

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. ITO & N. HATA, Bull. chem. Soc. Japan 28, 260 (1955).
- [2] D. DAL MONTE, A. MANGINI & F. MONTANAZI, Gazz. chim. ital. 88, 1035 (1959); N. HATA & I. TANAKA, J. chem. Physics 36, 2072 (1962).
- [3] T. KUBOTA, M. YAMAKAWA, Bull. chem. Soc. Japan 35, 555 (1962).
- [4] T. KUBOTA, J. chem. Soc. Japan 79, 930 (1958).
- [5] T. KUBOTA, J. chem. Soc. Japan 80, 578 (1959).
- [6] B. ZIOLKOWSKY & F. DÖRR, Ber. Bunsenges. 69, 448 (1965).
- [7] M. ITO & W. MIZUSHIMA, J. chem. Physics 23, 495 (1956).
- [8] J. SIDMAN, Chem. Reviews 58, 689 (1958).
- [9] E. M. EVLETH, Theoret. chim. Acta 11, 145 (1958).
- [10] J. DEL BENE & H. H. JAFFÉ, J. chem. Physics 49, 1221 (1968).
- [11] E. G. MCRAE, J. phys. Chemistry 61, 562 (1957).
- [12] H. LABHART, Chimia 15, 20 (1961).
- [13] W. LIPTAY, Z. Naturforsch. 20a, 272 (1965).
- [14] A. R. KATRIZKY, E. W. RANDALL & L. E. SUTTON, J. chem. Soc. 1957, 1769.
- [15] H. LABHART & G. WAGNIÈRE, Helv. 46, 1314 (1963); 51, 204 (1968).
- [16] J. W. COOLEY & R. C. SAHNI, NASA-TN-D 146 (1958).
- [17] M. ROLLA & P. FRANZOSINI, Ann. Chimica 46, 582 (1956).

88. Lösungsmittleffekte in Kernresonanzspektren gesättigter Kohlenwasserstoffe (III)¹⁾

Unterscheidung unpolarer und polarer Effekte bei Steroiden

von T. WINKLER und W. VON PHILIPSBOHN

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

(24. II. 69)

Summary. Benzene-induced proton NMR. solvent shifts of methyl and methylene groups in 25 acyclic and cyclic saturated hydrocarbons have been studied. The dependence of magnitude and sign of these unpolar effects upon the molecular shape is again demonstrated. Solvent shifts in polar solutes (hydroxy- and keto-steroids) are shown to originate from a superposition of polar and unpolar effects. The implications for the interpretation of small solvent shifts in polar solutes are discussed.

In einer früheren Mitteilung haben wir über die Lösungsmittelabhängigkeit der Protonenresonanz von Methylgruppen in Cycloalkanen berichtet [2]. Es wurde gezeigt, dass in diesen Verbindungen der Lösungsmittleffekt (LME) $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4} = \nu_{CCl_4} - \nu_{C_6H_6}$ bezüglich Vorzeichen und Betrag durch die molekulare Ausdehnung des Substrates bestimmt wird. Die $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werte von 21 Methylcycloalkanen konnten mit einem die Molekelgrösse charakterisierenden Längenparameter R befriedigend korreliert werden. Weitere Messungen an Methylengruppen von Cycloalkanen und Methylgruppen in offenkettigen Alkanen zeigen die gleiche Abhängigkeit auf (Tabelle 1).

Eine Beziehung zwischen dem LME sphärischer oder nahezu sphärischer unpolarer Substrate und deren molekularer Ausdehnung wurde auch auf Grund theoretischer Überlegungen abgeleitet [3]. Die Behandlung der von uns früher gemessenen Methyl-

¹⁾ II. Mitteilung, vgl. [1].

cycloalkane mit Hilfe eines einfachen geometrischen Modells führte ebenfalls zu einer Bestätigung der erwähnten Abhängigkeit [1].

