehen, ähnlich wie z. B. tertiäre Alkohole leichter Wasser abspalten als primäre. Auch die Verhältnisse bei der nicht in homogener Lösung verlaufenden Glucosidbildung dürften kaum so einfach liegen, dass sie ausschliesslich durch räumliche Betrachtungen verständlich gemacht werden können.

Es interessierte weiter die Frage nach dem Einfluss der Doppelbindung am Kohlenstoffatom 5 auf den Bau des Modells und die Reaktionsfähigkeit des Hydroxyls in 3. In den Fig. 5 und 6 sind die Modelle des Cholesterins und des epi-Cholesterins abgebildet, die alle Sechsringe in Sesselform aufweisen. Das Hydroxyl in Fig. 5 ist in ähnlicher Weise unbehindert wie bei Cholestanol, während es in Fig. 6 eine relative Behinderung aufweist, die allerdings nicht so gross ist wie die in der Fig. 2 des epi-Cholestanols. Das schon oben beschriebene Verhalten der Ester des Cholesterins und epi-Cholesterins bei der Verseifung (vgl. die Versuche 35—38 in der Tabelle 2, sowie die Tabelle 4) steht mit den aus den Modellen der Fig. 5 und 6 folgenden sterischen Verhältnissen in Übereinstimmung. Da in den zweidimensionalen Formeln Cholesterin genau gleich von Cholestanol wie von Koprostanol ausgehend abgeleitet werden kann durch Einführung einer Doppelbindung, so haben sich *Schönheimer* und *Evans*<sup>1)</sup> gegen unsere Verwendung verschiedener Bezeichnungen für die Stellung des Hydroxyls bei den beiden gesättigten Sterinen ausgesprochen und zogen es vor, für die Bezeichnung dieses Hydroxyl seine relative Lage zum Methyl in 10 heranzuziehen. Da aber das Hydroxyl in der Stellung 3 beim Cholestanol und Koprostanol, sowohl im Modell (Fig. 1 und 3) wie auch nach der Reaktionsfähigkeit, ein verschiedenes Verhalten zeigt, und dieses Verhalten beim Cholestanol und Cholesterin übereinstimmt, so scheint uns darin eine gewisse Berechtigung zu liegen für die gleichartige sterische Bezeichnungsweise des Hydroxyls (trans) bei Cholestanol wie Cholesterin. Die Bezeichnung cis und trans für das Hydroxyl in 3 nach unserem Vorschlag kommt also eine etwas tiefergehende Bedeutung zu als ursprünglich angenommen wurde. Beurteilt nach dem Verhalten bei der Verseifung der von uns unter-

<sup>1)</sup> J. biol. Chem. **114**, 567 (1936).

suchten Ester stimmen unsere Bezeichnungen cis und trans, nicht nur für die Stellung 3, sondern auch die Stellung 17, sinngemäss mit den von *Miescher* und *Fischer* gebrauchten Bezeichnungen „cisoid“ (gleichbedeutend mit reaktionsträge) und „transoid“ (gleichbedeutend mit reaktionsfähig) überein. Eine Schwierigkeit besteht nur darin, dass sich ein Substituent in bestimmter sterischer Lage nicht bei allen Reaktionen gleichsinnig verhält<sup>1)</sup>. Es wurde schon oben dargelegt, warum wir der Verseifung von einfachen Estern den Vorrang vor anderen Reaktionen geben wollen. Wir werden daher unsere Bezeichnung trans und cis für die Stellungen 3 und 17 auch weiterhin beibehalten, nicht nur weil ihr eine gewisse allgemeine Bedeutung zukommt, sondern auch um eine sonst unvermeidliche Komplikation der Literatur zu vermeiden.

