

ist geringer und die Viskosität grösser, als nach Beseitigung des elektroviskosen Effektes zu erwarten wäre.

Die verschiedenen Beobachtungen lassen sich untereinander und mit den Resultaten anderer Autoren am besten in Einklang bringen unter der Annahme, dass Effekt B in Veränderungen der Teilchengrösse besteht. Natriumchlorid und Natriumsulfat bewirken Aggregation bzw. Association, Kaliumjodid bewirkt Degregation bzw. Dissoziation. Bei diesen Vorgängen bleibt die Anisodiametrie der Teilchen — qualitativ wenigstens — gewahrt.

Herrn Prof. R. Signer bin ich für die Anregung zur vorliegenden Arbeit und für weitere Förderung sehr zu Dank verpflichtet.

Die Anschaffung der Strömungsdoppelbrechungsapparatur wurde der Direktion der organischen Abteilung des chemischen Instituts der Universität Bern (Prof. R. Signer) durch Zuwendungen aus der „Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der Universität Bern“ sowie aus der „Rockefeller Foundation“ ermöglicht.

Die Firma *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel vermittelte geschenkwise einen Block Cibanit zur Herstellung der Strömungsdoppelbrechungsapparatur.

Bern, Chemisches Institut der Universität,
organische Abteilung.

43. Glucoside der Sterin- und Sexualhormonreihe.

Ein Beitrag zur Stereochemie epimerer Alkohole

von Karl Miescher und Werner H. Fischer.

(14. II. 38.)

A. Zur Darstellung der Glucoside.

Die herzwirksamen Glucoside besitzen bekanntlich in ihrem Agluconteil dasselbe Cyclo-pentano-polyhydro-phenanthren-Gerüst wie die Sexualhormone. Die Herstellung von Verbindungen der Sexualhormone und ihrer sauerstoffreicheren Derivate mit Zuckern bot deshalb gewisses Interesse. Insbesondere sollte auch die Wasserlöslichkeit geprüft werden.

Die klassische von Michael aufgefundene und von Emil Fischer ausgebaute Methode zur Gewinnung von Glucosiden durch Umsetzung von Alkoholen mit Acetobromzuckern in Gegenwart von Silberoxyd ist schon mehrmals bei Sterinen angewandt worden. 1913 stellte Salway¹⁾ die Glucoside des Cholesterins und Sitosterins dar, 1930 gewannen MacCorquodale, Steenbock und Adkins²⁾ das Glucosid des Ergosterins, und 4 Jahre später beschrieb Gisvold³⁾ das Glucosid des Stigmasterins. Erst neuerdings berichteten Lettré und Hagedorn⁴⁾ über einige weitere Steringlucoside. Dabei erwiesen sich die Glucoside des Cholesterins, Cholesterin-oxydes, Dihydro- und Dehydro-ergosterins, ferner das Lactosid

¹⁾ Soc. 103, 1022 (1913).

²⁾ Am. Soc. 52, 2512 (1930).

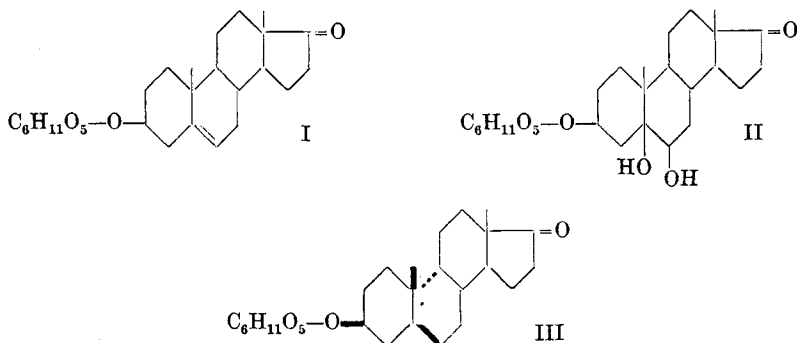
³⁾ J. Am. pharm. Assoc. 23, 402 (1934).

⁴⁾ Z. physiol. Ch. 242, 210 (1936).

des Cholesterins als wasserunlöslich, dasjenige des Cholestan-3,5,6-triols dagegen als etwas wasserlöslich. Kürzlich beschrieben *Dane* und *Brady*¹⁾ das Glucosid der Desoxycholsäure.

Vor ungefähr zwei Jahren gewann *L. Ehmman* in unserem Laboratorium das β -Glucosid des im Harn vorkommenden Dehydro-androsterons [I] (Smp. 223—225^o) durch 60-stündiges Schütteln des Oxyketons mit Acetobromglucose und Silberoxyd in trockenem Äther mit 40—50% Ausbeute. Bei Wiederholung des Versuches mit dem von *Lettré* und *Hagedorn* eingeführten Calciumhydrid-Zusatz erhielten wir keine bessere Ausbeute. Das Glucosid ist in Wasser sehr schwer löslich (ungefähr 1:10000).

