

Die Stereochemie der natürlichen Steroide

Von Dr. A. HEUSNER, Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen*)

Obgleich bereits 1932 die Konstitutionsformel des Cholesterins nach jahrzehntelangen Mühen feststand, hat es doch etwa weitere 15 Jahre gedauert, bis die Stereochemie der Steroide zu übersehen war. Die meist in der ausländischen Literatur verstreuten Ergebnisse seien hier zusammengestellt¹⁻³). Von den Gerüsttypen ausgehend, werden die durch Substitution entstehenden zusätzlichen Asymmetriezentren besprochen. Darüber hinaus werden die Zusammenhänge zwischen sterischem Bau und physiologischer Wirkung sowie die Problematik der Totalsynthese und die hier bisher erreichten Erfolge abgehandelt.

A. Einleitung

B. Das Kohlenstoffgerüst

1. Ätiocholan und Ätio-allo-cholan, die verbreitetsten Grundkohlenwasserstoffe
Verknüpfung der Ringe A und B
Verknüpfung der Ringe B und C
Verknüpfung der Ringe C und D
Lage der Ringe B, C und D zu A
Struktur der weiblichen Sexualhormone
2. 14-Iso-ätiocholan, der Grundkohlenwasserstoff der Herzgifte
Verknüpfung der Ringe C und D
Verknüpfung der Ringe A und B

C. Isomeren durch Substituenten

1. Seitenkette an C-17

2. OH-Gruppe an C-3

3. OH-Gruppen an C-6, -7 und -12

4. OH-Gruppe an C-11

5. OH-Gruppe an C-17

6. OH-Gruppe an C-16

7. Tertiäre OH-Gruppen an C-5, -14 und -17

8. Isomerie an C-20

9. Isomerie an C-22

10. Isomerie an C-24

D. Ungeklärte Asymmetriezentren

E. Die absolute Konfiguration

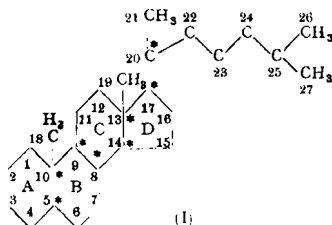
F. Zur Nomenklatur der Steroide

G. Sterischer Bau und physiologische Wirksamkeit

H. Sterischer Bau und Synthese

A. Einleitung

Wie schwierig sterische Zuordnungen bei den Steroidmolekeln sind, zeigt die Tatsache, daß bereits das Cholestan (I), der dem Cholesterin zu Grunde liegende Kohlenwasserstoff, mit seinen 8 asymmetrischen C-Atomen in 256 isomeren Formen auftreten kann.



Da bei den Sterinen stets das C-Atom 3 durch Substitution mit einer OH-Gruppe zusätzlich asymmetrisch wird, steigt bei ihnen die Zahl der möglichen Isomeren auf 512. Weitere gesicherte Asymmetriezentren entstehen bei den natürlichen Steroiden durch Substitutionen an den C-Atomen 6, 7 und 12 (Gallensäuren), 11 (Nebennierenrindensstoffe), 16 (Östrol) und 24 (Pflanzensterine), und schließlich besteht bei manchen Pflanzensterinen noch die Möglichkeit einer cis-trans-Isomerie infolge einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 22 und 23 der Seitenkette.

Von den vielen Isomeriemöglichkeiten sind aber nur einige verwirklicht; die natürlichen Steroide haben im größeren Teil der Molekel gleichartigen Bau und zeigen nur an wenigen Asymmetriezentren Unterschiede. Es lassen sich die meisten Steroide auf zwei bzw. drei Typen von Ringgerüsten zurückführen. Diese Gerüsttypen sollen zunächst besprochen werden und im Anschluß daran die durch Substitutionen entstehenden zusätzlichen Asymmetriezentren.

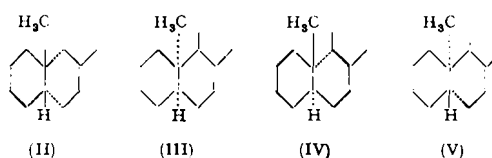
B. Das Kohlenstoffgerüst

1. Ätiocholan und Ätio-allo-cholan, die verbreitetsten Grundkohlenwasserstoffe

Verknüpfung der Ringe A und B:

Die Cyclohexan-Ringe A und B können zum cis- oder trans-Dekalin zusammentreten, beide Möglichkeiten sind bei den Steroiden verifiziert. Da aber bei ihnen dieses Dekalin-System asymmetrisch substituiert ist, sind 2 cis- und 2 trans-Formen

möglich (II bis V). Man hat daher als feststehenden Bezugspunkt die anguläre Methyl-Gruppe am C-10 gewählt, die aus der Projektion des Ringsystems



in die Zeichenebene stets nach vorne herausragen soll, womit also dasjenige cis- und trans-Isomere, bei denen diese Methyl-Gruppe nach hinten zeigt (III u. V), ausscheiden. Wenn das erstrebte Ziel, den sterischen Bau der gesamten Molekel aufzuklären, erreicht ist, beziehen sich vorerst alle Aussagen über die Lage irgendeines Substituenten auf seine relative Stellung zu diesem willkürlichen Bezugspunkt. Bei der üblichen Schreibweise kommt dieser räumliche Bau so zum Ausdruck, daß die Zickzackbindungen des Ringsystems in die Papierebene projiziert erscheinen. Alle Substituenten, die, wie die Methyl-Gruppe am C-10, vor dieser Ebene liegen, werden mit dem benachbarten Ring-C-Atom durch eine ausgezogene Linie verbunden, während eine punktierte Bindung bedeutet, daß der Substituent hinter der Ebene liegt^{3a}).

Den gleichen sterischen Bau wie das Cholestan zeigt das Cholestanol, das hydrierte Cholesterin; der Unterschied zu den isomeren Verbindungen Koprostan und Koprosterin liegt in der verschiedenartigen Verknüpfung der Ringe A und B. Hebt man nämlich die Asymmetriezentren an den Ringverknüpfungsstellen durch Einführung von Doppelbindungen auf, so verschwinden damit auch die Unterschiede zwischen Cholestan- und Koprostan-Abkömmlingen. Da der zweiten Gruppe auch die Gallensäuren angehören, wird sie als Cholansäure- oder Cholan-Reihe bezeichnet, die erste Gruppe mit andersartiger Ringverknüpfung heißt dementsprechend Allocholansäure- oder Allocholan-Reihe.

Dieser Allocholan-Reihe, und damit auch Cholestan und Cholestanol, konnte man bezüglich der Ringe A und B trans-Dekalin-Struktur zuordnen; Koprostan, Koprosterin und Cholansäure wurden dagegen als Abkömmlinge des cis-Dekalins erkannt. Verschiedene Beweise haben zum gleichen Ziel geführt, so physikalische Befunde beim Vergleich von Schmelzpunkten, Dichten und Molrefraktionen der beiden Dekaline mit Derivaten des Cholestans und Koprostans⁴). An chemischen Beweisen seien die Ringschlußreaktionen der sog. Lithobilansäuren,

^{3a}) Zur Verdeutlichung werden hier bisweilen, entgegen der gebräuchlichen Darstellung, auch Bindungen im Ring punktiert gezeichnet.

⁴) Lettré S. 87.

*) Nach einem Vortrag im KWI für Biochemie am 6. 4. 1949.

¹) H. Lettré u. H. H. Inhoffen: Über Sterine, Gallensäuren u. verwandte Naturstoffe; Stuttgart 1936. Fortan als „Lettré“ zitiert.

²) H. Sobotka: The Chemistry of the Steroids; Baltimore 1938. Fortan als „Sobotka“ zitiert.

³) L. F. Fieser u. M. Fieser: Natural Products Related to Phenanthrene; 3. Aufl., New York 1949.

die durch oxydative Aufspaltung des Ringes A der Gallensäuren entstehen, erwähnt⁵⁾.

Tabelle 1

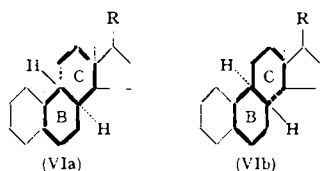
	cis-Dekalin	trans-Dekalin
R = H	Ätio-cholan	Ätio-allocholan (Androstan)
R = C ₂ H ₅	Pregnan	Allopregnan
R = C ₈ H ₁₇	Koprostan	Cholestan

Tabelle 1 zeigt die Grundkohlenwasserstoffe beider Reihen; der Reihe des cis-Dekalins gehören die Gallensäuren und, als einziger Vertreter der Sterine, das Koprosterin an, zur Reihe des trans-Dekalins gehören die mit den Sterinen vergesellschafteten vorkommenden Hydrierungsprodukte (z. B. Cholestanol, Sitanol) und die gesättigten Inhaltsstoffe der Nebennierenrinde⁶⁾. Die übrigen Steroide finden sich in beiden Reihen, wie die Saponine⁷⁾ und die, vorzugsweise im Harn ausgeschiedenen, Steroide aus dem Corpus luteum, der Placenta, der Nebennierenrinde und der männlichen Keimdrüse, bei denen wir somit Vertretern der Pregnan- und der Allopregnan-Gruppe, bzw. der Ätio-cholan- und Ätio-allocholan- oder Androstan-Gruppe begegnen⁸⁾.

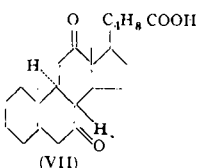
Selbstverständlich kann eine solche Zuordnung nur bei gesättigten Verbindungen erfolgen: Bei den Sterinen z. B. mit der Doppelbindung zwischen den C-Atomen 5 und 6 ist die Frage nach der Verknüpfung der Ringe A und B gegenstandslos⁹⁾. Sie lassen sich aber, ebenso wie die übrigen ungesättigten Steroide (Ausnahmen s. Abschnitt B 2), zu Angehörigen der Cholan- oder Allocholan-Reihe hydrieren, woraus folgt, daß die weiteren Ringe bei allen diesen Verbindungen gleichartig verknüpft sind.

Verknüpfung der Ringe B und C:

Alle Versuche haben ergeben, daß die Ringe B und C bei sämtlichen Steroiden trans-verknüpft sind¹⁰⁾. Nur mit



einer trans-Verknüpfung von B und C läßt sich der durch die Röntgenuntersuchungen geforderte flache Bau der Sterin-Molekel am Modell verwirklichen¹¹⁾. Ebenso spricht ein Vergleich mit den ähnlich gebauten cis- und trans-Hexahydro-chrysenen für



eine trans-Konfiguration¹²⁾. Als direkter chemischer Beweis können die vergeblichen Umlagerungsversuche an der 7,12-Diketocholansäure (VII) gelten¹³⁾. Eine solche Umlagerung müßte aber bei cis-Verknüpfung von B und C durchführbar sein, da das cis- α -Dekalin leicht in die stabilere trans-Form übergeht, niemals dagegen die trans- in die cis-Form.

Da das Dekalin-System der Ringe B und C asymmetrisch substituiert ist, sind auch hier zwei trans-Formen (VIa und b) möglich, über die endgültige Zuordnung wird unten berichtet.

Die cis-Verknüpfung der Ringe B und C hatte Marker (J. Amer. Chem. Soc. 60, 1061 [1938]) für eine Gruppe aus Harn isolierter und von ihm mit dem wenig glücklichen Namen „Urane“ belegter Steroide angenommen, jedoch handelt es sich nach Klyne (Biochemic. J. 43, 611 [1948], Nature [London] 166, 559 [1950] bei diesen Uranen um D-Homosteroide (vgl. CXV) mit üblicher trans-Verknüpfung B/C. Dies ist das erste natürliche Vorkommen von D-Homosteroiden.

⁵⁾ Lettré S. 85.

⁶⁾ Vgl. die Zusammenfassungen von Miescher, diese Ztschr. 51, 551 [1938] u. Reichstein u. Shoppee, Vitamins and Hormones 1, 345 [1943].

⁷⁾ Vgl. die Zusammenfassungen von Shoppee, Ann. Rev. Biochem. 11, 103 [1942] u. Tschesche, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 4, 1 [1945].

⁸⁾ Über Harnsterioide s. Lieberman u. Dobriner, Recent Progr. Hormone Res. 3, 91 [1948]; Mason, ebenda 3, 103 [1948].

⁹⁾ Ein Beispiel der sehr seltenen Sterine mit anderer Doppelbindung als zwischen C-5 und -6 ist das $\Delta^7,8$ -ungesättigte Spinasterin. Hier sind die Ringe A und B transverknüpft, dafür ist ein Asymmetriezentrum zwischen den Ringen B und C aufgehoben, (Barton, diese Ztschr. 61, 57 [1949]).

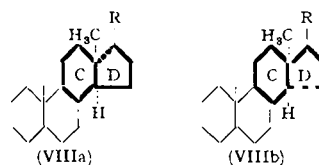
¹⁰⁾ Eine cis-Verknüpfung der Ringe B und C hatte Marker (J. Amer. Chem. Soc. 60, 1061 [1938]) für eine Gruppe aus Harn isolierter und von ihm mit dem wenig glücklichen Namen „Urane“ belegter Steroide angenommen, jedoch handelt es sich nach Klyne (Biochemic. J. 43, 611 [1948], Nature [London] 166, 559 [1950] bei diesen Uranen um D-Homosteroide (vgl. CXV) mit üblicher trans-Verknüpfung B/C. Dies ist das erste natürliche Vorkommen von D-Homosteroiden.

¹¹⁾ Lettré S. 88.

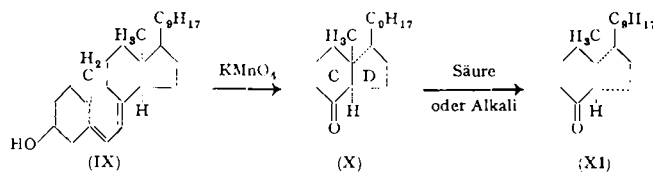
¹²⁾ Sobotka S. 50.

Verknüpfung der Ringe C und D:

Auch das Hydrindan-System der Ringe C und D ist trans-verknüpft (VIIIa und b), wie es Wieland und Dane schon 1933 bewiesen hatten¹³⁾. Der sehr elegante und einleuchtende Beweis ist aber vor einigen Jahren von Peak¹⁴⁾ angezweifelt worden.

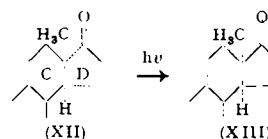


Infolgedessen haben es Dimroth u. Jonsson¹⁵⁾ unternommen, diese trans-Verknüpfung auf andere Art zu beweisen, was ihnen an einem Abbauketon des Vitamins D₂ (IX) geglückt ist. Das



Keton (X) läßt sich ohne weiteres in die isomere Verbindung (XI) überführen, entsprechend der leichten und irreversiblen Umlagerung eines trans-Hydrindanon in ein cis-Hydrindanon.

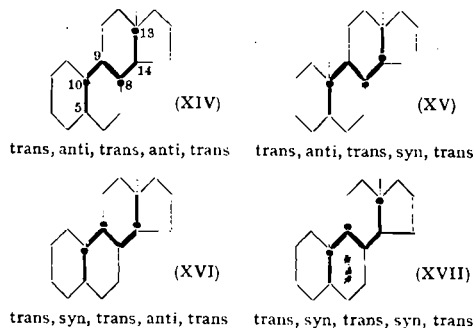
Aus dem gleichen Grund ist die durch ultraviolettes Licht bewirkte Umlagerung von Androsteron (XII) in das physiologisch inaktive Lumi-androsteron (XIII)¹⁶⁾ ein Beweis für die trans-Verknüpfung von C und D, umsomehr, als auch derartige photochemischen Umwandlungen irreversibel verlaufen¹⁷⁾.