Um den Gültigkeitsbereich dieser Beziehung zu untersuchen, haben wir die LME grösserer Moleküle studiert. In der Reihe der offenkettigen Alkane, Cycloalkane und Spirocycloalkane ist jeweils die gleiche Tendenz wie bei den Methylcycloalkanen zu beobachten (Tabelle 1). Hierbei wurde auch eine Reihe von Steroidkohlenwasserstoffen untersucht (Tabelle 2). In der Literatur finden sich bereits einzelne Angaben, welche im Zusammenhang mit dem Studium der LME von Steroiden mit polaren Gruppen gemessen wurden [5]. Da die LME von polaren und unpolaren Substraten sich etwa um eine Grössenordnung unterscheiden, beschränkten sich die Diskussionen der $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werte der Kohlenwasserstoffe auf ihre Bedeutung hinsichtlich der Wahl eines geeigneten Nullpunktes, während ihre Herkunft und Signifikanz unklar blieben. Es wurde ferner darauf hingewiesen [6], dass kleine LME ($< 0,15$ ppm) bei polaren Substraten nicht ohne weiteres gedeutet werden können. Wie später gezeigt wird, sind solche kleinen LME eine Folge der Überlagerung von polaren und unpolaren Wechselwirkungen des Substrates mit dem Lösungsmittel. Unter *polarem* LME wollen wir eine Lösungsmittelverschiebung verstehen, die durch Störung der Solvathülle einer Moleköl in der Nähe polarer Substituenten verursacht wird. Diese Situation wird meist durch das Kollisionskomplex-Modell beschrieben [7], welches jedoch nicht unbestritten ist [8]. Der *unpolare* LME ist nur vom Minimalabstand zwischen dem betrachteten Proton und der Solvathülle abhängig, der durch die molekulare Ausdehnung und weitere sterische Faktoren [9] bestimmt wird. Letztere sind bei zusätzlicher Substitution durch raumerfüllende Alkylgruppen von Bedeutung, so z. B. im Falle der C(21)-Methylgruppe von Cholestanen sowie der Spirocycloalkane und offenkettigen Alkane, bei denen die Methylgruppen der inneren Ringe bzw. die kettenständigen Methylgruppen negativer $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werte zeigen als die endständigen Gruppen. Aus den Messungen an Kohlenwasserstoffen folgt, dass der unpolare LME um so negativer ist, je grösser die molekulare Ausdehnung und je stärker die sterische Hinderung im Vergleich zu der als internem Standard verwendeten Moleköl ist ($\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4} \equiv 0$)_{Standard}.

Um die Überlagerung von polarem und unpolarem LME zu untersuchen, haben wir 7 Steroide der Cholestanreihe sowie 5 α - und 5 β -Pregnan vermessen (Tabelle 2). Bei den Kohlenwasserstoffen werden nur negative Lösungsmittelverschiebungen gefunden, und die $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werte für die C(18)- und C(19)-Methylgruppen liegen in einem Bereich, welcher auf Grund der Korrelation von Molekelausdehnung und LME an einfachen substituierten Cycloalkanen erwartet werden kann. Die $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werte der C(26)-, C(27)- und C(21)-Methylgruppen sind denjenigen der endständigen bzw. kettenständigen Methylgruppen der offenkettigen Alkane Pristan und Squalan ähnlich. Der auffallend grosse $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Wert für die C(21)-Methylgruppen (0,12–0,13 ppm) muss, wie bereits vorher diskutiert, von einer zusätzlichen sterischen Abschirmung durch die C₆-Seitenkette herühren. Weitere Beispiele hierfür finden sich in Tabelle 1.

Die Spektren der Alkohole und Ketone (26–30) lassen den polaren und den unpolaren LME nebeneinander in Erscheinung treten. Der grössenordnungsmässige Unterschied beider LME wird bei 5 α -Cholestan-3-on (28) deutlich. Während in dem $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Wert der C(19)-Methylgruppe (+ 0,355 ppm) der polare LME dominiert, wird

für die endständigen C(26)- und C(27)-Methylgruppen ($-0,067$ ppm) der gleiche Wert wie für den entsprechenden Kohlenwasserstoff ($-0,064$ ppm) gefunden. Die Überlagerung beider LME lässt sich besonders gut an den Verschiebungen der C(18)- ($+0,027$ ppm) und der C(21)-Methylgruppen ($-0,109$ ppm) erkennen.