Es schien uns aussichtsreich, die Wasserlöslichkeit durch Einführung weiterer sauerstoffhaltiger Substituenten in den Kern zu erhöhen. Am einfachsten geschieht dies durch Sprengung der Doppelbindung in Dehydro-androsteron mittels Benzopersäure oder Wasserstoffperoxyd. Wir stellten deshalb das 5,6-Oxyd dieser Verbindung vom Smp. 229—230^o her²⁾, um mit seinem 3-Glucosid in ähnlicher Reaktionsfolge zum 3- β -Glucosido-5,6-dioxy-androstanon-(17) [II] zu gelangen, wie sie *Lettré* und *Hagedorn* ausgehend von Cholesterinoxid beschrieben haben. Unabhängig von uns gewannen auch *Ouchakov* und *Lutenberg*³⁾ dieses Oxyd und erhielten daraus durch Behandlung mit Schwefelsäure in wässrig-acetonischer Lösung ein Triol vom Smp. 301—302^o unter Zersetzung. Uns war die gleiche Aufspaltung durch Erhitzen des Oxyds auf 110—115^o mit Wasser allein gelungen⁴⁾.



Das Triol lässt sich übrigens einfacher in einer Reaktion gewinnen, wenn man auf Dehydro-androsteron Wasserstoffperoxyd in essigsaurer Lösung einwirken lässt⁴⁾.

Es zeigte sich, dass die Anlagerung zweier Hydroxylgruppen an Dehydro-androsteron genügt, um Wasserlöslichkeit hervorzurufen⁴⁾.

¹⁾ Z. physiol. Ch. 244, 241 (1936).

²⁾ Schweizer Patentanmeldung vom 21. November 1936.

³⁾ Bl. [5] 4, 1394 (1937).

⁴⁾ Schweizer Patentanmeldung vom 21. November 1936.

3,5,6-Trioxy-androstanon-(17) teilt diese Eigenschaft mit den sauerstoffreicheren Verbindungen der Nebennierenrinden-Hormonreihe, die 4—5 Keto- bzw. Hydroxylgruppen in ihrem Pregnan- oder Pregnankern enthalten. In seiner Wasserlöslichkeit gleicht das Triol dem Glucosid des Dehydro-androsterons: in kaltem Wasser sind beide Verbindungen noch ziemlich schwer, in heissem dagegen gut löslich. Vom Glucosid des Triols war eine stärkere Wasserlöslichkeit zu erhoffen.

Es bestand die Möglichkeit, entweder das Oxyd oder das Triol selbst ins Glucosid überzuführen. Infolge der geringen Löslichkeit dieser Verbindungen in Äther wurde die Umsetzung mit Acetobromglucose durch 8-stündiges Kochen in Benzol versucht, ergab aber nur schlechte Ausbeute. Wir gingen daher den umgekehrten Weg, indem wir die Doppelbindung im Δ^5 -3-(Tetracetyl- β -glucosido)-androstenon-(17) oxydativ mit Wasserstoffperoxyd aufspalteten. In brauchbarer Ausbeute (40%) erhielten wir nach Verseifung das gewünschte 3- β -Glucosido-5,6-dioxy-androstanon-(17). Es krystallisiert wie das Glucosid des Dehydro-androsterons nie lösungsmittelfrei und nimmt in trockenem Zustand an der Luft sofort ziemlich genau 2 Mol Wasser auf. Schon ab ungefähr 180° beginnt es zu sintern, schmilzt aber erst bei 275° unter Zersetzung. Die Wasserlöslichkeit entsprach jedoch nicht den Erwartungen. Durch die Einführung des Glucoserestes wurde sie gegenüber dem Trioxy-androstanon nicht wesentlich erhöht.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auch auf das natürlich vorkommende Androsteron und sein Isomeres, das sog. Iso-androsteron¹⁾. Während die Umsetzung des Iso-androsterons mit Acetobromglucose ohne weiteres zu dem in Wasser ebenfalls schwer löslichen β -Glucosid [III] (Smp. 216—217°) führte, gelang diejenige des Androsterons nicht. Selbst Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Kochen in absolutem Äther führte nicht zum Ziele.

Dieses auffallende Ergebnis veranlasste uns, das Verhalten der vier isomeren gesättigten Sterine (Cholestanole und Koprosterine) Acetobromglucose gegenüber zu studieren. Wir fanden in Übereinstimmung mit obiger Beobachtung, dass sich epi-Cholestanol weder nach der Schüttelmethode noch beim Kochen in benzolischer Lösung ins Glucosid überführen liess, während beim Cholestanol ohne weiteres Umsetzung stattfand. Das Glucosid des letzteren isolierten wir in Form des Tetra-acetyl-derivates vom Smp. 174—175°. In der allo-Cholan-Reihe geht somit die Fähigkeit, Glucosemolekeln zu binden, parallel mit derjenigen, Digitonin anzulagern. Die Frage stellte sich nun nach dem Verhalten der Sterine der Cholan-Reihe, von Koprosterin oder epi-Koprosterin. Hier schien es eher wahrscheinlich, dass

¹⁾ Oder 3,t-Androsteron (siehe Teil B dieser Arbeit).

sich die epi-Form umsetzen werde, da nach den neuesten Untersuchungen den in der Natur aufgefundenen Herzglucosiden gerade epi-Konfiguration zukommen soll. In die gleiche Richtung wies ferner die oben erwähnte Darstellung des Glucosides der Desoxycholsäure, die ja voraussichtlich, wie die Lithocholsäure, epi-Konfiguration der 3-Hydroxylgruppe aufweist.

