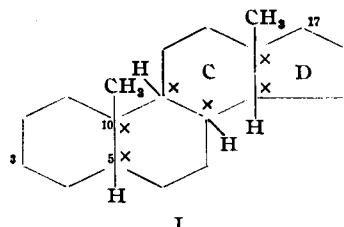


65. Karl Dimroth und Hördur Jonsson: Die sterische Verknüpfung der Ringe C und D bei den Steroiden.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]
(Eingegangen am 18. Februar 1941.)

Der sterische Aufbau des Sterin-Skelettes ist außerordentlich kompliziert. Die 6 asymmetrischen Kohlenstoffatome des Cyclo-pentano-perhydrophenanthrens (I) lassen allein schon die Bildung von $2^6 = 64$ räumlichen Isomeren zu, deren Zahl sich durch die Substitution an C₃ und C₁₇ vervielfacht und durch Anfügen weiterer Reste im Ring oder in der Seitenkette noch erheblich steigern kann. Die Natur wählt bei der Synthese der Steroide aus dieser großen Zahl von Möglichkeiten aber nur ganz wenige aus: Das sterische Bauprinzip der gesamten Stoffklasse ist im wesentlichen das gleiche.



Verschiedene räumliche Anordnung findet sich bei den natürlich vorkommenden Steroiden vor allem an den Kohlenstoffatomen 3 und 5. Aber nur bei den Stoffen, die sich durch eine Stereoisomerie an C₅ unterscheiden, ist es bis jetzt durch die Arbeiten von Windaus¹⁾ geglückt, eine einwandfreie Zuordnung zu treffen: Steroide des Koprostantyps, zu denen auch die Gallensäuren gehören, haben die Ringe A und B in *cis*-Stellung verknüpft, das Wasserstoffatom an C₅ steht auf derselben Seite der Ringebene wie die Methyl-Gruppe an C₁₀, während die Steroide des Cholestanotyps das Wasserstoffatom an C₅ auf der entgegengesetzten Seite tragen; sie leiten sich also vom *trans*-Dekalin ab.

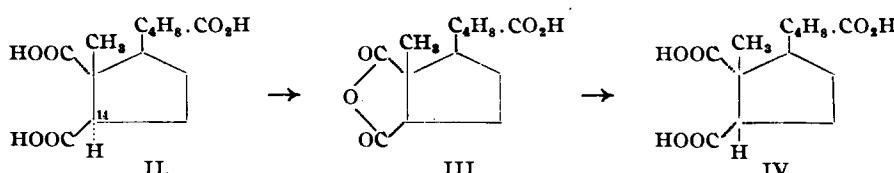
Es wäre das Ziel einer vollständigen stereochemischen Struktur-Aufklärung, eine eindeutige Zuordnung sämtlicher Substituenten an den verschiedenen asymmetrischen Kohlenstoffatomen zu einem bestimmten Bezugspunkt oder zu einer Atom-Gruppe zu erreichen. Als solche Gruppe eignet sich z. B. die CH₃-Gruppe an C₁₀, da sie in allen normalen Steroiden eine feste Lage einnimmt. Eine solche Zuordnung ist bisher außer in dem oben angeführten Fall nicht gelungen. So können wir z. B. trotz vieler Untersuchungen²⁾ nicht mit Sicherheit die relative Lage der Hydroxyl-Gruppe an C₃ in den Verbindungen des Cholestanotyps oder des *epi*-Cholestanotyps („*trans*“ bzw. „*cis*“ nach Ruzicka) zum Wasserstoffatom an C₅ oder der Methyl-Gruppe an C₁₀ angeben³⁾.

Solange eine einwandfreie Verknüpfung der Erkenntnisse des räumlichen Baus an den verschiedenen Asymmetriezentren des Steroid-Skelettes miteinander nicht möglich ist, muß man sich mit Teilergebnissen begnügen und

¹⁾ A. Windaus, A. **447**, 240 [1926]; Windaus, W. Hückel u. Reverey, B. **56**, 91 [1923].