Lage der Ringe B, C und D zu A:

Zur vollständigen Beschreibung des Steroid-Gerüsts genügt nicht die Erkenntnis, daß die Ringe B und C, sowie C und D trans-verknüpft sind, denn da es sich um asymmetrisch substituierte Ringe handelt, sind jeweils zwei trans-Verbindungen möglich (VIa und b, VIIIa und b). Es handelt sich ebenso darum, die relativen Lagen von A zu C und von B zu D zu erkennen und alle sterischen Aussagen auf den ersten Bezugspunkt, die Methylgruppe an C-10, zu beziehen, will man sich nicht damit begnügen, weitere willkürliche Festpunkte, die dann untereinander keine Beziehung haben, anzunehmen. Anders formuliert: sind die C-Atome 10 und 9 und die C-Atome 8 und 14 cis- oder trans-ständig („syn“- oder „anti“-ständig¹⁸⁾); jede dieser Verknüpfungen wäre mit einer trans-Verbindung der einzelnen Ringe vereinbar.

Will man also den Bau des gesamten Gerüsts eindeutig beschreiben, so muß man außer den 3 Berührungsstellen der Ringe (cis oder trans) auch noch die beiden sich dazwischen schiebenden Bindungen (syn oder anti) kennzeichnen. Diese insgesamt 5 Bindungen liegen alternierend in einer fortlaufenden Kette, ausgehend von C-5 und endend bei C-13. In den Formeln (XIV–XVII) ist diese Kette besonders



¹³⁾ Lettré S. 89, Sobotka S. 51.

¹⁴⁾ Nature [London] 140, 280 [1937].

¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 520 [1941].

¹⁶⁾ Butenandt u. Poschmann, ebenda 77, 394 [1944].

¹⁷⁾ Dieselben, ebenda 77, 392 [1944].

¹⁸⁾ Linstead, Chem. and Ind. 56, 510 [1937].

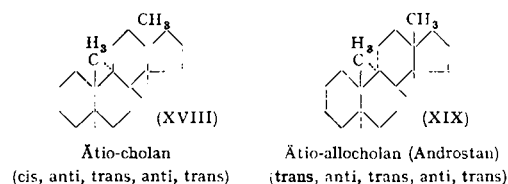
kenntlich gemacht, wobei C-Atome mit einem vor der Projektionsebene liegenden Substituenten zusätzlich durch einen Punkt markiert sind¹⁹⁾. Die Formeln (XIV–XVII) stellen das Gerüst des Androstans dar, die nach dem bisher Gesagten alle zutreffen können.

Solche Fälle, bei denen einer oder mehrere Ringe soweit aus der Molekelebene herausgedreht sind, daß der durch die Röntgenuntersuchungen festgestellte geringe Durchmesser von etwa 5 Å überschritten wird, konnten durch eingehende Modellbetrachtungen ausgeschlossen werden^{19, 20)}. Am wahrscheinlichsten erschien von vornherein eine fortlaufende Faltung der Molekel mit Sesselstruktur der Ringe B und C, sowohl in der Cholan- als auch in der Allocholan-Reihe. Besonders eindrucksvoll erscheint die flache Form der Molekel mit den Kalottenmodellen nach *Stuart*, wenn man die Substituenten an C-8 und C-13 oberhalb und diejenigen an C-9 und C-14 unterhalb der Ebene anordnet*. Dies bedeutet für die Atompaaire C-10/C-9 und C-8/C-14 trans-Verknüpfung.

Eine Reihe chemischer Beweise, die in der gleichen Richtung wie die Modellbetrachtungen liegen, aber nicht restlos schlüssig sind, sollen nicht erwähnt werden²⁰⁾, da es inzwischen *Carlisle* und *Crowfoot*²¹⁾ durch sorgfältige röntgenographische Vermessung des Cholesteryljodids gelang, der fortlaufenden trans-Verknüpfung nahezu völlige Sicherheit zu geben.

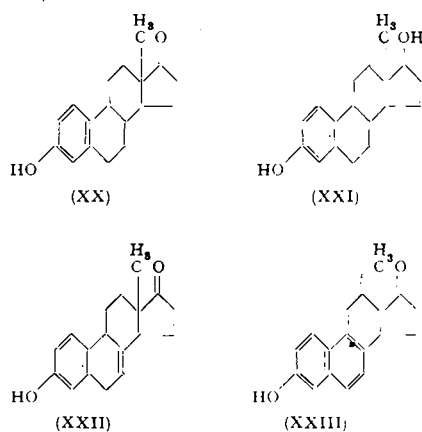
Die eingangs geforderte Beziehung aller Asymmetriezentren auf die Methyl-Gruppe an C-10 ist also in der Weise erfüllt, daß der Wasserstoff an C-8 und die Methyl-Gruppe an C-13 zu ihr cis-ständig sind.

Somit können die beiden Grundkohlenwasserstoffe wie folgt formuliert werden (XVIII und XIX):



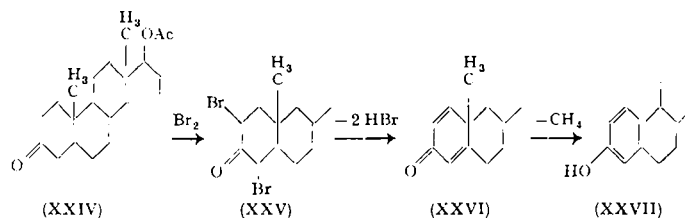
Struktur der weiblichen Sexualhormone:

Bei den im Abschnitt 1 aufgeführten Steroiden, die sich zum Ätio-cholan oder Ätio-allocholan in Beziehung setzen lassen, fehlten die weiblichen Sexualhormone²²⁾ (XX–XXIII, L, CXVI). Infolge fehlender angulärer Methyl-Gruppe an C-10 können diese

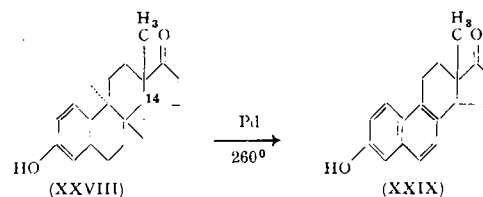


Steroide auch bei vollständiger Hydrierung kein Derivat aus einer der beiden sterischen Reihen ergeben. Mehr aus Analogiegründen war auch den Östrogenen für die vergleichbaren Verknüpfungsstellen, nämlich B/C und C/D, „normale“ trans-Struktur mit trans-Stellung der H-Atome an C-8 und -14 zuerteilt worden, obwohl sichere chemische Beweise nicht vorlagen. So schließt etwa die Überführung eines Androstan-Derivates (XXIV) in Östradiol (XXVII bzw. XXI) nach der Methode von *Inhoffen*²³⁾

eine Umlagerung nicht aus, da die Methan-Abspaltung der letzten Stufe nur bei hohen Temperaturen erfolgt:

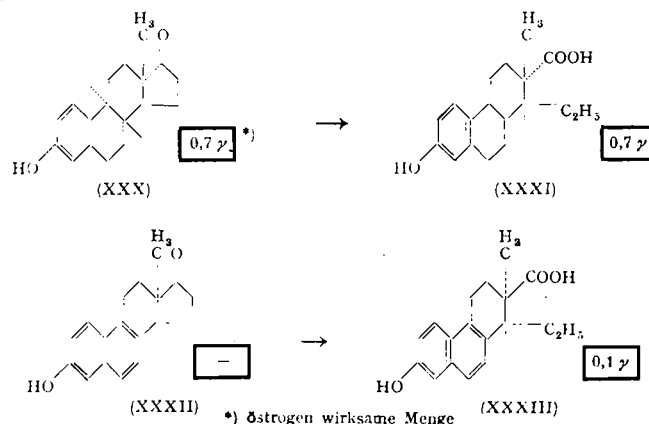


Ursprünglich hatte sich nicht einmal der Beweis dafür erbringen lassen, daß die einzelnen Östrogene untereinander gleichartig gebaut sind, denn während sich zwar Equilin (XXII) unter milden Bedingungen zu Equilenin (XXIII) dehydrieren läßt²⁴⁾, ergibt der entspr. Versuch beim Östron (XXVIII) nicht Equilenin (XXIII), sondern, unter sterischer



Umkehr an C-14, (+)-Isoequilenin (XXIX)²⁵⁾.

Als daher *Miescher* u. Mitarbeiter²⁶⁾ fanden, daß gerade diejenige der östrogenen Carbonsäuren (der „Doisyinsäuren“) (XXXII)



die sich vom Gerüst des unwirksamen (und unnatürlichen) Isoequilenins (XXXII) ableitete, eine besonders hohe physiologische Wirksamkeit besaß, war es nicht unberechtigt, für die einzelnen Östrogene eine verschiedenartige Verknüpfung C/D zu erwägen und die Frage eines analogen Baues dieser Verbindungen mit den übrigen natürlichen Steroiden zu überprüfen.

Jedoch hatten die Versuche von *Butenandt* u. Mitarbeitern²⁷⁾ bereits ergeben, daß sich Östron (XX), genau sowie Androsteron (XII), unter der Einwirkung von UV-Licht an C-13 irreversibel isomerisiert, woraus mit Sicherheit für die Ringe C/D trans-Verknüpfung folgt. Was ferner die Zusammenhänge von Östron (XX) und Equilenin (XXIII) betrifft, so hat *Shopee*²⁸⁾ verschiedene Reaktionen, aus denen sich Beziehungen zwischen beiden Verbindungen ergeben, kritisch zusammengestellt. Zusammen mit den von *Klyne*²⁹⁾ in der Reihe der Östrogene angestellten Vergleichen nach der Methode der Differenzen molekularer Drehungen³⁰⁾, ergeben diese Untersuchungen:

Equilenin (XXIII) hat bezüglich der Ringe C/D zweifellos die gleiche Struktur wie die Androgene, und für Östron trifft dies mit größter Wahrscheinlichkeit ebenfalls zu).*

¹⁹⁾ *Ruzicka, Furter u. Goldberg*, *Helv. chim. Acta* 21, 498 [1938].

²⁰⁾ *Sobotka* S. 52.

²¹⁾ *Ann. Rev. Biochem.* 17, 115 [1948].

²²⁾ *Ann. b. d. Korr.*: Eine neuere Arbeit von *Barton* (*Experientia* 6, 316 [1950]) über die Gestaltung des Steroidgerüsts und die verschiedene Reaktionsfähigkeit der Liganden, je nachdem ob sie „polar“ oder „aquatorial“ gebunden sind, konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

²³⁾ *Schmidt-Thomé*, *Erg. Physiol.* 39, 192 [1937]; *Marrion*, *Erg. Vitamin- u. Hormonforsch.* 1, 410 [1938]; *Pearlman*: *The Hormones*, Vol. I, 351, New York 1948.

²⁴⁾ *Diese Ztschr.* 53, 471 [1940], *Ber. dtsch. chem. Ges.* 74, 1911 [1941].

²⁵⁾ *Lettre* S. 263.

²⁶⁾ *Butenandt, Wolff u. Karlson*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 74, 1308 [1941].

²⁷⁾ Vgl. die Zusammenfassung von *Miescher*, *Experientia* 5, 5 [1949].

²⁸⁾ *Ber. dtsch. chem. Ges.* 75, 1931 [1942]; 77, 392 [1944].

²⁹⁾ *Nature* [London] 161, 207 [1948].

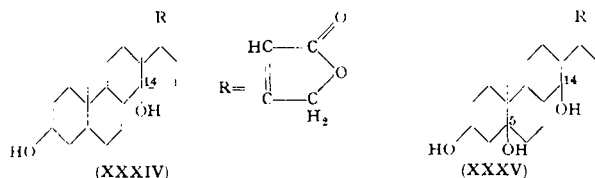
³⁰⁾ *Ebenda* 161, 434 [1948].

³¹⁾ Zur Methode der molekularen Rotationsdifferenzen vgl. *Barton*).

³²⁾ *Ann. b. d. Korr.*: Diese Ansicht erfährt eine weitere Stütze durch systematische Untersuchungen der Dehydrierung von Östrogenen (*Bachmann u. Dreiding*, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 1323 [1950]). Sichere Beweise für die gleichartige trans-Verknüpfung der Ringe C/D erbringen schließlich *Stock u. Singh* (*Nature* [London] 165, 816 [1950]); vgl. ferner *Bachmann u. Ramirez*, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 2527 [1950]).

2. 14-Iso-ätiocolan, der Grundkohlenwasserstoff der Herzgifte

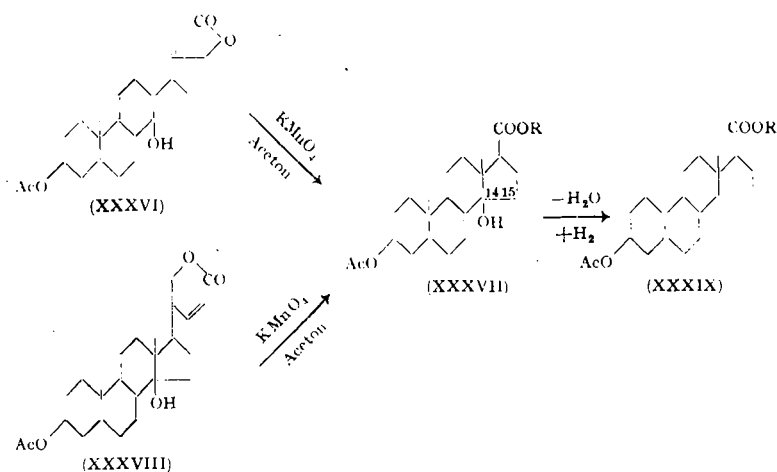
Die Herzgifte⁷⁾, Krötengifte^{7, 31)} und Meerzwiebelglykoside⁷⁾ sind oben nicht behandelt worden. Zwar kann man die Aglykone dieser Verbindungen zu Cholan- oder Allocholan-Derivaten abbauen³²⁾, aber diese Abbaureaktionen sind für den sterischen Bau nicht beweisend, da hierbei OH-Gruppen an den Asymmetriezentren 5 und 14 entfernt werden müssen, wobei mit Umlagerungen zu rechnen ist.



(Beisp.: Digitoxigenin (XXXIV) und Periplogenin (XXXV)). Es kommt also darauf an, die Seitenkette so schonend abzubauen, daß die angularen OH-Gruppen und damit der sterische Bau unbeeinträchtigt bleiben.

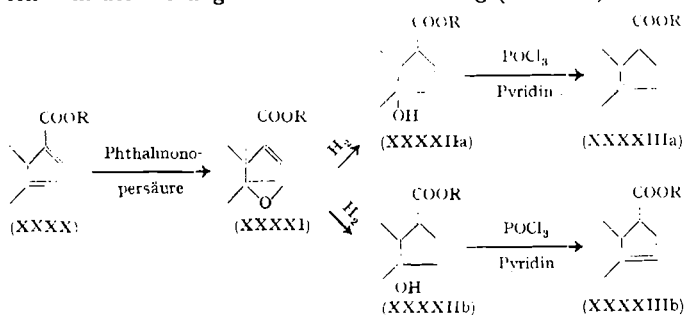
Verknüpfung der Ringe C und D:

Ein solcher Abbau gelang zuerst Hunziker u. Reichstein³³⁾, die Digitoxigenin (XXXVI), ein Genin also, bei dem infolge fehlender OH-Gruppe an C-5 keine Umlagerung der Ringe A/B zu befürchten ist, zu einer 14-Oxycarbonsäure (XXXVII) abbauten.