Nach unserer Methode gelang die Darstellung des epi-Koprosterin-glucosides jedoch nicht. Koprosterin reagierte dagegen leicht. Das Tetra-acetyl-glucosid des Koprosterins schmilzt bei 198—200°. Diese Beobachtungen sind besonders für die Stereochemie der Sterine und ihrer Abkömmlinge von Interesse. Hierauf wird noch näher eingegangen werden.

Die epi-Konfiguration der meisten natürlichen Herzglucoside mag vielleicht darauf beruhen, dass sie direkt aus glucosidhaltigen Bruchstücken aufgebaut sind oder dass die Glucosidbildung auf enzymatischem Wege aus dem Aglucon und dem Zucker geschieht. Im Glucosid der Desoxycholsäure von *Dane* und *Brady* hängt möglicherweise der Zuckerrest an der 12- und nicht an der 3-Hydroxylgruppe.

Um zu prüfen, wie sich 17-epimere Alkohole der Androstanreihe verhalten, wurden Versuche mit den beiden in 17-Stellung isomeren Testosteronen unternommen. In keinem Falle war eine Umsetzung zu erzielen.

Wir untersuchten nun, welches Verhalten epimere Alkohole der Terpenreihe gegenüber Acetobromglucose zeigen. Da in der Literatur von dem Epimerenpaar Borneol und Iso-borneol nur das Glucosid des erstgenannten¹⁾ beschrieben ist, wiederholten wir die Umsetzung mit beiden Isomeren. Iso-borneol reagierte nicht. Hingegen konnten wir das bekannte Tetra-acetyl-glucosid des Borneols vom Smp. 119 bis 120° isolieren.

B. Zur Stereochemie epimerer Alkohole.

Die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der Sterine und Sexualhormone gegenüber Acetobromglucose, die mit der jeweiligen sterischen Lage der Hydroxylgruppe in Zusammenhang steht, veranlasste uns, unsere Beobachtungen mit denjenigen anderer Forscher zu vergleichen. Um dies zu erleichtern, geben wir nachfolgend einen knappen Überblick über die bisher unternommenen Versuche der Konstitutionsfestlegung epimerer²⁾ Alkohole der hydroaromatischen Reihe.

Für die Festlegung der Konfiguration sind namentlich solche diastereomere Verbindungen wertvoll, welche zwei zu einer intra-

¹⁾ *Fischer* und *Raske*, B. 42, 1465 (1909).

²⁾ Unter Epimeren sind nach *Freudenberg* (*Stereochemie* 1933, S. 606) solche diastereomere Verbindungen mit mehreren Asymmetriezentren zu verstehen, die sich nur im Drehungssinn des einen von ihnen unterscheiden. Ein hydroaromatischer Alkohol mit einer Kernhydroxylgruppe muss also mindestens noch einen zweiten Kernsubstituenten aufweisen, damit Epimerie auftreten kann.

molekularen Reaktion geeignete Substituenten, also beispielsweise zwei Carboxylgruppen oder eine Carboxyl- und eine Hydroxyl- bzw. Aminogruppe enthalten. Anhydrid-, Lacton- oder Lactam-Bildung tritt erfahrungsgemäss nur bei cis-Stellung der Substituenten leicht, bei trans-Stellung dagegen nicht oder höchstens nur sehr langsam ein.

Bei hydroaromatischen Alkoholen, die neben der Hydroxylgruppe noch einen oder mehrere Kohlenwasserstoffsubstituenten aufweisen, ist eine derartige direkte Konfigurationsaufklärung im allgemeinen nicht möglich. Hier ist man auf Analogieschlüsse angewiesen. An einfachen Fällen konnte nämlich gezeigt werden, dass epimere Verbindungen sowohl in ihren chemischen wie physikalischen Eigenschaften mehr oder weniger charakteristische Unterschiede zeigen. Um die bestehenden Zusammenhänge besser überblicken zu können, empfiehlt es sich, stufenweise von den einfacher gebauten monosubstituierten Cyclo-hexanolen (und -pentanolen) zu den komplizierter gebauten mehrfach substituierten bzw. polycyclischen Derivaten überzugehen.

I. Epimere Alkohole mit nur einem weiteren Substituenten im Ring.

Besonders genau sind die Cyclo-hexanole mit einer Alkylgruppe in 2-, 3- oder 4-Stellung untersucht worden.

1. Physikalische Unterschiede. Von den beiden Vertretern eines Epimerenpaares zeigt nach den bisherigen Versuchen die eine Form höhere Dichte, Brechung, Viskosität und spezifische Verbrennungswärme, aber kleinere Molekularrefraktion als die andere. Im allgemeinen sind die Unterschiede am grössten, wenn sich der Kohlenwasserstoffsubstituent in 2-Stellung zur Hydroxylgruppe befindet. Aus Analogie zu lage-isomeren aromatischen Verbindungen, wo die Dichte vom para- zum ortho-Isomeren zunimmt, schloss *von Auwers*¹⁾, dass das Epimere mit der höheren Dichte näher zueinander stehende Substituenten aufweisen müsse. Somit befänden sich hier die Substituenten in cis-, in der anderen Form in trans-Stellung zueinander. Dabei ist, wie aus der Verbrennungswärme folgt, die cis-Form die energiereichere. Sie benötigt nach *Hückel*²⁾ meistens auch die höhere Aktivierungsenergie.