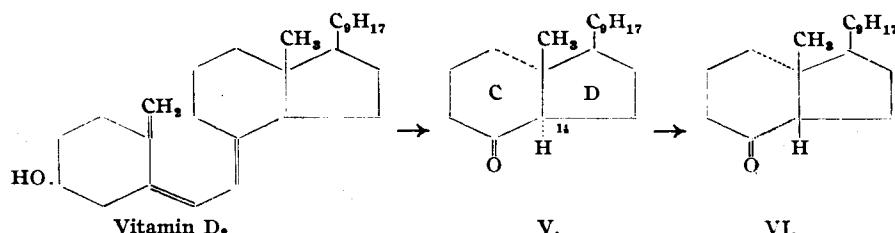
²⁾ H. Lettré, B. **68**, 766 [1935]; Ruzicka u. Mitarb., Helv. chim. Acta **16**, 327 [1933]; **17**, 1407 [1934]. ³⁾ E. Bergmann, Chem. and Ind. **1939**, 512.

versuchen, diese durch klare chemische Versuche möglichst sicherzustellen. Eine solche Teilfrage beschäftigt sich mit den sterischen Verhältnissen der Ringe C und D. Nach Untersuchungen von Wieland und Mitarbeitern⁴⁾ muß man annehmen, daß die Ringe C und D in einer *trans*-Stellung zueinander stehen: Die Forscher haben durch einen komplizierten Abbau der Desoxycholsäure⁵⁾ oder der 12-Ketocholansäure eine Tricarbonsäure II erhalten, bei der die beiden Carboxyl-Gruppen, die direkt am Fünf-Ring, dem Ring D, haften, in einer *trans*-Stellung zueinander stehen. Bei der Anhydrid-Bildung tritt nämlich am Kohlenstoffatom 14, an dem die sekundäre Carboxyl-Gruppe sitzt, eine Umlagerung ein, so daß der Anhydrid-Ring in einer *cis*-Stellung mit dem Fünf-Ring verknüpft ist (III). Denn wenn man durch vorsichtige Hydrolyse den Anhydrid-Ring wieder öffnet, so erhält man nunmehr die isomere Säure IV, bei der die beiden Carboxyl-Gruppen in einer *cis*-Stellung zueinander stehen.



Die richtige Deutung der Versuche von Wieland ist fast überall anerkannt worden. Im Gegensatz dazu glaubt Peak⁶⁾, daß bei dem komplizierten Abbau von Wieland eine Umlagerung nicht auszuschließen sei. Der Autor kommt vielmehr zu dem Schluß, daß die Ringe C und D in den Steroiden in *cis*-Stellung miteinander verknüpft sein müssen, da die Hydrierung von β -Ergostenol in neutralem oder saurem Medium nur *cis*-Hydrindan-Derivate liefern könne. Vor einiger Zeit haben Burnop, Elliott und Linstead⁷⁾ hervorgehoben, daß es in Anbetracht der Wichtigkeit des Problems insbesondere auch für synthetische Fragestellungen notwendig sei, die diesbezüglichen sterischen Verhältnisse erneut zu untersuchen, zumal auch die synthetischen Versuche bisher keine Klärung bringen konnten.

Die erneute Prüfung dieser Frage ist relativ einfach an einem Abbauprodukt V des Vitamins D_2 möglich, das man nach Windaus und Grundmann⁸⁾ erhält, wenn man das Vitamin D_2 vorsichtig mit Kaliumpermanganat oxydiert. Das Abbauketon $C_{19}H_{32}O$, das man in verhältnismäßig guter



⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **216**, 91 [1933]; Wieland u. Posternak, Ztschr. physiol. Chem. **197**, 17 [1931].

⁵⁾ Wieland u. Schlichting, Ztschr. physiol. Chem. **134**, 276 [1924].

⁶⁾ Nature [London] **140**, 280 [1937].

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **1940**, 730.