Diese Methodik ergab beim Krötengift Bufalin (XXXVIII) die gleiche Säure (XXXVII)³⁴⁾, die nach Wasserabspaltung zwischen den C-Atomen 14 und 15 und anschließender Hydrierung in ein Derivat der Ätiocolansäure (XXXIX) überging. So war gezeigt, daß das Herzgift- und das Krötengiftaglykon bezüglich der Verknüpfung ihrer Ringe A, B und C in die Cholan-Reihe gehören, die Ringe C und D sollten sich hingegen als cis-verknüpft erweisen.

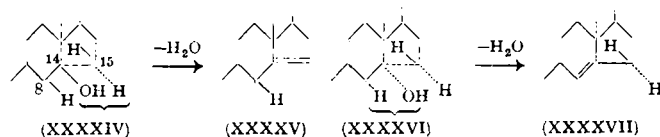
Diesen überraschenden Befund erhielten Ruzicka u. Mitarbeiter³⁵⁾ durch Vergleich der aus den Naturstoffen gewonnenen 14-Oxy-carbonsäure (XXXVII) mit einem teilsynthetisch gewonnenen Produkt (XXXXII). Die Synthese bestand – unter Ausschluss der für die sterischen Fragen bedeutungslosen Stufen – in der Bildung einer Oxido-Verbindung (XXXXI)



aus dem Ätiocolandiensäureester (XXXX), Hydrierung des ungesättigten Oxidoesters (XXXXI) zu einem Gemisch der an den

COOH-Gruppen epimeren 14-Oxycarbonsäureestern (XXXXIIa und b), von denen Verbindung (XXXXIIa) mit dem Abbauprodukt (XXXVII) aus Digitoxigenin (XXXVI) und Bufalin (XXXVIII) identisch war. Die Stellung der COOH-Gruppen bei den Verbindungen (XXXXIIa und b) wurde durch Abbau zu bekannten Produkten bewiesen. Die vom „Normalen“ abweichende Ringverknüpfung C/D in cis, die sich ebenso in einer cis-Stellung der Oxido-Brücke (XXXXI), bzw. der OH-Gruppe an C-14 (XXXXIIa) zur Methyl-Gruppe an C-13 und zur COOH-Gruppe an C-17 ausdrückt, wurde wie folgt gestützt³⁶⁾:

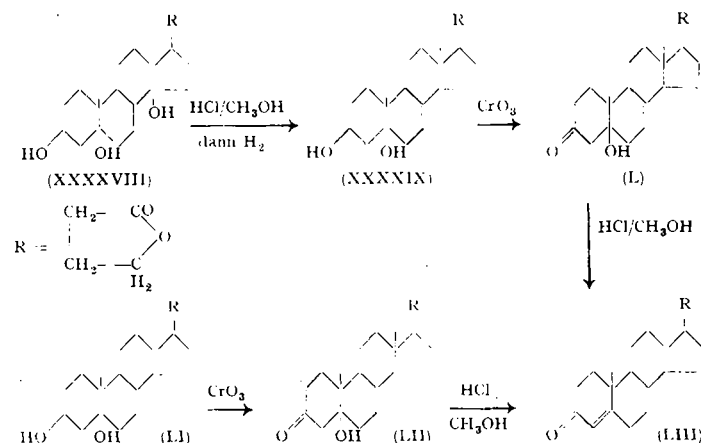
Beide Oxy-ester (XXXXIIa und b) spalten Wasser zu den $\Delta^{14,15}$ -ungesättigten Verbindungen (XXXXIIIa und b) ab. Derartige Wasserabspaltungen erfolgen durchweg zum trans-ständigen Substituenten, hier also zwischen der OH-Gruppe an C-14 und dem trans-ständigen sekundären H an C-15 (XXXXIV \rightarrow XXXXV), da der tertiäre Wasserstoff an



C-8 cis-ständig zur OH-Gruppe ist. Bei umgekehrter Anordnung der OH-Gruppe an C-14 wäre eine Abspaltung zum nunmehr trans-ständigen tertiären H an C-8 wahrscheinlicher als eine solche zum zwar gleichfalls trans-ständigen aber sekundären Wasserstoff an C-15 (XXXXVI \rightarrow XXXXVII). Ferner ergibt sich aus der gesicherten Stellung der COOH-Gruppen, daß bei (XXXXIIa) OH- und COOH-Gruppe cis-, bei (XXXXIIb) aber trans-ständig angeordnet sein müssen. Das bedeutet für (XXXXIIa) stärkere sterische Hinderung der Oxy-Gruppe, und in Übereinstimmung mit der Modellbetrachtung wird diese Verbindung an Aluminiumoxyd schwächer adsorbiert und spaltet auch schwerer Wasser ab als ihr Epimeres (XXXXIIb).

Verknüpfung der Ringe A und B:

Wie sich somit ergab, besitzen Herzgiftgenine ohne Hydroxyl an C-5 cis-verknüpfte Ringe A und B, sie entsprechen mithin in diesem Molekelteil der Ätiocolan-Gruppe. Daß diese cis-Stellung der Ringe A und B auch für Herzgiftgenine mit Hydroxyl an C-5 zutrifft, ist verschiedentlich gezeigt worden, zuerst durch Plattner u. Mitarbeiter³⁷⁾. Der (vereinfachte) Reaktionsweg war:



Im Lacton-Ring hydriertes Periplogenin (XXXXVIII) wurde durch Wasserabspaltung und nachfolgende Hydrierung in XXXXIX übergeführt, die von der durch Synthese gesicherten Verbindung (LI) mit trans-verknüpften Ringen A/B verschieden war. Um auszuschließen, daß dieser Unterschied nicht auf einer verschiedenen Lage der Hydroxyl-Gruppen am C-3 beruht, wurde dieses Asymmetriezentrum durch Oxydation zur entsprechenden Carbonyl-Verbindung (L und LII) ausgeschaltet. Auch diese beiden Ketone (L und LII), die sich nur noch durch die Konfiguration an C-5 unterscheiden konnten, waren voneinander verschieden, und erst als man durch Wasserabspaltung auch dieses Asymmetriezentrum zum Verschwinden brachte, entstand aus beiden das gleiche ungesättigte Keton (LIII). Damit ist bewiesen, daß bei dem Keton (L) und infolgedessen auch bei Periplogenin (XXXXVIII) die Ringe A und B cis-verknüpft sind, und daß die OH-Gruppe an C-5 ebenfalls in cis zum Methyl an C-13 steht. Dieser Beweis wird noch dadurch gestützt, daß diese OH-Gruppe an C-5 mit derjenigen an C-3, von der man sicher

³¹⁾ Behringer, diese Ztschr. 56, 83, 105 [1943]; Deulofeu, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 5, 241 [1948].

³²⁾ Lettré S. 200ff.

³³⁾ Helv. chim. Acta 28, 1472 [1948].

³⁴⁾ K. Meyer, Experientia 4, 385 [1948]; Helv. chim. Acta 32, 1238 [1949].

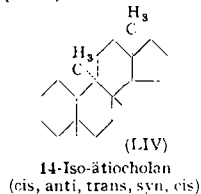
³⁵⁾ Ruzicka, Plattner, Heusser u. Kd. Meyer, ebenda 30, 1238 [1949].

³⁶⁾ Plattner, Ruzicka, Heusser u. Kd. Meyer, ebenda 29, 2023 [1946].

³⁷⁾ Plattner, Segre u. Ernst, ebenda 30, 1432 [1947].

weiß, daß sie ebenfalls in *cis* zum Methyl an C-13 steht, mit Phosgen einen cyclischen Ester³⁸⁾ und mit Thionylchlorid ein ebensolches Acetal bildet³⁷⁾, Reaktionen, die nur dann möglich sind, wenn die beiden OH-Gruppen auf der gleichen Seite der Molekelebene stehen.

Zu Ätio-cholan (XVIII) und Ätio-allocholan (XIX) tritt daher noch ein dritter Grundkohlenwasserstoff natürlicher Steroide (LV):



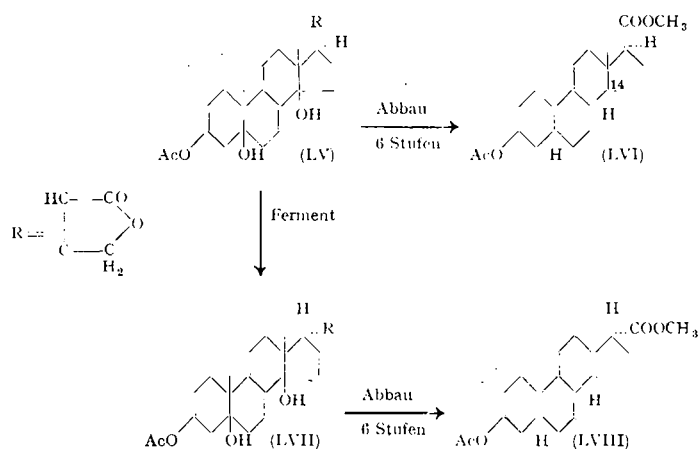
Außer den oben genannten Herzgift- und Krötengiftaglykonen konnten noch weitere Verbindungen von diesem Gerüst abgeleitet werden, z. B. die Herzgiftgenine Strophantidin^{37, 39)}, Gitoxigenin⁴⁰⁾ und Sarmetogenin⁴¹⁾, sowie die Krötengiftgenine Telocinobufagin⁴²⁾ und Gamabufotalin⁴³⁾. Man kann daher wohl mit Recht annehmen, daß sämtliche Herz- und Krötengiftgenine und sehr wahrscheinlich auch die diesen Verbindungen sehr nahestehenden Aglykone der Meerzwiebelglykoside⁴⁴⁾ Derivate des 14-Iso-ätiolcholan sind.

C. Isomerien durch Substituenten

1. Seitenkette an C-17

Bei allen natürlichen Steroiden steht die Seitenkette an C-17 in *cis* zu den angulären Methyl-Gruppen, d. h., vor der Ebene der Molekel. Derartige Substituenten werden nach einem Vorschlag von Fieser⁴⁵⁾ als β -ständig bezeichnet, während solche mit *trans*-Stellung zu den Methylgruppen den Zusatz α erhalten. Die β -Stellung der Seitenkette ergibt sich ebenfalls aus den Röntgenuntersuchungen von Carlisle u. Crowfoot²¹⁾, chemische Beweise werden im Zusammenhang mit der Stellung der OH-Gruppe an C-12 gebracht.

Künstlich hergestellte Isomere der Steroidwirkstoffe mit α -ständiger Seitenkette sind physiologisch unwirksam (vgl. Abschn. G), ebenso die sog. allo-Formen der Herzgiftgenine, zu denen sich diese Verbindungen unter der Einwirkung von Fermenten isomerisieren. Bereits Tschesche u. Bohle⁴⁶⁾ hatten vermutet, daß diese Isomerisierung in einem Umlappen der Seitenkette bestehe; Speiser u. Reichstein³⁸⁾ konnten diese Vermutung für das Periplogenin (LV), das unter der Einwirkung eines Fermentes aus Strophantussamen in Alloperiplogenin (LVII) übergeht, be- weisen.



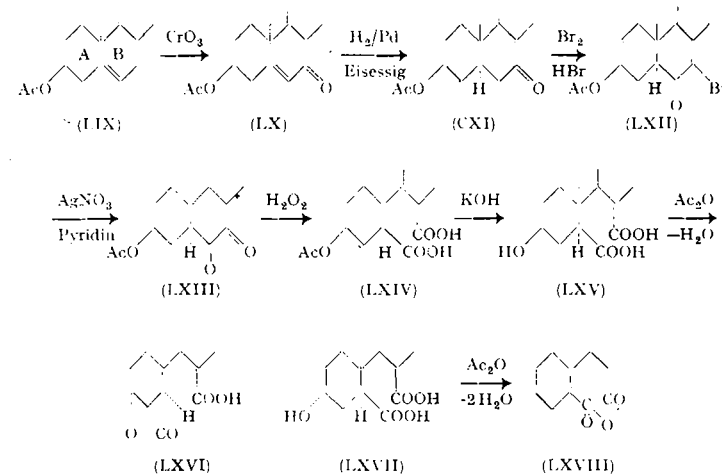
Wie das Reaktionsschema zeigt, ergibt der Abbau zu den bekannten Verbindungen β -Acetoxy-ätiolallocholansäure-methylester (LVI) und β -Acetoxy-14-iso-17-iso-ätiolallocholansäure-methylester (LVIII) eindeutige Beweise für die Konfigurationen von Periplogenin (LV) und Alloperiplogenin (LVII) bezüglich

der Lage der Seitenkette. Daß dabei beim Ester (LVI) eine zusätzliche Isomerisierung an C-14 eingetreten ist, hat für das vorliegende Problem keine Bedeutung.

2. OH-Gruppe an C-3

Steroide, bei denen das C-Atom 3 durch Substitution mit einer OH-Gruppe asymmetrisch geworden ist, wie es bei den Sterinen und überhaupt bei den meisten sauerstoffhaltigen natürlichen Steroiden der Fall ist, treten erwartungsgemäß in zwei Formen auf. Schon frühzeitig hatte Windaus beobachtet, daß Sterine, die in Bezug auf dieses C-Atom die gleiche Konfiguration besitzen, mit Digitonin eine schwer lösliche Additionsverbindung geben, während dies ihre künstlich bereiteten, am C-3 epimeren, Partner nicht tun. Die fällbaren Naturstoffe wurden in der Folge durch die Vorsilbe „normal“ bezeichnet, die unfällbaren Epimeren mit „epi“. Da je nach den Hydrierungsbedingungen entweder die eine oder die andere Form bevorzugt aus der entsprechenden 3-Carbonyl-Verbindung entsteht, ergab die Hydrierungsregel von Auwers und Skita⁴⁷⁾ Anhaltspunkte, um den *epi*-Verbindungen 3α - und den normalen Verbindungen 3β -Konfiguration zu erteilen⁴⁸⁾.

Die sehr wünschenswerte Bestätigung dieser Zuordnung hat Shoppee⁴⁹⁾ geführt:



Cholesterinacetat (LIX) wurde in verschiedenen Reaktionsschritten laut Schema in das 3-Acetoxydiketon (LXIII) übergeführt, das bei oxydativer Aufspaltung des Ringes B und nachfolgender Verseifung der 3-Acetoxy-Gruppe die Dicarbonsäure (LXV) ergab. Diese Dicarbonsäure (LXV) spaltet unter Einwirkung von heißem Acetanhydrid ein Mol Wasser ab und geht dabei in das Lacton (LXVI) über. Die auf anderem Weg dargestellte, an C-3 epimere Dicarbonsäure (LXVII) verlor bei gleichartiger Behandlung zwei Mole Wasser unter Bildung eines ungesättigten Anhydrides (LXVIII). Modellbetrachtungen zeigen, daß sich bei der Säure (LXV) ein Lacton geradezu zwangsläufig bilden muß, wenn Hydroxyl an C-3 und Carboxyl an C-5 auf der gleichen Seite liegen. Da für die COOH-Gruppe aus der Ringverknüpfung A/B β -Stellung folgt, ist somit auch die OH-Gruppe an C-2 β -ständig. Ebenso zeigt das Modell die Unmöglichkeit einer Lactonisierung bei der an C-3 epimeren Säure (LXVII), was durch die Versuche ebenfalls bestätigt worden ist.

Gleiche Stellung der OH-Gruppe an C-3 wie das Cholesterin und die übrigen Sterine besitzen die Herzgifte und verwandte Verbindungen⁷⁾, die Steroide der Nebennierenrinde (Ausnahme Compound C von Kendall⁵⁰⁾, die Sapogenine⁷⁾ und das Dehydroandrosteron aus Männerharn, die also sämtlich zur 3 β -Reihe gehören. Alle übrigen 3-Oxysteroiden müssen infolgedessen der 3 α -Reihe angehören, nämlich die Gallensäuren (Ausnahme β -Phocaecholsäure⁵¹⁾ und β -Hyodesoxycholsäure⁵²⁾) und das Androsteron aus Männerharn. Die im Harn ausgeschiedenen Pregnan- und Allopregnan-Derivate, die aus Corpus luteum, Placenta und Nebennierenrinde stammen, gehören beiden Reihen an⁸⁾.