Tabelle 1. *LME bei Alkanen, Cycloalkanen und Spirocycloalkanen*

| Nr. | Substanz | δ_{CCl_4} [ppm] | $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CCl}_4} \delta \cdot 10^2$ | |
|--|--|---|--|--|
| <i>offenkettige Kohlenwasserstoffe</i> | | | | |
| 1 | 2,2-Dimethylpropan | 0,929 | + 2,1 | |
| 2 | 2,2-Dimethylbutan | 0,861 | + 1,3 | |
| 3 | 2,2-Dimethylpentan | 0,868 | + 0,3 | |
| 4 | 2,2-Dimethylhexan | 0,866 | - 1,4 | |
| 5 | 2,2-Dimethylheptan | 0,865 | - 2,3 | |
| 6 | 2,2-Dimethyloctan | 0,863 | - 3,2 | |
| 7 | 2,2-Dimethyldecan | 0,864 | - 4,0 | |
| 8 | 2,2-Dimethyldodecan | 0,863 | - 3,2 | |
| 9 | Pristan (2,6,10,14-Tetramethylpentadecan) | | | |
| | endständige Methylgruppen | 0,871 | - 3,7 | |
| | kettenständige Methylgruppen | 0,846 | - 8,6 | |
| 10 | Squalan (2,6,10,15,19,23-Hexamethyltetracosan) | | | |
| | endständige Methylgruppen | 0,872 | - 3,9 | |
| | kettenständige Methylgruppen | 0,844 | { - 10,6 - 9,5} | |
| <i>Cycloalkane^{a)}</i> | | | | |
| 11 | Cyclopantan | 1,508 | + 5,2 | |
| 12 | Cyclohexan | 1,432 | + 3,0 | |
| 13 | Cycloheptan | 1,525 | + 3,1 | |
| 14 | Cyclooctan | 1,530 | + 2,9 | |
| 15 | Cyclododecan | 1,337 | + 0,4 | |
| 16 | Cyclopentadecan | 1,327 | - 1,8 | |
| <i>Spirocycloalkane</i> | | | | |
| 17 | | Methylgruppen 5-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen | 1,036 1,494 1,805 1,893 | - 3,8 - 2,2 - 5,0 - 3,2 |
| 18 | | Methylgruppen 4-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen | 1,030 1,760 1,974 | - 3,0 - 4,3 - 1,2 |
| 19 | | Methylgruppen 4-Ring-Methylenprotonen | 0,990 1,910 | - 2,5 - 3,5 |
| 20 | | Methylgruppe 5-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen | 0,986 1,482 1,821 1,930 | - 3,6 - 3,9 - 7,2 - 7,5 |
| 21 | | Methylgruppen 5-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen 4-Ring-Methylenprotonen | 1,019 1,481 1,746 1,819 1,927 1,945 | - 5,5 - 4,4 - 8,8 - 7,9 - 8,1 - 7,7 |

^{a)} Vgl. hierzu auch [4].

Tabelle 2. *LME bei Steroiden*

| Nr. | Substanz | Methylgruppe | δ_{CCl_4} [ppm] | $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CCl}_4} [\delta \cdot 10^2]$ |
|-----|----------|---|----------------------------------|--|
| 22 | | C(18) C(19) C(21) C(26), C(27) | 0,642 0,772 0,891 0,866 | -4,9 -2,7 -12,3 -6,4 |
| 23 | | C(18) C(19) C(21) C(26), C(27) | 0,638 0,913 0,893 0,869 | -4,1 -5,3 -13,1 -6,7 |
| 24 | | C(18) C(19) | 0,546 0,782 | -3,1 -0,4 |
| 25 | | C(18) C(19) | 0,543 0,922 | -2,8 -3,3 |
| 26 | | C(18) C(19) C(21) C(26), C(27) | 0,645 0,762 0,892 0,868 | -4,5 +4,1 -12,7 -6,4 |
| 27 | | C(18) C(19) C(21) C(26), C(27) | 0,644 0,798 0,889 0,866 | -2,2 ^{a)} +6,5 -12,0 -6,4 |
| 28 | | C(18) C(19) C(21) C(26), C(27) | 0,672 1,000 0,896 0,868 | +2,7 ^{b)} +35,5 -10,9 -6,7 |
| 29 | | C(18) C(19) C(21) C(26), C(27) | 0,638 0,908 0,890 0,871 | -1,4 +3,4 -12,9 -7,1 |
| 30 | | C(18) C(19) C(21) C(26), C(27) | 0,677 1,015 0,904 0,871 | +5,3 +26,5 -12,6 -7,3 |

^{a)} Vgl. auch [5e], [6].^{b)} Vgl. auch [5d].