2. Chemische Unterschiede. *Skita*³⁾ konnte die Ansicht *von Auwers* auf direktem Wege bestätigen, indem er eine grosse Anzahl geeigneter Epimerenpaare (Dicarbonsäuren, Oxycarbonsäuren oder Aminocarbonsäure) untersuchte, von denen jeweils nur die eine, nämlich die cis-Form, ein Anhydrid, Lacton oder Lactam ergab.

Was die Bildung und Reaktionsfähigkeit von Epimerenpaaren betrifft, so lassen sich ganz allgemein zwei Reaktionsgruppen unter-

¹⁾ A. 420, 92 (1920).

²⁾ Theor. Grundl. d. Org. Ch. II (1931), S. 250.

³⁾ A. 427, 255 (1922); 431, 1 (1923).

scheiden, deren Verlauf eine Festlegung ihrer Konfiguration mit mehr oder weniger Sicherheit erlaubt.

Reaktionsgruppe I: *Skita* zeigte, dass sich bei der katalytischen Hydrierung disubstituierter Cyclo-hexenderivate und insbesondere auch von monosubstituierten Cyclo-hexanonen und ihren Oximen das cis-Epimere mit der höheren Dichte stets in saurem Medium bildet. Durch Reduktion in alkalischem Medium mit Natrium und Alkohol, öfters aber auch durch katalytische Hydrierung in neutralen Lösungsmitteln, entsteht dagegen die trans-Form. Diese sog. von *Auwers-Skita*'sche Regel gilt, wie erst neuerdings *Hückel*¹⁾ betont, streng nur für 1,2-Derivate des Cyclo-hexans und -pentans. Ausnahmen kommen sicher bei 1,3-Derivaten vor. Die Hydrierungsergebnisse scheinen auch von der Hydrierungsgeschwindigkeit abhängig zu sein. Nach *Skita* und *Faust*²⁾ entsteht nämlich im allgemeinen um so mehr von der cis-Form, je rascher die Hydrierung vor sich geht.

Wird die Hydroxylgruppe durch Chromsäure wieder zur Keto-Gruppe oxydiert oder in Form von Wasser abgespalten, so erweist sich nach umfangreichen Untersuchungen von *Vavon* und Mitarbeitern³⁾ die cis-Form als die reaktionsfähigere. Im Gegensatz zur trans-Form spaltet sie auch leichter Wasser ab. Ferner lässt sich die cis-Form durchwegs als Alkoholat durch Erwärmen in die trans-Form umlagern. Die trans-Form ist als die energieärmere auch die stabilere.

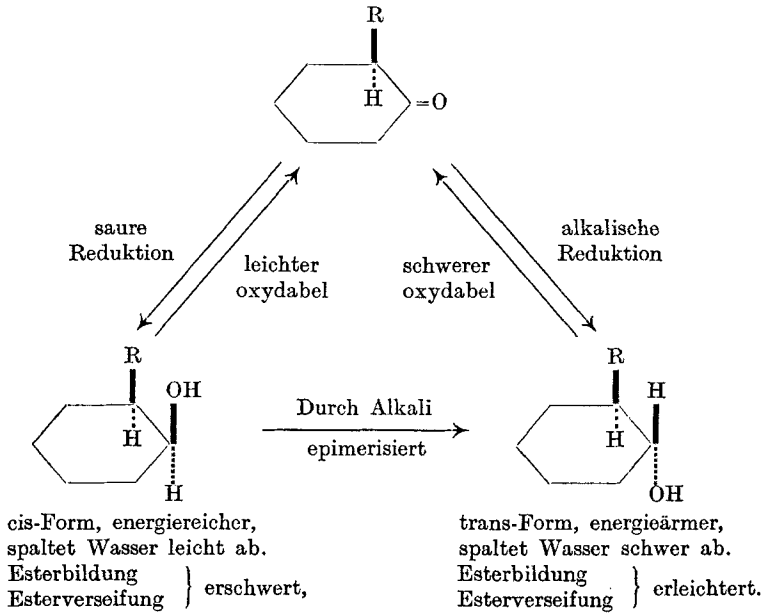
Reaktionsgruppe II: *Vavon* und Mitarbeiter stellten ferner fest, dass die durch saure Hydrierung substituierter Cyclo-hexanone bzw. -pentanone erhaltenen cis-Alkohole langsamer verestert werden als die entsprechenden trans-Alkohole. Die Ester der cis-Epimeren werden aber auch langsamer verseift als die der trans-Epimeren. Die hier beobachtete verringerte Reaktionsfähigkeit der cis-Form führt *Vavon* auf sterische Hinderung der Hydroxylgruppe durch den raumbeanspruchenden Substituenten in cis-Stellung zurück. Wiederum zeigen die 1,2-monosubstituierten Epimeren die grösseren Unterschiede gegenüber den 1,3- und 1,4-Derivaten. Dabei ist der Einfluss längerer (Butyl) und verzweigter (Isopropyl) Seitenketten stärker als derjenige kürzerer (Methyl) und unverzweigter (n-Propyl) Seitenketten. Er ist besonders erhöht bei 2,2-disubstituierten gegenüber 2-monosubstituierten Cyclohexanolen.

Die erwähnten Reaktionen der Gruppen I und II werden durch folgendes Schema übersichtlich zusammengefasst (R = Kohlenwasserstoffrest):

¹⁾ A. 533, 1 (1937).

²⁾ B. 64, 2878 (1931).