³⁸⁾ Speiser u. Reichstein, ebenda 30, 2143 [1947].

³⁹⁾ Speiser, Helv. chim. Acta 32, 1368 [1949].

⁴⁰⁾ K. Meyer, ebenda 29, 718, 1908 [1946].

⁴¹⁾ Katz, ebenda 31, 993 [1948].

⁴²⁾ K. Meyer, ebenda 32, 1593 [1949].

⁴³⁾ K. Meyer, ebenda 32, 1599 [1949].

⁴⁴⁾ Soweit hier nicht, wie bei dem $\Delta^{5,4}$ -ungesättigten Scillaridin A, Doppelbindungen an Ringverknüpfungsstellen für den betreffenden Molekelt Zuordnungen unmöglich machen: Stoll u. Renz, Helv. Chim. Acta 24, 1380 [1941].

⁴⁵⁾ L. Fieser, The Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene, S. 398, 2. Aufl., New York 1937.

⁴⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 654 [1938].

⁴⁷⁾ Vgl. die Neufassung dieser Regel bei Weidlich, diese Ztschr. 58, 30 [1945].

⁴⁸⁾ Über Beziehungen zwischen der Lage der 3-Oxy-Gruppe und der Fähigkeit zur Glucosid-Bildung s. Miescher u. Fischer, Helv. Chim. Acta 21, 336 [1938]. Über Beziehungen zwischen dem räumlichen Bau und der Bildung flüssiger Krystalle bei 3-Oxy-steroiden hat kürzlich Wiegand (Z. Naturforsch. 4b, 249 [1949]) berichtet.

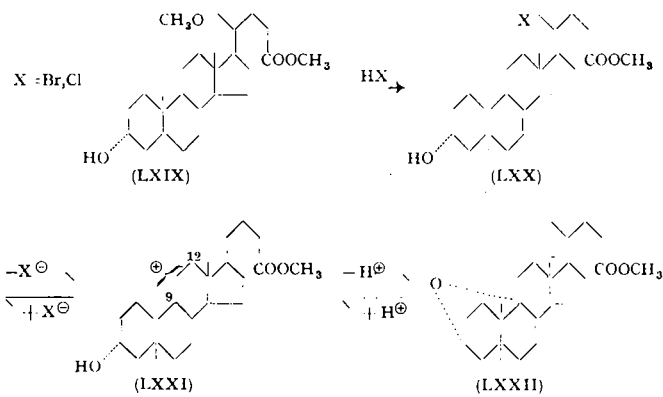
⁴⁹⁾ J. Chem. Soc. [London] 1948, 1032.

⁵⁰⁾ vom Euw u. Reichstein, Helv. chim. Acta 30, 205 [1947].

⁵¹⁾ Lettré, S. 140.

⁵²⁾ s. Abschnitt E.

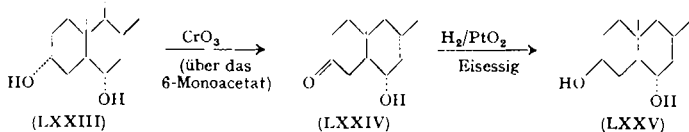
Kendall u. Mitarbeiter⁵³⁾ haben die α -Stellung der 3-Oxy-Gruppe bei den Gallensäuren auch direkt beweisen können.



Der Methylester der aus Desoxycholsäure zugänglichen 3 α -Oxy-12-methoxy- $\Delta^{9,11}$ -cholsäure (LXIX) ließ sich mit Halogenwasserstoffsäuren in die entsprechende 12-Halogenverbindung (LXX) überführen. Diese ist in nichtpolaren Lösungsmitteln stabil, geht aber bei der Behandlung mit Wasser und Natriumbicarbonat beinahe quantitativ über das mesomeres Ion (LXXI) in ein 3,9-Epoxyd (LXXII), dessen Konstitution weitgehend gesichert ist, über. Durch Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren bildet sich der 12-Halogenester (LXX) zurück. Auch hier zeigt das Kalottenmodell, daß sich ein derartiges Epoxyd (LXXII) nur bilden kann, wenn Oxyd-Ring und Methyl-Gruppe an C-10 auf verschiedenen Seiten der Ringebene liegen, und wenn ferner die Ringe A und B in eis zueinander stehen, d. h. der Oxyd-Ring ist α -ständig, und damit ist nicht nur für die 3-Oxy-Gruppe der Gallensäuren die α -Stellung bewiesen, sondern zugleich eis-Verknüpfung der Ringe A/B bei den Gallensäuren.

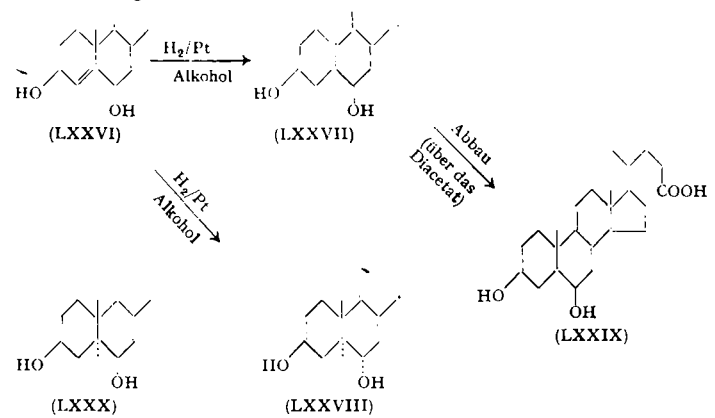
3. OH-Gruppen an C-6, -7 und -12

Die natürlichen Gallen- oder Cholsäuren tragen eine oder mehrere Oxy-Gruppen, von denen man bis jetzt über diejenigen an den C-Atomen 3, 6, 7 und 12 gesicherte Aussagen machen kann. 6-ständige OH-Gruppen besitzen zwei Gallensäuren aus Schweinegalle, Hyodesoxy-cholsäure⁵⁴⁾ und β -Hyodesoxy-cholsäure⁵⁵⁾, beides 3,6-Dioxy-cholsäuren. Hyodesoxycholsäure (LXXIII) ist als 3 α , 6-Dioxy-cholsäure erkannt worden, weil man sie durch Entfernung der 6-ständigen OH-Gruppe ohne Veränderung der Konfiguration an C-3 in die Lithocholsäure mit nachgewiesen α -ständiger 3-Oxy-Gruppe überführen konnte⁵⁶⁾. Da man ferner Hyodesoxy-cholsäure (LXXIII) ohne Konfigurationsänderung an C-6 über die 3-Ketosäure (LXXIV)⁵⁷⁾ in β -Hyodesoxycholsäure (LXXV) umwandeln kann⁵⁸⁾, haben die beiden Säuren aus Schweinegalle gleiche Konfiguration an C-6; β -Hyodesoxycholsäure (LXXV) ist eine 3 β -6-Dioxycholsäure.

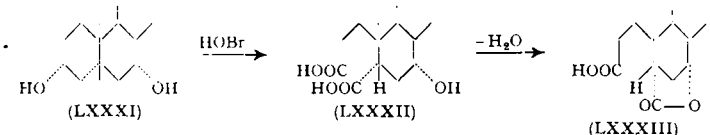


Die noch unklare Stellung der 6-Oxy-Gruppe konnte indirekt bestimmt werden. Durch Hydrierung des Δ^4 -Cholesten-3 β , 6-diols (LXXVI) entsteht 3 β , 6 β -Koprostandiol (LXXVII)⁵⁹⁾. Die β -Stellung der 6-Oxy-Gruppe ergibt sich aus der Konfiguration des bei der Hydrierung gleichfalls entstehenden 3 β , 6 β -Cholestandiols (LXXVIII). Bei dieser Verbindung ist die 6-Oxy-Gruppe wesentlich reaktionsträger als bei der ebenfalls bekannten 6-epi-Verbindung (LXXX), sie ist also sterisch stärker gehindert und, wie das Kalottenmodell zeigt, β -ständig. Durch Abbau der Seitenkette entsteht aus dem 3 β , 6 β -Koprostandiol (LXXVII) eine 3 β , 6 β -Dioxycholsäure (LXXIX), die mit β -Hyodesoxycholsäure (LXXV) nicht identisch ist⁶⁰⁾. Somit kann β -Hyodesoxycholsäure (LXXV) nur die 3 β , 6 α -Dioxycholsäure sein, während

bei der Hyodesoxycholsäure (LXXIII) die 3 α , 6 α -Dioxycholsäure vorliegt.

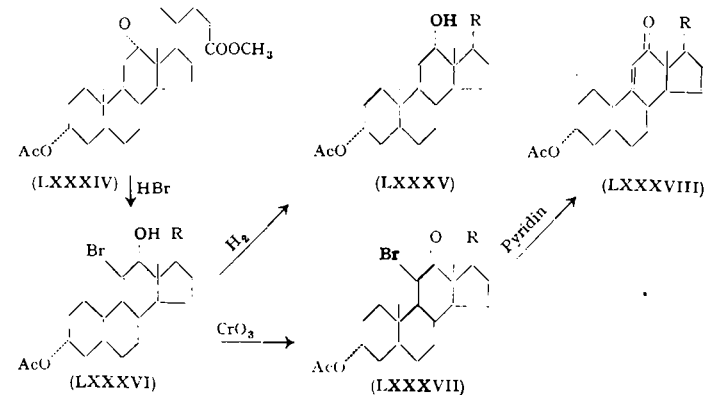


Bei zwei Gallensäuren mit 7-ständiger OH-Gruppe konnte die Konfiguration dieses Hydroxyls ebenfalls aufgeklärt werden: Chenodesoxycholsäure (LXXXI) aus Gänsegalle⁶⁰⁾ und Ursodesoxycholsäure aus Eisbärengalle⁶¹⁾. Der Nachweis wurde von Shoppee⁶⁰⁾ geführt; er entspricht demjenigen für die β -Stellung der 3-Oxy-Gruppe des Cholesterins, nur mit genau umgekehrten stereochemischen Verhältnissen.



Chenodesoxy-cholsäure (LXXXI) ergibt bei der Oxydation eine Oxy-dicarbonsäure (LXXXII), die leicht in die Lactonsäure (LXXXIII) übergeht. Das Modell zeigt eine Möglichkeit zur Lacton-Bildung nur bei gleicher sterischer Anordnung von Carboxyl an C-5 und Hydroxyl an C-7, und die α -Stellung der OH-Gruppe ergibt sich aus der gleichartigen Stellung der COOH-Gruppe, die ihrerseits aus der cis-Verknüpfung der Ringe A/B resultiert. Chenodesoxycholsäure ist also eine 7 α -Oxysäure und die ihr nur an C-7 epimere Ursodesoxycholsäure (beide Säuren liefern bei partieller Oxydation die gleiche 7-Ketosäure⁶¹⁾) muß infolgedessen eine 7 β -Oxysäure sein.

Gallagher u. Long⁶²⁾ haben auch für die OH-Gruppe an C-12 der Desoxycholsäure aus Rindergalle⁶³⁾ α -Stellung bewiesen:



Das mittels Perbenzoesäure gewonnene 11,12-Epoxyd der Lithocholsäure (LXXXIV) ergibt mit HBr unter Öffnung des Oxyd-Ringes das entsprechende Bromhydrin (LXXXVI). Nach der Gesetzmäßigkeit für das Aufspalten derartiger Ringe kann für Hydroxyl an C-12 und für Brom an C-11 ohne weiteres trans-Stellung angenommen werden. Ferner steht fest, daß die OH-Gruppe gleiche räumliche Lagerung wie bei den natürlichen Gallensäuren hat, da sich das Bromhydrin (LXXXVI) katalytisch zur Desoxycholsäure (LXXXV) reduzieren läßt. Oxydation des Bromhydrins (LXXXVI) führte zur 11-Brom-12-keto-Verbindung (LXXXVII), die, im Gegensatz zur ebenfalls bekannten 11 α -Brom-12-keto-Verbindung, leicht HBr unter Bildung der ungesättigten Carbonyl-Verbindung (LXXXVIII) abspaltet. Diese leichte Abspaltung von HBr bedeutet, daß Halogen an C-11 und Wasserstoff an C-9 trans-ständig sind. Da für diesen Wasserstoff aus der Ringverknüpfung B/C α -Stellung resultiert, steht das Brom an C-11 in β und das zu diesem wiederum transständige Hydroxyl an C-12 in α .

⁵³⁾ Mattox, Turner, Engel, McKenzie, McGuckin u. Kendall, J. biol. Chemistry 164, 569 [1946]; Mattox, Turner, McKenzie, Engel u. Kendall, J. biol. Chemistry 173, 283 [1948].

⁵⁴⁾ Lettré, S. 67ff.

⁵⁵⁾ Kimura, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 248, 280 [1937].

⁵⁶⁾ Lettré, S. 73.

⁵⁷⁾ Moffett, Stafford, Linck u. Hoehn, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1855 [1946].

⁵⁸⁾ Moffett u. Hoehn, ebenda 69, 1995 [1947].

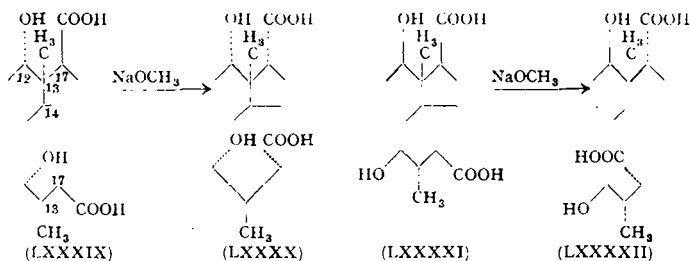
⁵⁹⁾ Reichstein u. Reich, Ann. Rev. Biochemistry 15, 155 [1946].

⁶⁰⁾ Lettré, S. 73.

⁶¹⁾ Iwasaki, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 244, 181 [1936].

⁶²⁾ J. biol. Chemistry 162, 495 [1946]. ⁶³⁾ Lettré S. 56.

Ein weiterer Beweis für die α -Stellung der 12-Oxy-Gruppe wird von *Sorkin u. Reichstein*⁶⁴⁾ geführt, welche die vier Ätiodesoxy-cholsäuren (LXXXIX bis LXXXII) auf ihre Fähigkeit zur Lactonisierung hin untersuchten.

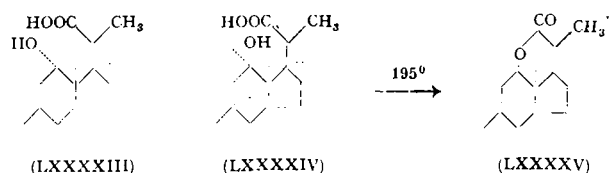


Wie sich besonders deutlich aus den in Richtung der Bindung 13–14 gezeichneten Projektionen ergibt, sollte nur die Oxsäure (LXXXX) ein Lacton bilden. Die beiden Ätiösäuren mit β -ständiger Carboxyl-Gruppe waren bereits bekannt (LXXXIX und LXXXXI), sie lactonisieren nicht. Behandlung dieser Säuren mit Natriummethylat ergab die beiden an C-17 epimeren Säuren (LXXXX u. LXXXXII), von denen nur die eine (LXXXX) zur Lacton-Bildung veranlaßt werden konnte. Diese Säure (LXXXX) ist durch Umlagerung aus der „natürlichen“ Ätiösäure entstanden, der also selber Konstitution (LXXXIX) zukommen muß.