Schliesslich untersuchten wir noch die Frage, ob sich auf Grund der in dieser Abhandlung befolgten Prinzipien etwas über die Form der Ringe B und C der gesättigten Steroide aussagen lässt. Während beim endständigen Ring A Wannen- und Sesselform theoretisch frei ineinander übergehen können, ist die einmal vorliegende Form der Ringe B und C infolge der beidseitigen Verknüpfungen mit den benachbarten Ringen festgelegt. Betrachtungen am Modell des Ergosterins erlauben eindeutigen Ausschluss der Wannenform (gleichbedeutend mit cis-Stellung von Methyl- und Wasserstoff in den Stellungen 10 und 9) für den Ring B der gesättigten Steroide. In der Fig. 7 ist zum Vergleich ein Modell des Ringsystems des Ergosterins mit den Ringen A und C in Sesselform abgebildet worden, das dem in Fig. 5 abgebildeten Modell des Cholesterins entspricht, und bei dem das Methyl in 10 und das Wasserstoffatom in 9 transständig sind. Dieses Modell erfüllt die Forderung eines sehr flachen Baues (Dicke 5 Å) der Ergosterinmolekel nach *Bernal*<sup>2)</sup>. Versucht man ein solches Modell so abzuändern, dass man das Wasserstoffatom in der Stellung 9 in cis zum Methyl in der Stellung 10 bringt (Fig. 8), so kommt der Ring C nicht mehr ungefähr in die gleiche Ebene zu liegen wie die Ringe A und B, sondern in eine dazu stark verdrehte (fast senkrechte) Ebene. Man käme so zu einem Modell, in welchem Breite und Dicke annähernd übereinstimmen, und das mit den von *Bernal*<sup>2)</sup> ermittelten Dimensionen ( $7,2 \times 5 \times 17$  bis 20 Å) ebenso im Widerspruche stünde wie Modelle mit cis-ständigen Ringen B und C bei gesättigten Steroiden.

Abgesehen davon lässt sich der Ring C in Fig. 8 auch bei stärkster Zwängung nicht völlig schliessen, während bei den anderen Modellen alle Sechsringe ungespannt sind.

<sup>1)</sup> So würde z. B. die von *Miescher* und *Fischer* für Koprostanol und epi-Koprostanol auf Grund des Verhaltens bei der Glucosidbildung gewählte Bezeichnung „transoid“ und „cisoid“ umgekehrt lauten müssen, wenn man von der Verseifungsleichtigkeit der Ester ausgeht.

<sup>2)</sup> *Chemistry and Industry* 51, 466 (1932).

Auch der Fünfring des Modelles der Fig. 8 ist noch stärker gespannt als bei den anderen Modellen. Der Fünfring lässt sich übrigens bei keinem Modell vollständig schliessen (aus den Abbildungen ist dies nicht ersichtlich, da der offene Spalt im Bilde nach hinten liegt), aber der offen bleibende Spalt ist in der Fig. 8 noch grösser als sonst.

Da die relative Konfiguration der Kohlenstoffatome 10 und 9 bei allen natürlichen Steroiden übereinstimmt, so folgt allgemein trans-Stellung des Methyls in 10 zum Wasserstoff in 9 (gleichbedeutend mit Sesselform des Ringes B), wie es in unseren ursprünglichen sterischen Formeln angenommen worden ist. Wir hatten ferner in diesen Formeln, lediglich aus Gründen einer allgemeinen Symmetrie, auch trans-Stellung der Wasserstoffatome in 8 und 14 angenommen. Cis-Stellung dieser Wasserstoffatome führt zu einem Modell des Ergosterins, dass in Fig. 9 abgebildet ist. In diesem Modell erhält der Ring C zwangsläufig Wannenform, und es unterscheidet sich noch durch eine sehr charakteristische Einzelheit von den anderen hier abgebildeten Modellen. Während bei den anderen Modellen, mit Ring C in Sesselform, beide Methylgruppen (in 10 und in 13) auf der gleichen Seite des Modells liegen, befinden sich die Methylgruppen in der Fig. 9 auf entgegengesetzten Seiten des Modells<sup>1)</sup>. Durch diese Lagerung der Methylgruppen wird die eine Dimension der Molekel vergrössert. Es entzieht sich unserer Beurteilung, ob diese Verdickung der Molekel noch mit der von *Bernal* ermittelten Dimension von 5 Å in Einklang zu bringen ist; da der Unterschied wohl nur gering ist, so nehmen wir vorläufig an, dass diese Differenz fast innerhalb der Genauigkeitsgrenzen der Methodik fällt. Es muss daher dahingestellt bleiben, ob Ring C bei den gesättigten Steroiden in Wannen- oder Sesselform vorliegt (gleichbedeutend mit der Frage, ob die Wasserstoffatome in 8 und 14 cis- oder trans-ständig sind). Wir betonen noch, dass durch eine Wannenform des Ringes C die räumlichen Verhältnisse im Ringe A nicht merklich beeinflusst werden, dass also die oben für diesen Ring gezogenen Schlussfolgerungen bestehen blieben, auch wenn Ring C Wannenform aufweisen würde.