Den polaren LME Δ_p können wir nun als $\Delta_p = \Delta_{PS} - \Delta_{KW}$ (Δ_{PS} = LME des polaren Substrates, Δ_{KW} = LME des Kohlenwasserstoffs) definieren. Eine ähnliche Trennung beider LME wurde bereits von FÉTIZON, GOLFIER & GRAMAIN [5b,c] bei der Berechnung von $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werten aus ZÜRCHER-Konstanten angewendet. Diese Δ_p -Werte klingen mit zunehmender Entfernung zwischen funktioneller Gruppe und Methylgruppe rasch ab.

Die gleichen Verhältnisse lassen sich an den entsprechenden Alkoholen beobachten. Darüber hinaus erkennt man, dass bei 5α -Cholestan- 3β -ol (27), in welchem die Komplexierung der Hydroxylgruppe durch das anisotrope Lösungsmittel auf der Seite der C(18)-, C(19)- und C(21)-Methylgruppen erfolgt, die Δ_p -Werte dieser Methylgruppen weniger rasch abklingen als in 5α -Cholestan- 3α -ol (26).

Diese Beispiele illustrieren die Bedeutung des unpolaren LME für die Lösungsmittelverschiebungen, welche bei polaren Substraten beobachtet werden. Die Überlagerung des unpolaren und polaren LME muss besonders bei der Interpretation kleiner Lösungsmittelverschiebungen (< 0,15 ppm) berücksichtigt werden. Hierauf wurde kürzlich bei der Korrelation von LME und Struktur einiger Hydroxy- und Methoxysterioide hingewiesen [6]. Z. B. geht der $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Wert der C(18)-Methylgruppe (– 0,04 ppm) in 5α -Cholestan- 1α -ol auf denjenigen des Kohlenwasserstoffs (– 0,049 ppm) zurück, während derjenige der C(19)-Methylgruppe (+ 0,10 ppm) als eine Überlagerung des polaren LME (+ 0,13 ppm) und des unpolaren LME (– 0,027 ppm) zu deuten ist. Es wurde ferner beobachtet, dass Protonen in nächster Nähe des einsamen Elektronenpaares des Sauerstoffs stets negative $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werte zeigen. Diese negativen Δ_{PS} -Werte werden sich ebenfalls aus einem unpolaren und einem polaren LME zusammensetzen, und eine Aussage über die Grösse von Δ_p kann wiederum nur nach einem sorgfältigen Vergleich der LME des polaren Substrats und des korrespondierenden Kohlenwasserstoffs gemacht werden.

Wir danken den Herren Prof. E. BUCHTA, Universität Erlangen-Nürnberg, Dr. J. KALVODA, CIBA AG Basel, PD Dr. K. SCHAFFNER, ETH Zürich, und Dr. R. GIGER, Universität Zürich, für die grosszügige Überlassung von Substanzen. Die Ausführung der Arbeit wurde ermöglicht durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS.

Experimentelles. – Die Verbindungen **1–5**, **9–15**, **22**, **27** und **28** sind Handelsprodukte und wurden nach dünnsschichtchromatographischer Reinheitsprüfung, wenn nötig, durch präparative DC. nachgereinigt. Die Sterioide **26**, **28**, **29** und **30** erhielten wir von Dr. J. KALVODA, CIBA AG., Basel, das Spirocycloalkan **19** von Dr. R. GIGER, Universität Zürich. Die Verbindungen **6–8** wurden aus kommerziell erhältlichen Alkoholen hergestellt, Cyclopentadecan **16** aus Cyclopentadecanon. Die Kohlenwasserstoffe **17** und **18** wurden durch Abbau der geminalen Diole (Veresterung mit Tosylchlorid, Tosylatreduktion mit LiAlH₄) dargestellt, und die Verbindungen **20** und **21** durch LiAlH₄-Reduktion der Mono- bzw. Dicarbonsäure zu den Alkoholen und anschliessenden Abbau zu den Kohlenwasserstoffen wie oben angegeben. Die Ausgangsverbindungen sind unter [10] beschrieben. Die Kohlenwasserstoffe wurden dünnsschichtchromatographisch und NMR.-spektroskopisch auf Reinheit geprüft. 5β -Cholestan (**23**) und 5β -Pregnан (**25**) wurden aus Cholestenon bzw. Progesteron durch Hydrierung an 5-proz. Pd/C in 0,5-proz. alkoholischer KOH und anschliessende Reduktion nach WOLFF-KISHNER dargestellt. 5α -Pregnан (**24**) erhielt man aus O-Acetylpregnenolon durch Hydrierung an Pt/C in Eisessig, Hydrolyse in 5-proz. methanolischer KOH, Oxydation mit CrO₃/H₂SO₄ in Aceton und anschliessende Reduktion nach WOLFF-KISHNER. Alle drei Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen und Massenspektren. Ihre Reinheit wurde durch DC. und NMR.-spektroskopisch geprüft.

Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-Spektrometer HA-100 (MHz) bei einer Mess-temperatur von 27°C unter zusätzlicher Kalibrierung des frequency sweep mit einem Frequenz-zähler auf $\pm 0,1$ Hz aufgenommen. Die Konzentration der Substrate war 0,2 M, bei den Steroiden 0,1 M. Die Genauigkeit der $\Delta_{C_6H_6}^{CCl_4}$ -Werte beträgt $\pm 0,002$ ppm. Weitere Einzelheiten sind unter [2] beschrieben.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. K. BECCONSALL, T. WINKLER & W. VON PHILIPSBORN, Chem. Comm., im Druck.
- [2] T. WINKLER & W. VON PHILIPSBORN, *Helv.* 51, 183 (1968).
- [3] J. K. BECCONSALL, *Mol. Physics* 15, 129 (1968).
- [4] T. LEMAAL, *Tetrahedron Letters* 1968, 1683.
- [5] a) D. H. WILLIAMS & D. A. WILSON, *J. chem. Soc. (B)* 1966, 144. – b) M. FÉTIZON & J. C. GRAMAIN, *Bull. Soc. chim. France* 1966, 3444. – c) M. FÉTIZON, M. GOLFIER & J. C. GRAMAIN, *ibid.* 1968, 275. – d) P. C. CHERRY, W. R. T. COTTRELL, G. D. MEAKINS & E. E. RICHARDS, *J. chem. Soc. (C)* 1967, 181. – e) B. HAMPTEL & J. M. KRAEMER, *Tetrahedron* 22, 1601 (1966).
- [6] R. G. WILSON, D. E. A. RIVETT & D. H. WILLIAMS, *Chemistry & Ind.* 1969, 109.
- [7] J. RONAYNE & D. H. WILLIAMS, *J. chem. Soc. (B)* 1967, 540.
- [8] R. C. FORT & T. R. LINDSTROM, *Tetrahedron* 23, 3227 (1967).
- [9] R. G. WILSON & D. H. WILLIAMS, *J. chem. Soc. (B)* 1968, 1163; P. DIEHL, *J. Chim. physique* 1964, 199.
- [10] E. BUCHTA & K. GEIBEL, *Liebigs Ann. Chem.* 648, 36 (1961); 678, 53 (1964).

89. Beitrag zur Charakterisierung der Lipide aus den Linsen einiger Säugetiere¹⁾²⁾

von Karl Bernhard, Peter Lesch und Hans-Rudolf Greub

Physiol.-Chem. Institut der Universität Basel

(20. II. 69)

Summary. Total lipids from the lenses of pigs, calves, cattle and fin whales have been separated into different fractions. Their lipid content seems to be the lowest of all organs. The predominant lipid classes are cholesterol, ethanamine cephalines, and sphingomyelines. The analysis of the fatty acids after saponification showed differences in the content of the main components depending on the source of the material. In all cases 5–7% hydrocarbons were found which are probably of alimentary origin and are deposited in the lens.

Die chemische Zusammensetzung der Linsen menschlicher und vor allem tierischer Augen war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen [1].

Wir haben aus Linsen von Schweinen, Kälbern, Rindern und Finnwalen die Lipide gewonnen. Deren Gehalt beträgt (Tabelle 1) bezogen auf das Frischgewicht rund 0,5% und liegt damit unter demjenigen der Erythrocyten. Die Linse ist wohl das Organ mit dem niedrigsten Lipidgehalt und ist auch wenig wasserhaltig. Der festgestellte Wassergehalt entspricht für Kälber- und Rinderlinsen den Angaben der Literatur. Er ist für die Linse des Finnwals, die wohl chemisch noch nicht untersucht wurde, etwas niedriger (54%) als bei den genannten Nutztieren. Bezuglich des Frisch-

¹⁾ Vorgetragen anlässlich der Tagung der Schweiz. Ges. für Biochemie in Genf, 27. Mai 1967. – Die Untersuchungen erfolgten mit Unterstützung des SCHWEIZ. NATIONALFONDS.

²⁾ Herrn Prof. Dr. F. RINTELEN, Direktor des Augenklinikums in Basel, gewidmet.