⁸⁾ A. **524**, 297 [1936].

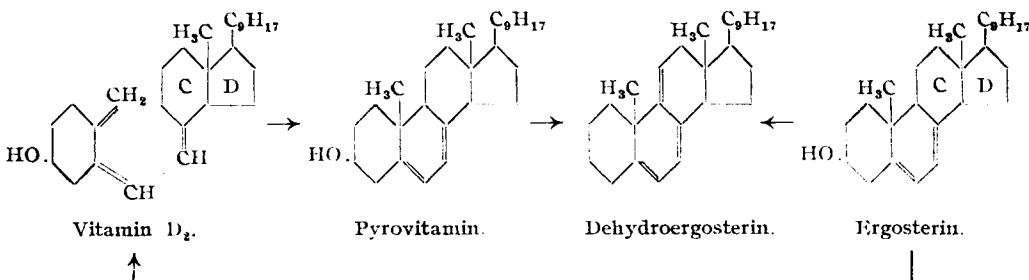
Ausbeute erhält, besitzt eine Keto-Gruppe neben der Ringverknüpfungsstelle an C₁₄, es besteht daher die Möglichkeit für eine Umlagerung an diesem Kohlenstoffatom.

Man wird aber eine solche Umlagerung nur dann in guter Ausbeute erwarten können, wenn sich das Abbauketon V von dem weniger stabilen *trans*-Hydrindan ableitet, das freiwillig in das stabile *cis*-Hydrindan-Derivat übergeht. Die *trans*-Hydrindane sind unter diesen Umständen so unbeständig, daß es bisher noch nicht geglückt ist, ein *trans*-Hydrindan mit einer zu einer Ringverknüpfungsstelle enolisierbaren, α -ständigen Keto-Gruppe in reiner Form darzustellen.

Wir haben daraufhin das Abbauketon V des Vitamins D₂ untersucht und festgestellt, daß es sich sehr leicht durch Behandeln mit Säuren oder Alkalien irreversibel in ein isomeres Keton VI umlagern läßt. Beide Ketone können durch ihre Semicarbazone charakterisiert werden. Diese Umlagerung tritt teilweise schon ein, wenn man das Semicarbazone des Abbauketons mit Schwefelsäure oder Oxalsäure zu spalten versucht. Das jetzt aus dem ölichen Keton wiedergewonnene Semicarbazone stellt bereits ein Gemisch dar, in dem das *cis*-Hydrindan-Derivat überwiegt. Wenn man das Abbauketon V rein darstellen will, so bereitet man sich aus dem Rohöl die krystallisierte Bisulfit-Verbindung, die sich unter sehr milden Bedingungen mit Natriumcarbonat oder Schwefelsäure unter Äther ohne Umlagerung spalten läßt.

Bei der Hydrierung der Doppelbindung der Seitenkette des umgelagerten *cis*-Ketons VI erhält man ein *cis*-Dihydroketon C₁₉H₃₄O, dessen Semicarbazone mit dem von Windaus und Thiele⁹⁾ durch Abbau des Dihydrovitamins D₂ dargestellten Semicarbazone nicht identisch ist. Die beiden Ketone müssen sich vom *cis*- bzw. *trans*-Hydrindan ableiten.

Die Ergebnisse zeigen, daß für das Vitamin D₂ und wahrscheinlich für die anderen D-Vitamine die Wielandsche Formulierung für eine *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D zutrifft. Die D-Vitamine entstehen nun einerseits aus den Provitaminen, den ungesättigten Sterinen vom Ergosterin-typus, durch Bestrahlung, wobei eine Umlagerung der sterischen Anordnung der Ringe C und D nicht zu erwarten ist. Daß eine solche Umlagerung mit Sicherheit nicht eingetreten ist, folgt aus der Tatsache, daß man das Vitamin D₂ über ein Pyrovitamin in normale Sterin-Derivate zurückverwandeln kann¹⁰⁾ (Dehydroergosterin, Ergostanol), die man auch direkt aus Ergosterin darstellen kann. Die Ableitung der *trans*-Verknüpfung der Ringe C und D gilt also für die D-Vitamine und für die normalen Steroide.