Es wäre noch wünschenswert gewesen, die räumlichen Verhältnisse im Ringe D am Modell zu untersuchen, um die stärkere Behin-

<sup>1)</sup> Auch beim Modell der Fig. 8 sind die Methylgruppen gegenseitig etwas verschoben. Es käme übrigens bei allen Modellen, unabhängig davon, ob Ring C Wannen- oder Sesselform aufweist, theoretisch eine Vertauschung der Bindung des Methyls in 13 und der Bindung 13—17 in Frage bei gleichzeitiger Konfigurationsänderung am Kohlenstoffatom 14 (wie in Fig. 9 gezeichnet). Jedoch sind solche Modelle, mit *Ring C* in *Sesselform*, äusserst unwahrscheinlich, da der Fünfring in diesem Falle in eine ganz extreme trans-Stellung gezwängt wäre. Während bekanntlich bei Cyclohexanderivaten infolge der Beweglichkeit des Ringes verschiedene gegenseitige Entfernungen der Substituenten in cis- oder trans-Stellung möglich sind, werden bei den viel starren polycyclischen Systemen gewisse räumliche Entfernungen von Substituenten (bzw. Ringgliedern) stärker fixiert.

derung des Hydroxyls in 17 bei cis-Stellung zum Methyl in 13 (gegenüber der trans-Stellung) zu zeigen. Da aber der Fünfring mit den starren tetraedrisch angeordneten Valenzen in trans-Stellung nicht ganz geschlossen werden kann, ist eine zuverlässige Untersuchung der vorliegenden Frage nicht möglich.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

## 66. Die Isolierung der Tocopherole aus Weizenkeimlingsöl

von P. Karrer und H. Salomon.

(27. XI. 37.)<sup>1)</sup>

In unserer ersten Abhandlung über den unverseifbaren Anteil des Weizenkeimlingsöls<sup>2)</sup> haben wir über die Isolierung einiger neuer Sterine, die wir als Tritisterine bezeichneten, berichtet. Die biologische Prüfung hat gezeigt, dass sie keine Vitamin-E-Wirkung haben. Weitere Untersuchungen führten dann zur Isolierung eines Allophanats, das wir als Neo-tocopherol-allophanat<sup>3)</sup> bezeichneten. In der nachstehenden Abhandlung geben wir nun eine etwas nähere Beschreibung der Aufarbeitung des unverseifbaren Anteils des Weizenkeimlingsöls mit besonderer Berücksichtigung der Inhaltsstoffe, die Vitamin-E-Wirkung zeigen.

*Evans, Emerson* und *Emerson*<sup>4)</sup> haben zuerst die Isolierung von Vitamin-E-Präparaten in Form der Allophanate beschrieben und den entsprechenden freien Alkoholen den Namen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tocopherol gegeben. Sie besitzen beide Vitamin-E-Wirkung. *Drummond, Singer* und *Macwalter*<sup>5)</sup> haben durch chromatographische Adsorptionsanalyse an Aluminiumoxyd hochaktive Konzentrate gewonnen. Wir haben weder nach der Methode von *Evans* noch nach der von *Drummond* befriedigende Resultate erzielen können. Dagegen liefert der im nachstehenden beschriebene Arbeitsgang relativ gute Ausbeuten, besonders an  $\alpha$ -Tocopherol, und in ziemlich einfacher Weise. Die schon in unserer letzten Arbeit erwähnten Krystallisate von sogenannten  $\beta$ -,  $\gamma$ - und Neo-tocopherol werden als prachttvoll krystallisierte Körper erhalten, deren Analysenwerte als Allophanate auf den freien Alkohol umgerechnet alle auf die Formel  $C_{29}H_{50}O_2$  oder  $C_{28}H_{48}O_2$  gut stimmen. In reiner Form sind auch diese drei Allophanate in den

<sup>1)</sup> Datum der Deposition als versiegeltes Schreiben bei der Schweiz. Chem. Gesellschaft; der Redaktion zur Veröffentlichung übergeben am 31. III. 38.

<sup>2)</sup> Helv. **20**, 424 (1937).

<sup>4)</sup> J. biol. Chem. **113**, 319 (1936).

<sup>3)</sup> Helv. **20**, 1422 (1937).

<sup>5)</sup> Biochem. J. **29**, 457 (1937).