In Tabelle 2 sind jene Gallensäuren zusammengefaßt, bei denen die sterischen Lagen der Hydroxyl-Gruppen mit Sicherheit feststehen. Die Ergebnisse der chemischen Untersuchungen werden durch die Differenzen der molekularen Drehungen bestätigt⁶⁵⁾.

Tabelle 2	
	Lithocholsäure
	Hyodesoxycholsäure
	β -Hyodesoxycholsäure
	Chenodesoxycholsäure
	Ursodesoxycholsäure
	Desoxycholsäure
	Cholsäure

Die Festlegung der 12-Oxy-Gruppe als α -ständig erlaubt gleichzeitig eine Aussage über die Lage der Seitenkette an C-17. *Koechlin u. Reichstein*⁶⁶⁾ hatten vergebens versucht, die Bisdor-desoxycholsäure (LXXXXIII) zur Lactonbildung zu zwingen. Dieser Versuch glückte jedoch,



wenn auch unter energischen Bedingungen, bei der 12-epi-Bisnor-desoxycholsäure (LXXXXIV)⁶⁷⁾. Es ergibt sich daraus, daß die „natürliche“ Säure (LXXXXIII) die Seitenkette an C-17 entgegengesetzt zum α -ständigen Hydroxyl an C-12, also β -ständig, tragen muß.

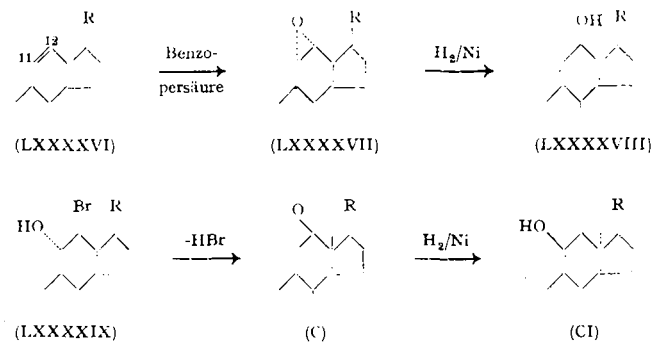
Dasselbe ergibt sich aus der Formelreihe (LXXXIX bis LXXXXII), die darüber hinaus noch zeigt, daß nicht nur trans-Stellung der Substituenten an C-12 und C-17 nötig ist, sondern auch β -Stellung der Seitenkette (LXXXIX), da sich der (fünftgliedrige) Lacton-Ring nur dann schließt, wenn sich die betreffenden Substituenten auf der vom Methyl an C-13 abgekehrten Seite der Molekel befinden.

4. OH-Gruppe an C-11

Bereits 1943 hatten *Reichstein u. Mitarbeiter*⁶⁸⁾ festgestellt, daß die OH-Gruppe an C-11 der Corticosteroide umgekehrt wie diejenige an C-12 der Gallensäuren konfiguriert ist.

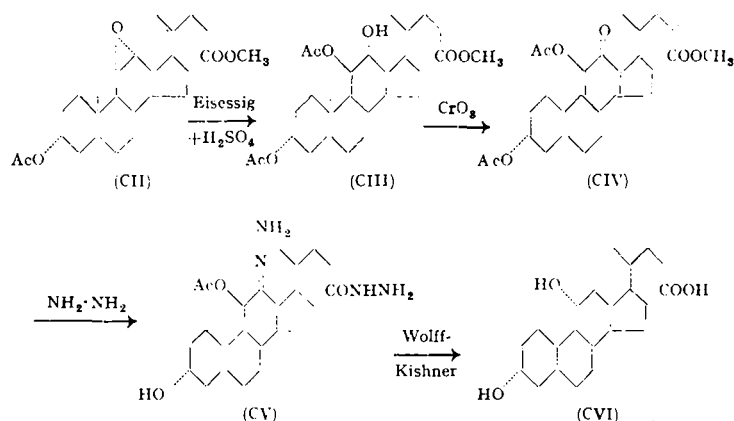
Das aus (LXXXVI) mittels Benzopersäure dargestellte 11, 12-Oxyd (LXXXVII) ist sterisch verschieden von dem durch HBr-Abspaltung aus dem Bromhydrin (LXXXIX) erhaltenen 11,12-Oxyd (C). Da das Oxyd (XCVII) bei der Druckhydrierung ein Derivat der Cholsäure (LXXXVIII) mit α -ständiger OH-

Gruppe an C-12 ergibt, muß es selber die Konfiguration eines α -Oxydes besitzen und die isomere Verbindung (C) die eines β -Oxydes. Die aus (C) bei Öffnung dieses β -Oxydringes entstehende Verbindung (CI), die sich mit Corticosteroiden experimentell



verknüpfen läßt, hat somit an C-11 β -Konfiguration. *Walden*-sche Umkehrungen sind bei den Druckhydrierungen nicht zu erwarten, da sie bei Oxydspaltungen im allgemeinen nur an solchen C-Atomen stattfinden, deren Bindung zum Oxydsauerstoff gelöst wird.

Die β -Stellung der 11-Oxygruppe wurde durch *Long u. Gallagher*⁶⁹⁾ auf völlig andere Weise gezeigt.



Das 11,12-Epoxyd (CII, vgl. auch LXXXIV) wurde durch Acetolyse in den Methylester der 3 α ,11 β -Diacetoxy-12 α -oxycholsäure (CIII) übergeführt. Die β -Stellung der 11-Oxy-Gruppe ergibt sich einmal in Analogie zur Öffnung des Oxyd-Ringes mittels Halogenwasserstoffsäuren (LXXXVI), dann aus der Tatsache, daß sie schwer verseifbar, also sterisch gehindert ist. Bei der Umsetzung des in der 12-Stellung oxydierten Esters (CIV) mit Hydrazin werden nämlich die Estergruppierungen an C-3 und in der Seitenkette gespalten, während die 11-Acetoxy-Gruppe nicht verseift wird (CV). Reduktion des Säurehydrazid-hydrazons (CV) nach *Wolff-Kishner* führt zu einer 3,11-Dioxycholsäure (CVI). Im Verlaufe dieser Reduktion muß an C-11 *Walden*-sche Umkehrung eingetreten sein, denn die dort befindliche Oxy-Gruppe ist nunmehr leicht acetylierbar und spaltet schwer Wasser ab, so daß sie sich in der sterisch ungehinderten α -Position befindet. Die andersartigen Eigenschaften der 11 β -Oxy-Gruppe bei (CIV), schwere Acetylierbarkeit und leichte Dehydratisierung infolge sterischer Hinderung, sind aber auch das Charakteristikum der 11-Oxy-Gruppe natürlicher Corticosteroide, die infolgedessen ebenfalls β -ständig sein muß.

Die β -Konfiguration ist eine allgemeine Eigenschaft aller Corticosteroide mit einer Oxy-Gruppe an C-11⁷⁰⁾. Auch einige Herzgiftgenine tragen an diesem C-Atom eine Hydroxyl-Gruppe, für die man aber noch nicht eine derart allgemeine Aussage treffen kann. Für das Sarmentogenin hat *Katz*⁴¹⁾ α -Konfiguration des Hydroxyls an C-11 nachgewiesen.

5. OH-Gruppe an C-17

Die Sauerstofffunktion an C-17 ist für die physiologische Wirksamkeit androgener und östrogenen Hormone entscheidend (vgl. Abschn. G). Die Zuordnung der Konfiguration an die beiden Hormone mit einer 17-Oxygruppe, Testosteron und Östradiol, war hauptsächlich auf Grund der verschiedenen Verseifungsgeschwindigkeiten geschehen¹⁹⁾, in neuerer Zeit noch einmal auf Grund der verschiedenen starken Adsorbierbarkeit⁷⁰⁾. In der

⁶⁴⁾ *Helv. chim. Acta* 29, 1218 [1946].

⁶⁵⁾ *Plattner u. Heusser, Helv. chim. Acta* 27, 748 [1944]. In dieser Arbeit wird allerdings die 12-Oxy-Gruppe noch als β -ständig formuliert.

⁶⁶⁾ *Helv. chim. Acta* 25, 918 [1942].

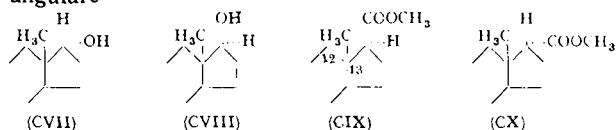
⁶⁷⁾ *Sorkin u. Reichstein, ebenda* 27, 1631 [1944].

⁶⁸⁾ *Reich u. Reichstein, ebenda* 26, 562 [1943]; *Ott u. Reichstein, ebenda* 26, 1799 [1943].

⁶⁹⁾ *J. biol. Chemistry* 162, 511 [1946]; vgl. ferner *Gallagher u. Long, ebenda* 162, 521 [1946].

⁷⁰⁾ *Bersin u. Loheyde, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 283, 275 [1949].

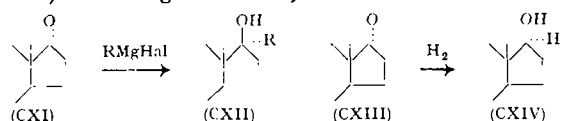
Annahme, für eine sterische Behinderung der 17-Oxygruppe sei die anguläre



Methylgruppe an C-13 von ausschlaggebender Bedeutung, wurde den sterisch gehinderten und physiologisch weniger aktiven Verbindungen 17 β -, den leichter verseifbaren Partnern, wie sie in den natürlich vorkommenden, physiologisch hochaktiven Sexualhormonen vorliegen, 17 α -Konfiguration zugeteilt. So wurde, unter Beziehung auf die Methylgruppe an C-13, natürliches Testosteron auch als trans-Testosteron (CVII), sein künstlich bereitetes Epimeres als cis-Testosteron (CVIII) bezeichnet⁷¹⁾.

Betrachtet man aber die beiden an C-17 epimeren Ätiosäuren mit gesicherter Lage der Carboxyl-Gruppen, so sind die Verhältnisse gerade umgekehrt: Die 17 β -Carbomethoxy-Gruppe (CIX) ist wesentlich leichter verseifbar als ihr Epimeres (CX)⁶⁴⁾. Es muß also für die sterische Behinderung eines 17-ständigen Substituenten der Einfluß der Methyl-Gruppe C-12 bzw. des ganzen Ringsystems größer als derjenige der Methyl-Gruppe an C-13 sein*). Da die Reaktionsfähigkeit von Hydroxyl und Carboxyl an C-17 aber prinzipiell die gleiche sein muß, ziehen *Goldberg* u. Mitarbeiter⁷²⁾ den Schluß, daß die bisher gültigen Konfigurations-Bezeichnungen für die 17-Oxygruppe umzukehren sind.

Die Schweizer Autoren weisen noch auf folgende Punkte hin, die ihre Annahme stützen: Bei den natürlichen 17-Oxypregnanstoffen (z. B. CXXVI) befindet sich die 17-Oxygruppe infolge sehr wahrscheinlicher β -Stellung der Seitenkette in trans-Stellung zum Methyl an C-13, die Oxygruppe ist stärker gehindert als das Hydroxyl der an C-17 Isomeren (z. B. CXXXI). *Fieser* u. *Fieser*⁷³⁾ stellen ergänzend fest, daß bei der



Reaktion von 17-Ketosteroiden mit *Grignard*-Verbindungen (CXI \rightarrow CXII) das Reagens an die sterisch weniger gehinderte Rückseite der Molekel herantritt und durch Öffnung der rückwärtigen Bindung (punktirierte Linie) die resultierende Oxygruppe eine β -ständige sein muß**). Aus dem gleichen Grund hat aber auch das bei Reduktionen (CXIII \rightarrow CXIV) als Hauptprodukt entstehende, mit dem natürlichen Steroidhormon identische, 17-Oxyprodukt β -Konfiguration.

Auch bei den D-Homo-Steroiden, die durch Erweiterung von Ring D aus natürlichen Steroiden entstehen, tragen die physiologisch wirksameren Produkte sehr wahrscheinlich die OH-Gruppe an C-17a (= C-17 bei Steroiden) in cis-Stellung zum Methyl an C-13 (CXV), was ebenfalls für eine Umkehrung der bisher gültigen sterischen Bezeichnungen spricht⁷⁴⁾.

Wenn diese sehr bedeutsamen Folgerungen, aus denen sich für Testosteron und Östradiol β -Stellung der 17-Oxy-Gruppe ergibt (CVIII) auch große Wahrscheinlichkeit besitzen und inzwischen allgem. anerkannt worden sind, so bleibt dennoch ein zwingender chemischer Beweis sehr zu wünschen.

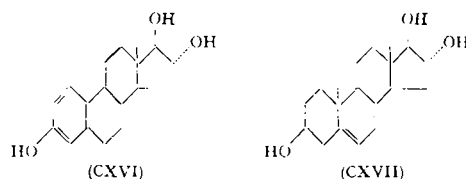
6. OH-Gruppe an C-16

Bei zwei natürlichen 17-Oxysteroiden ist die Konfiguration dieses Substituenten aufgeklärt worden, bei dem weiblichen Sexualhormon Östriol (CXVI) und bei einem 3, 16, 17-Androstentriol (CXVII) aus Männerharn⁷⁴⁾.

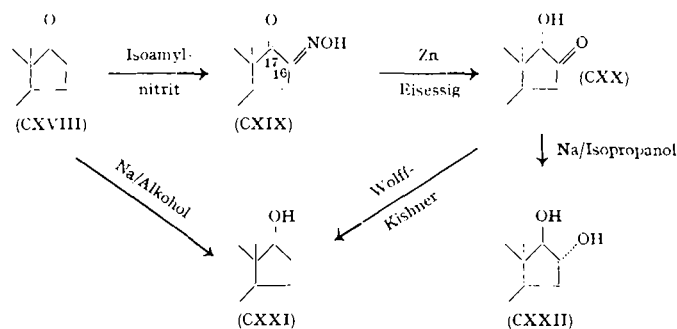
⁷¹⁾ Die Bezeichnung α -Östradiol (*Butenandt* u. *Goergens*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 248, 129 [1937]) ist nicht aus sterischen Gründen erfolgt, die Übereinstimmung mit der bis vor kurzem gültigen Nomenklatur war zufällig.
*) Anm. b. d. Korr.: *Shopee* (Nature [London] 166, 107 [1950]) weist darauf hin, daß die Verseifung von 17-Acetat- und 17-Carbonsäureestern infolge freier Drehbarkeit der extracyclischen Bindungen keinem sterischen Hinderungseffekt durch die Asymmetriezentren des Kohlenstoffgerüsts unterliegt.
⁷²⁾ *Goldberg*, *Sieck*, *Robert* u. *Plattner*, Helv. chim. Acta 30, 1441 [1947].
⁷³⁾ *Experientia* 4, 285 [1948].

***) Anm. b. d. Korr.: Eine Verfeinerung dieser Betrachtungsweise und ihre Ausdehnung auf die C-Atome 5, 6, 11 und 12 ist von *Fieser* (*Experientia* 6, 312 [1950]) veröffentlicht worden. Diese wichtige Arbeit konnte hier nicht mehr berücksichtigt werden.
⁷⁴⁾ *Hirschmann*, J. biol. Chemistry 150, 363 [1943]; *Marrian*, Nature [London] 154, 19 [1944]; *Biochemic. J.* 38, 322 [1944].

Butenandt u. *Zander*⁷⁵⁾ haben bewiesen, daß die 17-Oxygruppe des Östriols (CXVI) gleiche sterische Anordnung wie diejenige des Östradiols (CXXI bzw. XXI), für die im vorigen Abschnitt β -Stellung gezeigt wurde, besitzt.