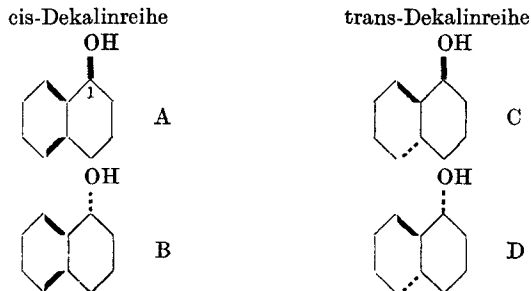
³⁾ Bl. [4] 49, 937—1015 (1931).



Ganz allgemein kann aus den *Vavon*'schen Befunden gefolgert werden, dass sich die trans- oder die cis-Form als die reaktionsfähigere erweist, je nachdem bei der betreffenden Reaktion die Hydroxylgruppe in freier bzw. substituierter Form, auch bezüglich ihrer sterischen Lage, erhalten bleibt (Reaktionsgruppe II) oder zerstört bzw. umgelagert wird (Reaktionsgruppe I).

II. Epimere Alkohole mit zwei weiteren Substituenten.

Hierher gehörende Untersuchungen wurden von *Hückel* und seinen Mitarbeitern¹⁾ an epimeren Alkoholen der cis- und trans-Dekaline (Dekalole) und -Hydrindane (Oxy-hydrindane und Hydrindanole) ausgeführt. Ihre Ergebnisse sind für die uns hier interessierenden Sterinalkohole besonders wichtig, da die die Hydroxylgruppe beeinflussenden Substituenten ihrerseits Glieder eines zweiten Ringes sind, wie sich aus folgender Darstellung der beiden Epimerenpaare der sich von trans- und cis-Dekalin ableitenden 1-Dekalole ergibt:



¹⁾ A. 533, 1 (1937).

Der Kürze wegen soll hier lediglich auf die bestehenden chemischen Beziehungen eingegangen werden.

Reaktionsgruppe I.

Über die bei der Hydrierung der 1- und 2-Dekalone der cis- und trans-Reihe entstehenden Dekalole orientiert Tabelle 1.

Tabelle 1.

Ausgangsketon	Dekalol, erhalten durch Hydrierung	
	in saurem Medium	mit Natrium und Alkohol
cis-Dekalon-(1) . .	Smp. 93°; t-Form (einheitlich)	Smp. 55°; c-Form (nicht ganz einheitlich)
cis-Dekalon-(2) . .	Smp. 105°; t-Form (?) (einheitlich)	Smp. 105°; t-Form (?) (überwiegend)
trans-Dekalon-(1) .	Smp. 49°; c-Form aus Gemisch isolierbar	Smp. 63°; t-Form (einheitlich)
trans-Dekalon-(2) .	untrennbares Gemisch	Smp. 75°; t-Form (einheitlich)

Nur die Bildung der 1-Dekalole scheint zunächst normal zu verlaufen. Aus cis-Dekalon-(2) entsteht dagegen ein und dasselbe cis-Dekalol-(2) unabhängig von der Art der Reduktion und aus trans-Dekalon-(2) wird nur bei alkalischer Reduktion ein einheitliches Dekalol erhalten. Die fehlenden epimeren Formen konnten jedoch auf anderem Wege gewonnen werden.

Beim Erwärmen der Alkoholate der 1- und 2-Dekalole bildet sich nach *Hückel* ein Gleichgewicht der beiden Epimeren, das jeweils nach der Seite des bei alkalischer Reduktion entstehenden Alkohols verschoben ist.

Die Wasserabspaltung wurde bei den Dekalolen nicht untersucht, hingegen fand *Hückel*¹⁾, dass die in saurem Medium entstehenden 1-Dekalole auch die zersetzlicheren Toluolsulfonsäureester ergeben (Abspaltung von Toluolsulfonsäure unter Bildung ungesättigter Kohlenwasserstoffe).

Eine konfigurative Festlegung der 1-Dekalole auf Grund der Reaktionsgruppe I sollte gerade in der cis-Dekalinreihe besonders einfach sein, weil sich hier beide Ringsubstituenten in cis- oder trans-Stellung zur Hydroxylgruppe befinden. Eine eindeutige Zuordnung wird aber durch Befunde innert der Reaktionsgruppe II erschwert, die im Gegensatz zu jenen der Reaktionsgruppe I zu stehen scheinen.

Reaktionsgruppe II.

Hückel und Mitarbeiter¹⁾ bestimmten auch die Verseifungsgeschwindigkeit saurer Phthalate und Succinate epimerer Dekalole,

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

Hydrindanole und Oxy-hydrindane. Durchwegs zeigen die Epimerenpaare mit trans-Stellung der Ringe das erwartete Verhalten, d. h. grössere Verseifungsgeschwindigkeit der Ester der durch alkalische Reduktion erhaltenen Alkohole als der durch saure Reduktion oder auf anderem Wege gewonnenen Epimeren. Anders liegen die Verhältnisse bei cis-Stellung der Ringe. Hier zeigen die durch saure Reduktion erhaltenen Alkohole die grössere Verseifungsgeschwindigkeit. Entgegen den Erwartungen ist somit gerade hier eine eindeutige konfigurative Zuordnung der Epimerenpaare nicht möglich. Es erweckt den Anschein, als ob zwei weitere, unter sich benachbarte, cis-ständige Substituenten neben der Hydroxylgruppe, vielleicht infolge gegenseitiger Beeinflussung, zu Störungen Anlass geben könnten. Nur erwähnt sei, dass bei den beiden 4-Oxy-cis-hydrindanen die sauren Phthalate und Succinate bei der Verseifung sogar gerade entgegengesetztes Verhalten zeigen.