⁹⁾ A. 521, 160 [1935]; Windaus u. Grundmann, a. a. O.

¹⁰⁾ A. Windaus u. K. Dimroth, B. 70, 376 [1938].

Die Anschauung von Wieland und Dane ist somit bestätigt worden. Besonders auffallend ist, daß bei der Hydrierung ungesättigter Sterine, die an der Hydrindan-Ringverknüpfungsstelle 14 eine Doppelbindung haben (8—14 oder 14—15), immer die *trans*-Hydrindan-Derivate entstehen. Vielleicht besteht die Möglichkeit auch bei einfacher substituierten, ähnlich ungesättigten Derivaten des Hydrindans zu Abkömmlingen des *trans*-Hydrindans zu gelangen. Die bei manchen synthetischen Versuchen auf dem Gebiet der Steroide verwendete Dien-Synthese führt jedenfalls zu den nicht natürlich vorkommenden *cis*-Hydrindan-Derivaten.

Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung des Abbauketons V nach Windaus und Grundmann wurde etwas mehr Kaliumpermanganat als angegeben verwendet (für 5 g Vitamin D₂ in 1500 ccm Benzol 28 g Kaliumpermanganat in 500 ccm Wasser und 10 g Schwefelsäure).

Das Semicarbazon wird durch Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol gereinigt, es schmilzt bei 226°.

5.418 mg Sbst.: 14.300 mg CO₂, 5.100 mg H₂O.

C₂₀H₃₄ON₃ (333.50). Ber. C 72.02, H 10.58. Gef. C 72.03, H 10.53.

19.0 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform: α: +0.44°; [α]_D¹⁵: +46°.

Das Semicarbazon wird durch 2-stdg. Erhitzen mit konz. Oxalsäure auf dem Wasserbad gespalten; das Keton nimmt man mit Äther auf und fällt es erneut mit Semicarbazidacetat. Das neue Semicarbazon schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol bei 202°; es ist in Chloroform im Gegensatz zu dem Semicarbazon vom Schmp. 226° des *trans*-Ketons viel leichter löslich.

3.830 mg Sbst.: 10.095 mg CO₂, 3.580 mg H₂O.

C₂₀H₃₄ON₃ (333.50). Ber. C 72.02, H 10.58. Gef. C 71.93, H 10.46.

16.6 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform: α: +0.03°; [α]_D¹⁵: +3.6°.

Auch beim Behandeln des ursprünglichen Rohketons, wie es bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat anfällt, tritt bei gelinder Erwärmung mit Kaliumamylat oder mit Schwefelsäure eine Umlagerung ein, so daß man nur noch das Semicarbazon vom Schmp. 202° des *cis*-Ketons fassen kann.

Hydrierung des umgelagerten Ketons in der Seitenkette: 0.5 g *cis*-Keton (über das Semicarbazon vom Schmp. 202° gereinigt) werden in Methylalkohol mit Palladium-Mohr und Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand. Die Methanol-Lösung wird eingeeengt und mit Semicarbazidacetat versetzt; es krystallisiert ein bei 207° ohne Zersetzung schmelzendes Semicarbazon aus, das nicht identisch ist mit dem von Windaus und Mitarb. beschriebenen Semicarbazon C₂₀H₃₇ON₃ vom Schmp. 225—226° aus Dihydrovitamin D₂, das sich vom *trans*-Hydrindan ableitet.

3.237 mg Sbst.: 8.515 mg CO₂, 3.210 mg H₂O. — 2.538 mg Sbst.: 0.277 ccm N (24°, 755 mm).

C₂₀H₃₇ON₃ (335.52). Ber. C 71.59, H 11.11, N 12.53.

Gef. .. 71.78, .. 11.09, .. 12.45.

20.0 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform α: +0.37°; [α]_D¹⁵: +37°.