Das durch *Stodola*-Reduktion⁷⁶⁾ des 16-Isonitroso-östrons (CXIX) gewonnene Ketol (CXX)^{77, 78)}, dem nach *Huffman* u. *Lott*⁷⁸⁾ die Konstitution eines 16-Keto-östradiols zukommt, geht bei *Wolff-Kishner*-Reduktion in Östradiol (CXXI) über. Da sich (CXX) andererseits zu Östriol reduzieren läßt^{77, 78)}, sind Östradiol

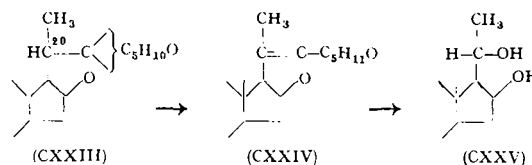


(CXXI) und Östriol (CXXII) beide an C-17 β -konfiguriert. Im Gegensatz zu einem synthetischen Isomeren des Östriols⁷⁹⁾ vermögen die benachbarten OH-Gruppen des natürlichen Steroids (CXXII) kein Acetonid zu bilden⁷⁷⁾. Da aber bei Fünfringen Unfähigkeit zur Acetonidbildung für benachbarte Hydroxyle trans-Stellung anzeigt, muß die 16-Oxygruppe des Östriols (CXXII) α -ständig sein, und es liegt eine 3, 16 α , 17 β -Trioxo-Verbindung vor.

Huffman u. *Lott*⁷⁸⁾ haben die β -Stellung der 17-Oxygruppe auch für das 3, 16, 17-Androstentriol (CXVII) nachgewiesen und gezeigt, daß bei dieser Verbindung die benachbarten OH-Gruppen des Ringes D ebenfalls trans-ständig sind. Da ferner *Ruzicka* u. Mitarbeiter⁸⁰⁾ durch Vergleiche der molekularen Drehungsdifferenzen für Östriol (CXVI) und 3, 16, 17-Androstentriol (CXVII) gleiche Konfiguration der Substituenten im Ring D nachwiesen, handelt es sich bei (CXVII) um das 3 β , 16 α , 17 β -Androstentriol*).

Verschiedene Herzgiftgenine wie das Gitoxygenin⁴⁰⁾ tragen ebenfalls eine 16-Oxy-Gruppe, über deren Konfiguration aber bis jetzt noch nichts bekannt ist.

Schließlich ist das C-Atom 16 bei den Sapogeninen Ausgangspunkt einer Oxyd-Brücke, für die man wohl ebenfalls β -Stellung annehmen muß.



Der Abbau eines Sapogenins (CXXIII) über das Pseudosapogenin (CXXIV) liefert ein Pregnan-Derivat (CXXV) mit β -ständiger Seitenkette⁷⁾. Da eine Umlagerung im Verlaufe dieses Abbaus nicht zu erwarten ist, wird auch die Methin-Gruppe C-20 des Sapogenins (CXXIII) β -ständig sein. Daraus folgt aber

⁷⁵⁾ Unveröffentlicht; erscheint in Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.

⁷⁶⁾ *Stodola* u. a., J. Org. Chemistry 6, 841 [1941]; 7, 336 [1942].

⁷⁷⁾ *Butenandt* u. *Schäffler*, Z. Naturforsch. 1, 82 [1946].

⁷⁸⁾ J. Amer. Chem. Soc. 69, 1835 [1947]; 71, 721 [1949].

⁷⁹⁾ Eine Zusammenstellung aller bisher dargestellten 16-Oxysteroiden geben *Huffman* u. *Lott* (J. Amer. Chem. Soc. 71, 721 [1949]). Da diese Autoren die Ergebnisse von *Goldberg* und Mitarb.⁷²⁾ noch nicht berücksichtigt haben, müssen ihre sterischen Bezeichnungen für die Substituenten an C-16 und C-17 umgekehrt werden.

⁸⁰⁾ *Ruzicka*, *Prelog* u. *Wieland*, Helv. chim. Acta 28, 1609 [1945].

*) Anm. b. d. Korr.: Inzwischen ist ein von *Hirschmann* u. *Hirschmann* (J. biol. Chemistry 157, 601 [1945]) aus dem Harn eines Knaben mit einem Nebennierenrindentumor isoliertes Pregnan-Derivat ebenfalls als 16 α -Oxy-Verbindung erkannt worden; es handelt sich um das 3 β , 16 α , 20 α -Pregnentriol (*Hirschmann* u. *Hirschmann*, J. biol. Chemistry 184, 259 [1950]).

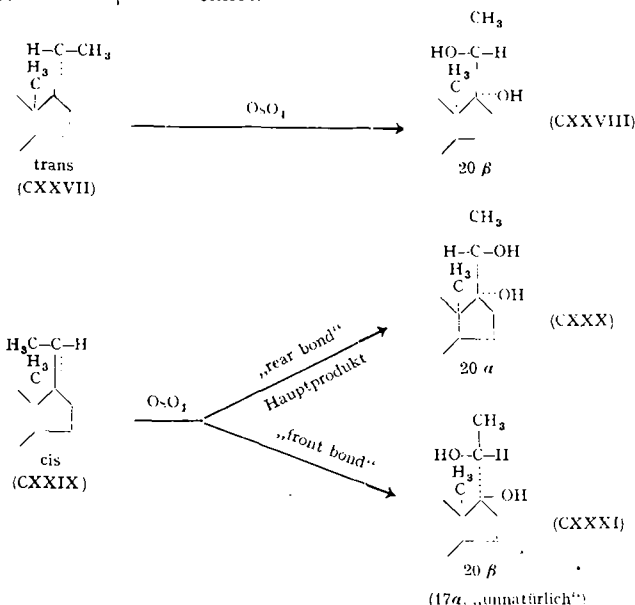
für die Oxyd-Brücke zwangsläufig gleichfalls β -Stellung, da beide Substituenten in einen gemeinsamen Fünfring eingebaut sind.

7. Tertiäre OH-Gruppen an C-5, -14 und -17

Die Lage dieser OH-Gruppen ist durch die allgem. Konfiguration an den betreffenden Asymmetriezentren festgelegt. So stehen die Hydroxyle an C-5 (XXXV) und C-14 (XXXIV) der Herzgiftgenine infolge der cis-Verknüpfungen A/B und C/D stets in β und die 17-Oxy-Gruppe der Corticosteroide (z. B. (CXXVI)) infolge der β -Stellung der Seitenkette stets in α^{50} . Es erübrigt sich bei den natürlichen Steroiden daher, die Lage dieser tertiären Hydroxyle durch die entsprechenden Affixe zu kennzeichnen.

8. Isomerie an C-20

Sieben physiologisch inaktive Cortin-Stoffe enthalten ein Asymmetriezentrum an C-20. Fieser u. Fieser⁷³⁾ versuchen, auch diesem, in der Seitenkette gelegenen, Asymmetriezentrum eine Beziehung zu C-17 und damit zum gesamten Ringsystem zu geben. Um eine feste Beziehung der beweglichen Seitenkette zum Ringgerüst zu schaffen, wird vorgeschlagen, am Modell das C-Atom 21 so weit wie möglich nach hinten zu drehen, gleichgültig, ob die Seitenkette in β -Stellung oder in „unnatürlicher“ α -Stellung ansetzt. In der Projektion gezeichnet, weist die Seitenkette dann senkrecht nach oben mit dem Methyl C-21 an der Spitze. Der dadurch in eine feste Lage zu C-17 gebrachte Substituent an C-20 wird, wie CXXVII–CXXX verdeutlicht, als 20 α - oder 20 β - bezeichnet.



Bei der Klassifizierung der 20-Oxycortin-Stoffe gehen Fieser u. Fieser⁷³⁾ von der Überlegung aus, daß die Partial-Synthesen derartiger Verbindungen meistens durch Osmiumsäure-hydroxylierungen einer von C-17 ausgehenden semicyclischen Doppelbindung erfolgen. In der Regel tritt dabei das OsO₄ von der sterisch weniger gehinderten Rückseite der Molekel heran (vgl. Abschn. G) und öffnet dabei die rückwärtige Bindung („rear bond“, punktiert), während die vordere Bindung („front bond“, ausgezogen) erhalten bleibt⁸¹⁾. Durch Betrachtungen über den sterischen Hinderniseffekt beim Herantreten der Osmiumsäure, verbunden mit Vergleichen der molekularen Drehungsdifferenzen konnten die 7 natürlichen 20-Oxy-corticosteroide der 20 α - oder der 20 β -Reihe zugeteilt werden.

Ferner kann man mit Hilfe der Methode der Drehungsdifferenzen aussagen, daß Gallensäuren und Sterine wahrscheinlich 20 β -orientiert sind⁸²⁾.

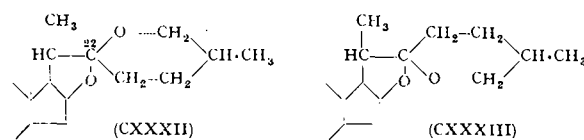
9. Isomerie an C-22

Bei Cholesterin ist das C-Atom 22 nicht asymmetrisch, es wird jedoch zum zusätzlichen Asymmetriezentrum bei den Sa-

⁸¹⁾ Eine Bestätigung dieser Regel hat Salamon (Helv. chim. Acta 32, 130 [1949]) gefunden.

⁸²⁾ Wieland u. Miescher (Helv. chim. Acta 32, 1922 [1949]) kommen auf Grund der Ergebnisse beim Abbau der Seitenkette mittels Benzopersäure zu dem entgegengesetzten Schluß.

pogeninen, die nach der heute allgemein anerkannten Marker-schen Formulierung in der Seitenkette Spiranstruktur besitzen⁷⁾.

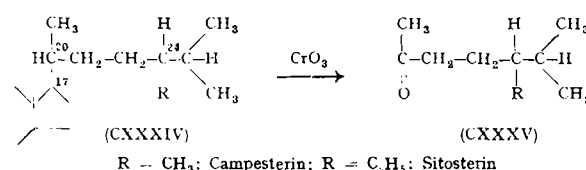


Es gibt bei den Sapogeninen zwei isomere Reihen, die sich durch Isomerie an C-22 unterscheiden, die willkürlichen Bezeichnungen beider Reihen lauten „normal“ (CXXXII) und „iso“ (CXXXIII).

10. Isomerie an C-24

Auch das C-Atom 24 ist bei Cholesterin nicht asymmetrisch, wohl aber bei einigen Sterinen mit 28 und 29 C-Atomen aus Pflanzen und niederen Tieren, die an dieser Stelle eine Methyl- oder Äthyl-Gruppe tragen. Um diese Sterine dennoch auf das Cholestanol-Gerüst beziehen zu können, sind zwei Vorschläge gemacht worden.

Ruigh⁸³⁾ stellt dabei heraus, daß man die Seitenkette solcher Sterine (CXXXIV) durch Chromsäure zu einem optisch aktiven Keton (CXXXV) mit 9 oder 10 C-Atomen aboxydieren kann. Bei diesen Spaltketonen



wird die optische Drehung nur noch durch das asymmetrische C-24 hervorgerufen; etwaige Einflüsse von C-17 und C-20 sind ausgeschaltet. Man soll sich daher bei der Klassifizierung auf die Drehung der Spaltketone beziehen und dies durch den Zusatz „dextro“ oder „laevo“ ausdrücken⁸⁴⁾.

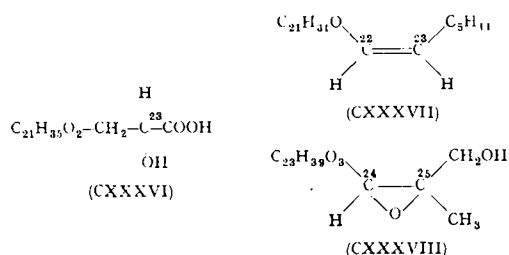
Vorgezogen wird wohl das Prinzip von Fieser u. Fieser⁷³⁾, derartige willkürliche Zuordnungen in der Seitenkette ohne Beziehung auf das Gerüst mit den Affixen a und b zu bezeichnen. So wäre etwa Campestanol ein 24a-Methyl-cholestanol (bzw. 24-dextro-Methyl-cholestanol) und γ -Sitosterin ein 24b-Äthyl-cholesterin (bzw. 24-laevo-Äthylcholesterin). In Tabelle 3 sind einige an C-24 isomere Sterine einander gegenübergestellt.

Tabelle 3

24a- (24 dextro-) Sterine	24b- (24 laevo-) Sterine
Chalinasterin (22,23-Dehydrocampesterin) ⁸⁵⁾	Brassicasterin ⁸⁶⁾
Campesterin ⁸⁶⁾	22,23-Dihydrobrassicasterin (unnatürl.) ⁸⁷⁾
β -Sitosterin ⁸⁸⁾	γ -Sitosterin ⁸⁹⁾

D. Ungeklärte Asymmetriezentren

Bei den übrigen Asymmetriezentren kann man noch keinerlei sterische Aussagen machen, insbes. sind noch keine Isomeren aufgefunden, die sich nur an diesen Stellen der Molekel unterscheiden. Dies gilt z. B. für das C-Atom 23 der β -Phocaecholsäure (CXXXVI)⁹¹⁾, für cis-trans-Isomere bei Steroiden mit ungesättigter Seitenkette vom Typ des Ergosterins (CXXXVII)⁸⁹⁾ und auch für den Äthylenoxydring in der Seitenkette des Scymnols (CXXXVIII) aus Haifischgalle⁹⁰⁾.



⁸³⁾ Ann. Rev. Biochem. 14, 230 [1945].

⁸⁴⁾ Da die Zuordnung auf Grund der optischen Drehung und nicht der absoluten Konfiguration erfolgt, wären in der deutschen Literatur die Zusätze (+) und (–) richtiger.

⁸⁵⁾ Bergmann, Schedt u. Low, J. org. Chemistry 10, 587 [1945].

⁸⁶⁾ Fernholz u. Ruigh, J. Amer. Chem. Soc. 63, 1157 [1941].

⁸⁷⁾ Fernholz u. Ruigh, J. Amer. Chem. Soc. 62, 3346 [1940].

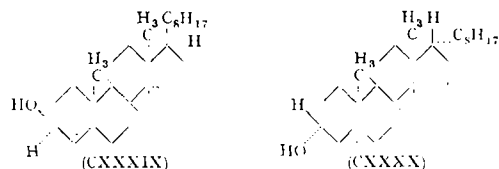
⁸⁸⁾ Dirscherl u. Nahm, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 635 [1943]; Liebig's Ann. Chem. 555, 57 [1943]; diese Ztschr. 60, 54 [1948].

⁸⁹⁾ Sobotka S. 58.

⁹⁰⁾ Lettré S. 149.

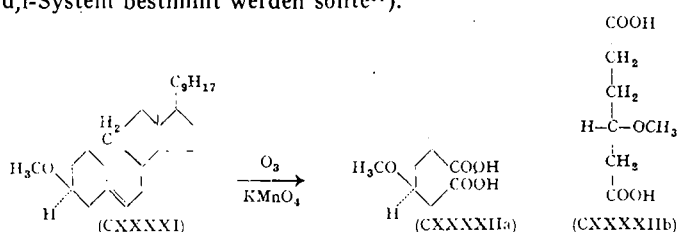
E. Die absolute Konfiguration

Da die β -Stellung der Methyl-Gruppe an C-10 willkürlich festgelegt worden ist, können die drei Steroidgerüste Ätiocholan (XVIII), Ätio-allocholan (XIX) und 14-Iso-ätiocholan (LIV) mit gleicher Berechtigung auch durch ihre Spiegelbilder dargestellt werden, wie es die Formeln (CXXXIX) und (CXXXX) für das Beispiel des Cholestanols zeigen.