Führen beide Reaktionsgruppen wie z. B. bei den 1-Dekalolen der trans-Dekalinreihe vom Smp. 49° und 63° zu übereinstimmender Beurteilung, so ist trotzdem eine eindeutige Festlegung der Konfiguration nicht ohne weiteres möglich, da man nicht weiss, wie sich der Gesamteinfluss der entgegengesetzt angeordneten Substituenten in 2- und 3-Stellung auswirkt. In solchen Fällen kann mit Sicherheit lediglich gesagt werden, dass z. B. die Form vom Smp. 49° cis-artigen (cisoiden) und die andere Form vom Smp. 63° trans-artigen (transoiden) Charakter zeigt. Anstelle der Präfixe cis und trans benutzt man hier zweckmässig zur Unterscheidung die Buchstaben c und t: trans-Dekalol-(1,c) Smp. 49°; trans-Dekalol-(1,t) Smp. 63°.

Nimmt man aber nach *Vavon* an, dass innert der Reaktionsgruppe II dem Substituenten in 2-Stellung der grössere reaktionshemmende Einfluss zukommt, so könnte man dem cisoiden Epimeren Formel C und dem transoiden Formel D zuordnen¹⁾. Auf die Dekalole mit cis-Stellung der Ringe werden wir später noch zurückkommen.

Zur Reihe der epimeren Alkohole mit 2 weiteren Substituenten sind übrigens auch die Hexa- und Octa-hydro-oestrone²⁾ bezüglich Ring A zu zählen, doch ist über ihr Verhalten noch zu wenig bekannt, als dass irgend welche Aussagen gemacht werden könnten.

III. Epimere Alkohole mit drei weiteren Substituenten.

Hierher gehören neben gewissen Terpenalkoholen besonders die Sterine und die Sexualhormone mit epimeren Hydroxylgruppen in 3- und gegebenenfalls in 17-Stellung. Die in 3-Stellung epimeren

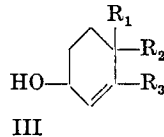
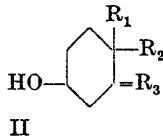
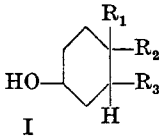
¹⁾ Einen ähnlichen Entscheid bei 2-Dekalolen der trans-Dekalinreihe zu treffen, wäre noch verfrüht, da der unterschiedliche Einfluss der Substituenten in 3- und 4-Stellung sich zur Zeit gar nicht bewerten lässt.

²⁾ *Dirscherl*, Z. physiol. Ch. **239**, 53 (1936).

Sterin- und Sexualhormon-alkohole unterscheiden sich in physikalischer Hinsicht, wie aus einer Zusammenstellung von *Ruzicka, Goldberg* und *Bosshard*¹⁾ hervorgeht, durch ihr Drehungsvermögen. Die epi-(oder c-)Form dreht bei Δ^5 -ungesättigten 3-Epimeren stärker links, bei Δ^4 -ungesättigten und gesättigten dagegen stärker rechts. Das chemische Verhalten dieser Alkohole ist, soweit es bekannt war oder von uns neu ermittelt wurde, in Tabelle 2 nach Reaktionsgruppen geordnet übersichtlich dargestellt. Es zeigt sich, dass auch hier die Epimeren im allgemeinen dieselben Unterschiede in ihrer Reaktionsfähigkeit aufweisen wie z. B. die beiden Formen des o-Propyl-cyclo-hexanols²⁾³⁾⁴⁾. Immerhin ergeben sich gewisse Eigenheiten, auf die nachfolgend kurz eingegangen werden soll. So erfährt die Reaktionsgruppe II eine wichtige Erweiterung, indem sich hier die bekannte Digitoninbildung sowie die von uns untersuchte Glucosidbildung zwanglos einordnen. Das gleiche scheint auch für die Ätherbildung zu gelten.

1. Epimere Alkohole vom Cholesterin- und allo-Cholesterintypus.

Während gesättigte Sterine den Cyclo-hexanolring A vom Typus I enthalten, worin R_1 = Methyl ist, R_2 und R_3 aber Glieder des Ringes B bedeuten, werden Verbindungen vom Cholesterin- bzw. allo-Cholesterintypus durch die Formeln II und III dargestellt:



Bei gesättigten Sterinen können alle drei Substituenten die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppe mehr oder weniger beeinflussen; bei den Δ^4 - und Δ^5 -ungesättigten Sterinen wird dagegen die Wirkung des einen Substituenten R_3 durch die Doppelbindung ausgeschaltet. Dieser Fall lässt sich also auf den einfacheren epimeren Cyclo-hexanole mit nur zwei Substituenten zurückführen, wobei beide sich in 4-Stellung zur Hydroxylgruppe befinden. Welchem der beiden der stärkere Einfluss zukommt, lässt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Nach den Befunden von *Vavon*⁵⁾ möchte man allerdings annehmen, dass sich die an C_{10} angreifende umfangreichere

1) *Helv.* **20**, 541 (1937).

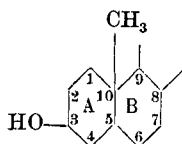
2) *Vavon*, *Bl.* [4] **39**, 666 (1926).

3) *Vavon* und *Barbier*, *Bl.* [4] **49**, 567 (1931).

4) *Vavon* und *Zaremba*, *Bl.* [4] **49**, 1853 (1931).

5) *Bl.* [4] **49**, 937—1015 (1931).

und verzweigte Ringkette gegenüber der kleinen Methylgruppe im Vorteil befindet:



Sicher lässt sich zunächst nur aussagen, dass den epi-Formen der ungesättigten Steroide cis-artiger und den normalen Formen trans-artiger Charakter zukommt: c-Cholesterin (epi) und t-Cholesterin¹).

2) Epimere Alkohole vom gesättigten Sterintypus.

a) trans-Stellung der Sterinringe A und B: Die zu dieser Gruppe gehörenden epimeren Cholestanole sind durch die Untersuchungen von *Vavon* und *Jakubowicz*²) besonders gut erforscht. Sie schliessen sich in beiden Reaktionsgruppen lückenlos an die vorher besprochenen einfacheren Epimerenpaare an. Epi-Cholestanol besitzt infolge seines cisoiden Charakters derart erschwerte Reaktionsfähigkeit, dass es nach der Beobachtung von *Beynon*, *Heilbron* und *Spring*³) keine Äther und nach unseren Befunden kein Glucosid bilden kann. Mit *Hückel*'s Resultaten bei den trans-Dekalolen stimmt die von *Stoll*⁴) festgestellte Zersetzlichkeit des Toluolsulfonsäureesters des in saurem Medium entstehenden epi-Cholestanols überein. Genau dieselbe Reaktionsfähigkeit weisen auch die entsprechenden 3-epimeren allo-Pregnanalkohole⁵) und 3-epimeren Oxy-allo-cholan-säuren⁶) auf. Da durch Hydrierung von t-Cholesterin t-Cholestanol entsteht, wobei an C₃ und C₁₀ nichts geändert wird, so muss, worauf schon *Schönheimer*⁷) hinwies, die Konfiguration der beiden korrespondierenden c- und t-Formen in dieser Hinsicht übereinstimmen.

b) cis-Stellung der Sterinringe A und B: Bei den epimeren Koprosterinen fehlen leider Versuche über ihre Veresterungs- und Verseifungsgeschwindigkeit. Die Reaktionen der Gruppe II verlaufen hier, wie aus der Digitonid- und Glucosidbildung zu schliessen

¹) Die bisher übliche Kennzeichnung der Epimeren durch α und β (neuerdings von *Fieser*⁸) wieder empfohlen) oder epi- und n (z. B. durch *Butenandt*⁹)) soll für jene Fälle reserviert bleiben, wo eine Prüfung auf cisoiden und transoiden Charakter noch nicht mit Erfolg ausgeführt werden konnte. Cis und trans soll nur dann verwandt werden, wenn die sterische Lage gesichert ist.

²) Bl. [4] **53**, 581 (1933).

³) Soc. **1937**, 406.

⁴) Z. physiol. Ch. **246**, 1 (1937).

⁵) *Marker, Kamm, Wittle, Oakwood, Lawson und Laucius*, Am. Soc. **59**, 2291 (1937).

⁶) *Reindel und Niederländer*, B. **68**, 1243 (1935).

⁷) *Schönheimer und Evans*, J. Biol. Ch. **114**, 567 (1936).

⁸) Chemistry of Natural Products (app.), S. 398.

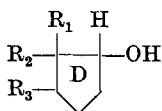
⁹) B. **71**, 191, 198 (1938).

ist, anscheinend durchaus normal wie bei den Cholestanolen, diejenigen der Gruppe I (Entstehung aus Koprostanon und Alkoholatgleichgewicht), soweit sich dies bisher überblicken lässt, aber gerade entgegengesetzt. Dieses eigenartige Verhalten zeigen auch die entsprechenden 3-epimeren Verbindungen der Pregnan-¹⁾ und Oxycholansäure-²⁾Reihe. Eine ähnliche Anomalie trafen wir schon bei den cis-Dekalolen an. Sie scheint ganz allgemein charakteristisch bei cis-Verknüpfung zweier Ringe aufzutreten.

Zur Lösung der Frage, ob Koprosterin oder epi-Koprosterin als cisoid bzw. transoid zu bezeichnen ist, kann mit Schönheimer³⁾ darauf verwiesen werden, dass bei der Reduktion der Doppelbindung in 4,5-Stellung aus allo-Cholesterin Koprosterin entsteht. Dabei hat sich in den Stellungen 3 und 10 offenbar nichts geändert. Da am transoiden Charakter der Hydroxylgruppe des allo-Cholesterins nicht zu zweifeln ist, muss dies auch für die des Koprosterins gelten. Somit ergeben die Reaktionen der Gruppe II (sofern sie übereinstimmend verlaufen) ein massgeblicheres Kriterium zur Beurteilung der sterischen Lage der Hydroxylgruppe als die der Gruppe I. Auf dieser Grundlage liesse sich auch eine konfigurative Zuordnung der 1-Dekalole der cis-Dekalinreihe treffen. Der durch saure Reduktion von cis-Dekalon-(1) entstehende Alkohol vom Smp. 93° ist wahrscheinlich transoid (vermutlich Formel B) wie Koprosterin und sein Epimeres vom Smp. 55° cisoid (vermutlich Formel A) wie epi-Koprosterin. Dass eine solche Formulierung aber noch nicht in allen Punkten gesichert ist, ergibt sich aus dem Verhalten des epi-Koprosterin-toluolsulfonats. Nach entsprechenden Befunden von Hückel⁴⁾ in der cis-Dekalol-(1)-reihe müsste es beständig sein. Nach Stoll⁵⁾ erweist es sich aber wie das entsprechende c-Cholestanol-Derivat als zersetzlich. Das Verhalten des epimeren Koprosterin-toluolsulfonats ist allerdings noch nicht untersucht worden.