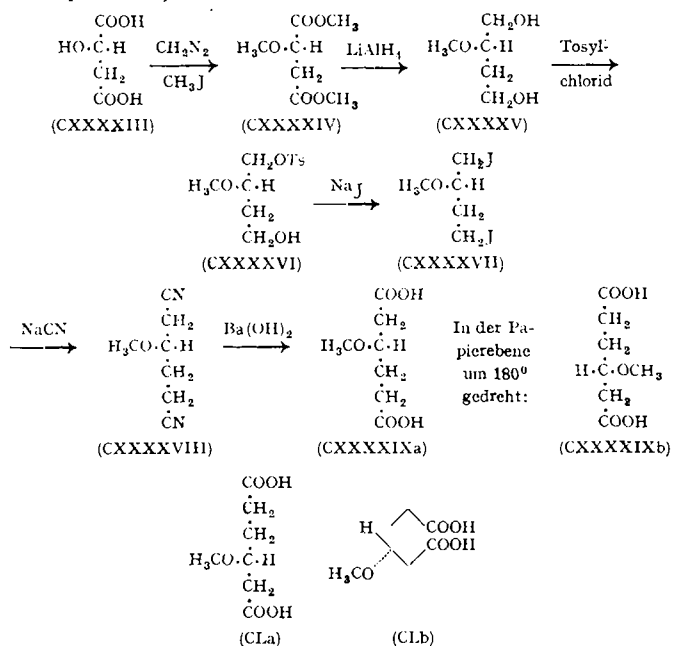


Bemühungen zur Festlegung der absoluten Konfiguration sind erstmals von dem Arbeitskreis um Reichstein angestellt worden; obwohl sie noch keine endgültige Aussage zulassen, sollen sie wegen ihrer Bedeutung dennoch ausführlicher besprochen werden.

Bei den Versuchen wurde Vitamin D₂-Methyläther (CXXXXI) zu einer optisch aktiven ($[\alpha]_D = -14,0^\circ$) (–) β -Methoxyadipinsäure (CXXXXIIa), bzw. (CXXXXIIb) nach der Fischerschen Definition (Streckung der Kette und Projektion nach Ausrichtung der Substituenten vor der Zeichenebene), abgebaut, deren Zugehörigkeit zum üblichen, vom Glycerinaldehyd abgeleiteten, d,l-System bestimmt werden sollte⁹¹.



Es wurde daher eine optisch aktive Methoxy-adipinsäure dargestellt, die in eindeutiger Weise mit einer Äpfelsäure bekannter Konstitution, der optisch aktiven l-Äpfelsäure (CXXXXIII), verknüpft war⁹².



Bei dieser Synthese wurden die Stufen (CXXXXVI) bis (CXXXXVIII) nicht rein isoliert, und die β -Methoxyadipinsäure (CXXXXIX) konnte infolgedessen auch nicht rein erhalten werden, sondern nur in Form ihres Dianilids ($[\alpha]_D = +3,6^\circ \pm 1,5^\circ$). Dieses Dianilid war innerhalb der Fehlergrenzen mit dem Dianilid der auf anderem Wege⁹³ und durch Racematspaltung gewonnenen rechtsdrehenden β -Methoxyadipinsäure ($[\alpha]_D = +2,7^\circ \pm 0,7^\circ$) identisch. Dann hat aber die aus Vitamin D₂ erhaltene linksdrehende Säure (Dianilid: $[\alpha]_D = -3,5^\circ \pm 2^\circ$) nicht

⁹¹) Bergström, Helv. chim. Acta 32, 3 [1949]; Bergström, Lardon u. Reichstein, Helv. chim. Acta 32, 1617 [1949].

⁹²) Lardon u. Reichstein, Helv. chim. Acta 32, 2003 [1949].

⁹³) Lardon u. Reichstein, Helv. chim. Acta 32, 1613 [1949].

Formel (CXXXXIIa bzw. CXXXXIIb), sondern (CLa bzw. CLb), und bei Vitamin D₂ (CXXXXI), aber auch bei allen Sterinen, müßte die 3-Oxy-Gruppe entgegen der bisherigen Annahme hinter der Molekelebene liegen. Das bedeutet aber auch für die Methyl-Gruppe an C-10 α -Stellung, und infolge Umkehrung dieses ursprünglichen Bezugspunktes wären alle derzeit gültigen Steroidformeln (CXXXIX) durch ihre Spiegelbilder (CXXXX) zu ersetzen.

Gegen derart weitgehende Folgerungen macht aber Reichstein noch einige Vorbehalte geltend. Zunächst wäre es von der experimentellen Seite her besser, bei der Synthese (CXXXXII) bis (CXXXXIX) alle Stufen zu charakterisieren und vor allem die reine β -Methoxyadipinsäure (CXXXXIX) zu fassen, da die optischen Drehungen der Dianilide nur sehr geringe Differenzen aufweisen. Ferner fehlt noch ein exakter chemischer Nachweis, daß die 3-Oxy-Gruppe des Vitamins D₂ gleiche sterische Lage wie diejenige der Sterine besitzt⁹⁴.

Wichtiger ist aber die grundsätzliche Frage, ob die seinerzeit von E. Fischer willkürlich gewählten Formelbilder⁹⁵ die tatsächliche Konfiguration wiedergeben. Während W. Kuhn⁹⁶ dies auf Grund einer Theorie der optischen Drehung bejaht hatte, ist neuerdings Waser⁹⁷ durch Vergleich der mit Röntgenstrahlen ermittelten Kristallstruktur mit der äußeren Kristallform von d-Weinsäure zum umgekehrten Ergebnis gekommen.

Läßt man experimentelle Bedenken gegen die Arbeit von Reichstein außer Betracht, so scheint festzustehen, daß die in der Zuckerreihe übliche Definition nicht mit der in der Steroidchemie üblichen übereinstimmt. Besteht also die Kuhnsche Annahme zu Recht, so entsprechen die Formeln der Zucker, des Glycerinaldehyds usw. der Wirklichkeit, die Steroid-Formeln hingegen stellen die Spiegelbilder der tatsächlichen Molekeln dar. Sollte sich dagegen die Wasersche Anschauung, die den Vorzug hat, ohne theoretische Voraussetzungen und nur auf Grund experimenteller Daten zu arbeiten, als richtig erweisen, so müßten die Zuckerformeln durch ihre Spiegelbilder ersetzt werden, während die Formeln der Steroide den tatsächlichen Verhältnissen entsprächen.

F. Zur Nomenklatur der Steroide

Es ist dringend erforderlich, die Nomenklatur zu vereinheitlichen und manchen historischen Namen, der vor der Kenntnis genauer Konstitution geprägt wurde, auszumerzen. Sehr begrüßenswerte Vorschläge machen Fieser u. Fieser⁷³; einige Punkte seien herausgegriffen.

1. Die Bezeichnung „allo“ bleibt auf Ringisomerie an C-5 beschränkt, weshalb vor allem der Name allo-Cholesterin durch Δ^4 -Cholestenol zu ersetzen ist. Der klassische Name Koprosterin sollte aus der Literatur überhaupt verschwinden und durch die dem System entsprechende Bezeichnung Koprostenol ersetzt werden.

2. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, die von denen natürlicher oder typischer Steroide an einem anderen Asymmetriezentrum als C-5 abweichen, werden durch „Iso“ gekennzeichnet. Beispiel für Ringverknüpfung: 14-Iso-ätiocholan, Beispiel für semicyclische Bindung: 17-Iso-progesteron.

3. Hydroxyl-Gruppen mit umgekehrter Anordnung wie bei natürlichen oder typischen Steroiden werden mit „Epi“ bezeichnet. Die Konfiguration des natürlichen Steroides gilt stets als „normal“, so daß „epi“ nicht mehr wie früher (vgl. Abschnitt C 2) von vornherein mit α gleichzusetzen ist.

4. Gewisse Schwierigkeiten ergeben sich bei konsequenter Durchführung der Indizierung mit α und β , da ein Teil der vor 1946 aufgestellten Konfigurationsformeln revidiert worden ist. Gleiche Substanzen müßten daher in neueren Arbeiten anders als

⁹⁴) Bis jetzt ist nur ein röntgenanalytischer Beweis erbracht worden (Crowfoot u. Dunitz, Nature [London] 162, 608 [1948]). Eine Umlagerung der 3-Oxy-Gruppe bei der photochemischen Überführung von Ergosterin in Vitamin D₂ ist aber kaum anzunehmen, da das C-Atom 3 vom absorbierenden Doppelbindungssystem durch eine Methylen-Gruppe getrennt ist.

⁹⁵) Hudson: "Historical Aspects of Emil Fischer's Fundamental Conventions for Writing Stereo-Formulas in a Plane", Adv. in Carbohydrate Chem., Vol. 3, 1; New York 1948.

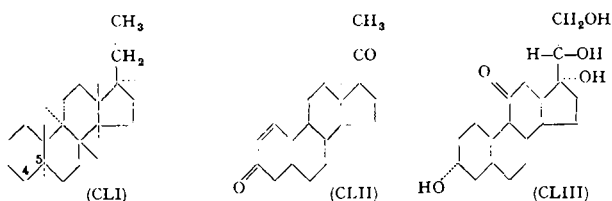
⁹⁶) Naturwiss. 26, 289 [1938]. ⁹⁷) J. Chem. Physics 17, 498 [1949].

in der älteren Literatur bezeichnet werden, z. B. bei Seitenkette und Hydroxyl an C-17 oder Hydroxyl an C-12. Um unnötige Verwirrung zu vermeiden, haben Reichstein u. Reich⁹⁸ vorgeschlagen, die alte Formulierung vorerst „wider besseres Wissen“ beizubehalten. Shoppee⁹⁹ regt dagegen an, die alten sterischen Bezeichnungen zwar beizubehalten, sie aber, wenn sie falsch sind, in Anführungszeichen zu setzen, die entsprechende Konstitutionsformel dagegen stets richtig zu zeichnen; also „α“ (entsprechend β!) mit ausgezogenem Valenzstrich und umgekehrt.

G. Sterischer Bau und physiologische Wirksamkeit

Die Zusammenhänge zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung sind schon häufig untersucht worden, in diesem Zusammenhang interessiert lediglich die Auswirkung sterischer Anordnungen. Ganz allgemein läßt sich feststellen, daß dem räumlichen Bau des Kohlenstoffgerüsts ein überragender Einfluß zukommt, demgegenüber die Einflüsse zusätzlicher Asymmetriezentren zurücktreten. Besonders kommt dies bei den Androgenen zum Ausdruck: Lediglich Verbindungen mit fortlaufender trans-Verknüpfung aller vier Ringe, entsprechend der Formel des Androstans (XVIII), sind biologisch aktiv^{99, 100}. Sind die Ringe A/B cis-ständig, wie in Derivaten des Ätio-cholans (XIX), oder die Ringe C/D wie im Lumi-androsteron (XIII), so ist, zumindest bei den bisher geprüften Dosierungen, keinerlei Wirksamkeit mehr vorhanden*).

Die gleichen Prinzipien gelten auch bei den seitenkettenhaltigen Wirkstoffen der Nebennierenrinde⁹ und des Corpus luteum (den „Gestagenen“^{100, 101}). Über die Verknüpfung der Ringe A/B ist hier keine Aussage möglich, da die biologisch wirksamen natürlichen Steroide am Asymmetriezentrum C-5 eine Doppelbindung tragen, im übrigen ist aber auch hier fortlaufende trans-Verknüpfung im Sinne des Pregnan- oder wohl besser des Allopregnan-Gerüsts (CLI) erforderlich.

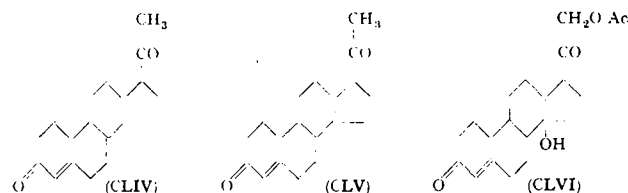


Es ist an und für sich müßig, festzustellen, ob sich das Progesteron vom Pregnan oder vom Allopregnan ableitet. Bemerkenswert ist aber, daß die einzige bisher dargestellte Verbindung mit Progesteronwirksamkeit, bei der keine Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 liegt, ein Derivat des Allopregnans ist (CLII)¹⁰².

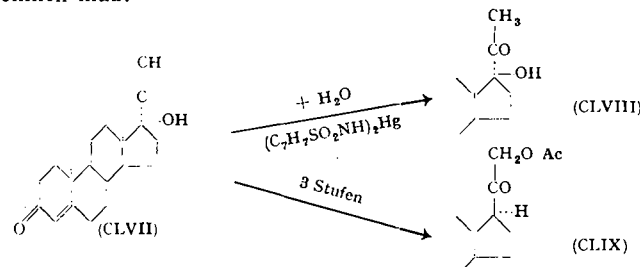
Ähnliches scheint auch bei den Corticosteroiden zuzutreffen. Hier sind nur zwei der in Ring A gesättigten Stoffe auf ihre biologische Wirksamkeit geprüft worden¹⁰³, Verbindung D (nach Reichstein), bzw. G (nach Kendall) und Verbindung C (nach Reichstein und Kendall), bzw. D (nach Wintersteiner) (CLIII)¹⁰⁴. Beide waren, allerdings mit ziemlich geringer Dosierung, im Everse de Fremery-Test unwirksam, dagegen zeigte (CLIII) beträchtliche Aktivität im Überlebenstest bei der Ratte. Es scheint somit auch bei den Cortin-Stoffen das Allopregnan-Gerüst eine gewisse Bedeutung neben den Δ⁴-ungesättigten Systemen zu haben, eine Analogie also zu den Verhältnissen bei den Androgenen.

Einbeschlossen in Pregnan- und Allopregnan-Konfiguration ist β-Stellung der Seitenkette, ein Kennzeichen aller natürlichen Steroide überhaupt (vgl. Abschn. C 1). Beispiele für künstlich bereitete, infolge ihres räumlichen Baues aber unwirksame Ste-

roide sind 17-Isoprogesteron (CLIV)¹⁰⁵ und 14-Iso-17-iso-progesteron (CLV)¹⁰⁶, beide ohne Progesteron-Wirksamkeit, sowie das dem Corticosteronacetat isomere aber cortin-unwirksame 14-Oxy-14-iso-11-desoxycorticosteron-acetat (CLVI)¹⁰⁷.



Bei dieser ausgesprochenen biologischen Spezifität in Bezug auf den räumlichen Bau des Kohlenstoffgerüsts ist die hohe perorale Progesteron-Wirksamkeit eines in der Natur nicht vorkommenden Derivates des 17-Isopregnans, des 17-Iso-pregneninols oder 17α-Athinyl-testosterons (CLVII)¹⁰⁸, besonders auffällig. Diese Verbindung entsteht durch sterisch einheitlich verlaufende Addition von Acetylen an ein 17-Ketosteroid, so daß man schon nach den Gesetzmäßigkeiten derartiger Additionen (CXI, CXII) α-Stellung der Seitenkette und β-Stellung der Oxy-Gruppe annehmen muß.



Bewiesen ist diese Lage der Seitenkette durch Hydratisierung von (CLVII) zu einem Derivat des 17-Isoprogesterons (CLVIII)¹⁰⁹ und durch Überführung in Desoxycorticosteronacetat (CLIX)¹¹⁰; nach Shoppee¹¹¹ entsteht bei der zuletzt genannten Serini-Reaktion stets aus 17-Isoverbindungen das 17n-Keton und umgekehrt. Eine Erklärung für die hohe Aktivität des 17-Iso-pregneninols (CLVII) läßt sich noch nicht geben^{111a}.

Das von den Steroidhormonen abweichende Gerüst der herzwirksamen Stoffe (LIV) wurde bereits erwähnt, ebenso die β-Stellung der Seitenkette als Vorbedingung physiologischer Aktivität (Abschn. C 1).

Die strenge stereochemische Spezifität in bezug auf das Kohlenstoffgerüst der Androgene und Gestagene existiert nicht bei den Östrogenen (XX–XXIII, CXVI). Zwar haben alle 5 natürlichen Östrogene, denen 4 natürliche Androgene und nur 2 Gestagene gegenüberstehen, trans-Verknüpfung der Ringe B/C und C/D bzw. nur C/D (XXII, XXIII), jedoch bedeutet hier ein sterisch verändertes Kohlenstoff-Gerüst bisweilen nur schwächere Wirksamkeit; das natürliche Produkt ist allerdings immer das wirksamste aller sterisch möglichen Isomeren. Besonders deutlich geht dies aus den synthetischen Arbeiten von Anner und Miescher¹¹² hervor, denen es gelang, von den 8 möglichen Östronracematen 5 darzustellen (vgl. Abschn. H)^{112a}.

Diese oft nur quantitativen Unterschiede räumlich verschiedenen gebauter Isomerer mögen es verständlicher erscheinen lassen, warum so viele Verbindungen, die sich nicht vom Steran-Gerüst ableiten, im Organismus gerade die Funktion der Östrogene übernehmen können^{26, 100, 113}. Bei den Androgenen ist außer den D-Homo-steroiden (CXV) bis jetzt erst ein „Nachschlüssel“ bekannt geworden, das 6-(4'-Oxocyclohexyl)-Δ¹⁻⁹-octalon-2 mit

⁹⁸) J. Chem. Soc. [London] 1946, 1138.

⁹⁹) Goldberg, Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. 1, 371 [1938].

¹⁰⁰) Anm. b. d. Kor.: Die neu synthetisierten Verbindungen 14-Iso-17-epi-testosteron (Heusser, Eichenberger u. Kulkarni, Helv. chim. Acta 32, 2145 [1949]) und 14-Iso-17-iso-desoxycorticosteron-acetat (Heusser, Frick u. Plattner, Helv. chim. Acta 33, 1260 [1950]) sind noch nicht auf physiologische Aktivität geprüft worden. Sehr überraschend ist aber die androgene Wirksamkeit einiger 14-Iso-17-iso-allopregnan-Derivate (Heusser, Eichenberger u. Kulkarni, Helv. chim. Acta 32, 2145 [1949]).

¹⁰¹) Miescher, Recent Progr. Hormone Res. 3, 47 [1948].

¹⁰²) Meysse, Tschoop u. Wettstein, Helv. chim. Acta 31, 1463 [1948].

¹⁰³) Butenandt, Mamoli, Dannenberg, Masch u. Paland, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1617 [1939].

¹⁰⁴) Die verschiedenen Testmöglichkeiten für Cortin-Stoffe bei Verzar; Die Funktion der Nebennierenrinde, Basel 1939.

¹⁰⁵) Reichstein u. Shoppee, S. 353f.

¹⁰⁶) Butenandt, Schmidt-Thomé u. Paul, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1112 [1939].

¹⁰⁷) Plattner, Heusser u. Segre, Helv. chim. Acta 31, 249 [1948].

¹⁰⁸) Lardon, Helv. chim. Acta 32, 1517 [1949].

¹⁰⁹) Inhoffen u. Hohlweg, Naturwiss. 26, 96 [1938]; Ruzicka, Hofmann u. Meldahl, Helv. chim. Acta 21, 371 [1938].

¹¹⁰) Goldberg, Aeschbacher u. Hardegger, ebenda 26, 680 [1943].

¹¹¹) Serini, Logemann u. Hillenbrand, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 391 [1939].

^{111a}) Experientia 4, 418 [1948].

¹¹²) Anm. b. d. Kor.: Da es im Gegensatz zu Progesteron bei intrauteriner Applikation unwirksam ist (Hooker, Anatom. Record 99, 333 [1945], Hooker u. Forbes, Endocrinology 41, 158 [1947]), wird es wahrscheinlich erst im Organismus in die eigentliche wirksame Verbindung umgewandelt.

^{112a}) Helv. chim. Acta 32, 1957 [1949]. 33, 1379 [1950].

¹¹³) Anm. b. d. Kor.: 2 weitere Östronracemate sind inzwischen von Johnson u. Mitarb. synthetisiert worden (vgl. diese Ztschr. 62, 488 [1950]).

¹¹⁴) Eine Zusammenfassung über synthetische Östrogene gibt Solmssen, Chem. Rev. 37, 481 [1945].

etwa $1/200$ der Wirksamkeit des Testosterons¹¹⁴). Ebenso scheint nur ein derartiger cortin-wirksamer Stoff dargestellt worden zu sein, ein Derivat des Stilböstrols mit der Seitenkette $-CO-CH_2OH$; die Wirksamkeit beträgt im Überlebensstest etwa $1/200$ derjenigen von Desoxycorticosteron-acetat¹¹⁵). Ein Stoff, der die Wirkung natürlicher Gestagene, nicht aber ihre Struktur besitzt, existiert, abgesehen vom 17-Iso-pregneninolon (CLVII) überhaupt noch nicht^{115a}).

Die räumliche Lage der 3-Oxy-Gruppe prägt sich nur in dem Grad der androgenen Wirksamkeit aus, die 3α -Oxy-Derivate des Androstans sind stets stärker aktiv als ihre epimeren Partner^{99, 100}). Ferner wird der moschus- oder harn-artige Geruch bestimmter Steroide nur bei α -ständiger 3-Oxy-Gruppe beobachtet¹¹⁶).

Auch die epimeren 17-Oxy-Verbindungen sind in ihrer biologischen Wirksamkeit verschieden, nur ist in diesem Fall die auch den natürlichen Hormonen zukommende β -Stellung die bevorzugte. Testosteron ist 25mal wirksamer als 17-epi-Testosteron⁹⁹) und β -Östradiol („ α “-Östradiol) etwa 70mal wirksamer als sein 17-Epimeres¹⁰⁰).

Einen beträchtlichen Einfluß auf die Cortinwirksamkeit hat die Lage der 11-Oxy-Gruppe, epi-Corticosteronacetat mit einer 11 α -Oxy-Gruppe ist kaum noch wirksam¹¹⁷).

Die Lage der 16-Oxy-Gruppe ist dagegen ohne größere Bedeutung für die Stärke der östrogenen Wirksamkeit, wie ein Vergleich des natürlichen Östriols (CXVI) mit seinem 16 β -Epimeren ergab¹¹⁸).

H. Sterischer Bau und Synthese

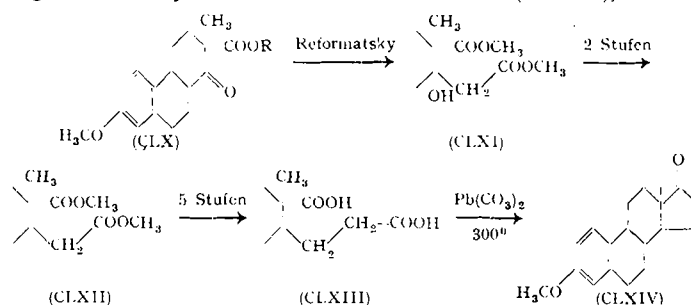
Aus dem bisher Gesagten ergibt sich ohne weiteres die große Problematik der Totalsynthese von Stoffen mit so zahlreichen Asymmetriezentren wie die natürlichen Steroide. Es ist einmal erforderlich, genau die gleiche sterische Anordnung des Naturstoffes zu erreichen, denn Abweichungen bei nur einem Asymmetriezentrum im Kohlenstoffgerüst führen zu physiologisch inaktiven Produkten. Ferner tragen solche Synthesen nichts zur Klärung stereochemischer Fragen bei, da man niemals aus dem Verlauf einer Synthese auf den räumlichen Bau schließen kann, sondern stets umgekehrt die Stereochemie des synthetischen Produktes durch Vergleich mit dem auf analytischem Wege aufgeklärten Naturprodukt ermittelt.

Zwei Beispiele aus neueren synthetischen Arbeiten¹¹⁹) sollen dies verdeutlichen. Als Erstem war *Bachmann*¹¹⁹) die Darstellung eines natürlichen Steroides, des Equilenins (XXIII), gelungen, wobei diese Synthese durch das Vorhandensein von nur zwei Asymmetriezentren erleichtert wurde. Wesentlich schwieriger war die Totalsynthese des Östrons (XX), das infolge der doppelten Anzahl asymmetrischer C-Atome aus 8 Racematen bzw. 16 Isomeren auszuwählen war.

Bereits *Robinson* und *Walker*¹²⁰) hatten das wichtige Zwischenprodukt (CLX) dargestellt, jedoch glückte die volle Synthese erst *Anner* und *Miescher*¹²¹); entscheidend für den Erfolg war die Aufspaltung des öligen, als Racematgemisch vorliegenden Zwischenproduktes (CLX) in seine Komponenten.

Der nunmehr sterisch einheitliche Ketoester (CLX) wurde nach *Reformatsky* zu (CLXI) umgesetzt, und (CLXI) lieferte bei Wasserabspaltung und Hydrierung 2 stereoisomere, racemische Dimethylester (CLXII). Einer dieser Ester wurde durch partielle Verseifung, Überführung in das Säurechlorid und das Diazoketon, Umsetzung des letzteren nach *Arndt-Eistert* und Verseifung der veresterten Carboxyl-Gruppen in die homologe Di-

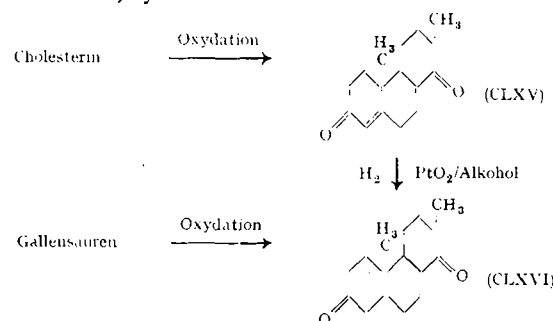
carbonsäure (CLXIII) umgewandelt. Cyclisierung dieser Säure ergab den Methyläther des racemischen Östrons (CLXIV), weraus



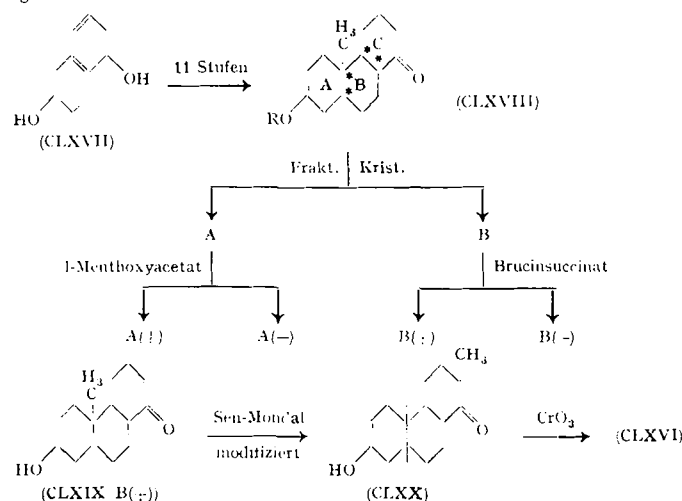
weiter freies racemisches Östron und schließlich, über das 1-Menthoxycetat, natürliches Östron (XX) erhalten wurde. Da sich Östron in Östradiol (XXI)¹²²) und in Östriol (CXVI)^{77, 78}) überführen läßt, sind von den 5 natürlichen Östrogenen 4 durch Totalsynthese zugänglich.

Eine Totalsynthese der hydroaromatischen Steroide ist zwar, trotz der wenigstens 6 Asymmetriezentren, heute nicht mehr unmöglich, aber sie hätte, zumal für physiologisch unwirksame Stoffe wie Sterine und Gallensäuren, wenig praktische Bedeutung. In einer groß angelegten Serie synthetischer Arbeiten ist *Robinson* der künstlichen Darstellung hydroaromatischer Steroide bis jetzt am nächsten gekommen.

Es gelang *Cornforth* und *Robinson*¹²³), ein tricyclisches Diketon (CLXVI), das beim Abbau von Cholesterin und Gallensäuren entsteht, synthetisch darzustellen.



Zunächst wurde 1,6-Dioxynaphthalin (CLXVII) in 11 Reaktionsschritten in das alicyclische Oxyketon (CLXVIII, R = H) übergeführt. Durch die stufenweise Anlegung der Asymmetriezentren im Verlaufe der Synthese entstanden mehrfach Mischungen, auch (CLXVIII, R = H) lag zunächst als Gemisch vor.



Fraktionierung der Bernsteinsäure-halbesters (CLXVIII, R = $-COCH_2CH_2COOH$) und anschließende Verseifung ergab 2 Racemate (A + B), die sich in je 2 optische Antipoden aufspalten ließen (A(+), A(-), B(+), B(-)); die Unterschiede liegen in der Konfiguration der Brückenkopf-C-Atome (*)¹²⁴). In die 4 jetzt sterisch einheitlichen Oxyketone (CLXIX) wurde nach einer modifizierten *Sen-Mondal*-Methode die noch fehlende Methyl-Gruppe eingeführt, wobei das C-Methylierungsprodukt aus dem Oxyketon B(+) (CLXX) bei der Oxydation ein Diketon ergab, das mit der aus natürlichem Material gewonnenen Verbindung (CLXVI) identisch war. Eingeg. am 1. März 1950. [A 281]

¹¹⁴) *Wilds, Shunk u. Hoffmann*, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3266 [1949].
¹¹⁵) *Linnell u. Roushdi*, Nature [London] 148, 595 [1941].
^{115a}) Ein D-Homo-progesteron und -corticosteron sollen nach *Ruzicka u. Goldberg* (US-Pat. 2351637 v. 20. 6. 1944; vgl. *Ehrenstein*, Chem. Rev. 42, 466 [1948]) starke physiologische Aktivität besitzen, doch sind zu diesen Befunden noch keine näheren Angaben veröffentlicht worden. Das gleiche gilt für ein angeblich progesteron-wirksames Stilböstrol-Derivat mit einer oder zwei $-COCH_3$ -Seitenketten (*Brownlee u. Duffin*, Brit. Pat. 550562, 1941, 1942; vgl. *Pearlman*: The Hormones Vol. 1, 447, New York 1948). Ein Norprogesteron mit fehlendem angulärem Methyl C-18 und der Konfiguration eines 14-Iso-17-Iso-Steroides (vgl. *Heusser, Eichenberger u. Kulkarni*, Helv. chim. Acta 32, 2145 [1949]) soll beträchtliche gestagene Wirkung aufweisen (*Ehrenstein*, J. org. Chemistry 9, 435 [1944]), jedoch ist es noch nicht kristallisiert erhalten worden.
¹¹⁶) *Ruzicka u. Mitarb.*, Helv. chim. Acta 27, 61, 69 [1944]; 28, 618 [1945].
¹¹⁷) *Gallagher*, Recent Progr. Hormone Res. 2, 83 [1947].
¹¹⁸) *Prelog, Ruzicka u. Wieland*, Helv. chim. Acta 28, 250 [1945].
¹¹⁹) Ältere synthetische Arbeiten bei *Dane*, diese Ztschr. 52, 655 [1939].
¹²⁰) *J. Chem. Soc. [London]* 1938, 183.
¹²¹) *Experientia* 4, 25 [1948]; *Helv. chim. Acta* 31, 2173 [1948].