3) Sexualhormone mit epimerer Hydroxylgruppe in 17-Stellung.

Die Epimerie ist hier durch den Pentanolring D bedingt. Er lässt sich durch folgende Formel darstellen:



¹⁾ Marcker, Kamm, Wittle, Oakwood, Lawson und Laucius, Am Soc 59, 2291 (1937).

²⁾ Reindel und Niederländer, B. 68, 1243 (1935).

³⁾ Schönheimer und Evans, J. Biol. Ch. 114, 567 (1936).

⁴⁾ Hückel, Havakoss, Kumetaj, Ullmann und Doll, A. 533, 128 (1937).

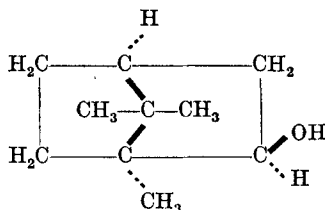
⁵⁾ Z. physiol. Ch. 246, 1 (1937).

Tabelle 2.

	Reaktionsgruppe I					Reaktionsgruppe II				
	Reduktion des Ketons	Oxydationsgeschwindigkeit	Wasserabspaltung	Alkoholatgleichgewicht	Beständigkeit des Toluolsulfosäureesters	Digitonidbildung	Glucosidbildung	Ätherbildung	Veresterungsgeschwindigkeit	Verseifungsgeschwindigkeit
1. 3, c-Cholesterin (epi)			>	↓		-	?			
2. 3, t-Cholesterin			<			+	+ ¹³⁾			
3. 3, c-allo-Cholesterin (epi)						-				
4. 3, t-allo-Cholesterin						+				
5. 3, c-Dehydro-androsteron (epi)						-	?			
6. 3, t-Dehydro-androsteron						+	+			
7. 3, c-Cholestanol (epi)	sauer	>	>	↓	⊖	-	-	-	<	<
8. 3, t-Cholestanol	neutral	<	<		⊕	+	+	+	>	>
9. 3, c-Androsteron						-				
10. 3, t-Androsteron (iso)						+				
11. 3, c-allo-Pregnandiol (α)	sauer			↓ ⁵⁾		-	-			
12. 3, t-allo-Pregnandiol (β)	neutral					+	+			
13. 3, c-Oxy-allo-cholansäure (epi)	sauer					-				
14. 3, t-Oxy-allo-cholansäure	neutral					+				
15. trans-Dekalol-(1, c) (Smp. 49°)	sauer			↓ ⁶⁾	⊖	-				<
16. trans-Dekalol-(1, t) (Smp. 63°)	alkalisch				⊕	+				>

worin R_1 wiederum Methyl und R_2 und R_3 wahrscheinlich in trans-Stellung zueinander stehende Glieder des Ringes C bedeuten. Auf Grund seiner Reaktionsfähigkeit besitzt das genuine Testosteron transoiden, sein Isomeres cisoiden Charakter¹⁾. Bei ihrer Anwendung auf Ring D scheint die von *Auwers-Skita*'sche Regel ebenfalls zu versagen, denn durch saure Hydrierung, wie übrigens auch durch Behandeln mit Natrium und Alkohol erhält man aus dem natürlichen 3,c-Androsteron das Androstan-3,c-17,t-diol²⁾. Eine räumliche Fixierung der 17-Hydroxylgruppe gegenüber den übrigen Ringsubstituenten wurde auf Grund der Verseifungsgeschwindigkeit ihrer Ester vor allem von *Ruzicka* und Mitarbeitern³⁾ versucht. Eindeutig kann sie aber zur Zeit nicht erfolgen. Da sich hier zwei Substituenten in ortho-Stellung zur Hydroxylgruppe befinden, erscheint ihr Einfluss in beiden Lagen sich so stark bemerkbar zu machen, dass weder die c- noch die t-Form imstande ist, mit Acetobromglucose zu reagieren. Nur 17-t-Oestradiol (α -Oestradiol)⁴⁾, nicht aber das 17-t-Testosteron vermag mit Digitonin eine schwer lösliche Fällung zu geben.

4. Terpene. Die als Beispiel gewählten epimeren Borneole gliedern sich normalerweise dem allgemeinen Reaktionsschema ein. Sie können sowohl als Cyclo-pentanole oder Cyclo-hexanole mit je drei Substituenten angesehen werden. Es ist naturgemäss anzunehmen, dass den beiden zur Hydroxylgruppe in 2-Stellung befindlichen Kohlenwasserstoffsubstituenten der stärkere Einfluss zukommt. *Vavon*⁵⁾ weist dem Brückenglied den grösseren Einfluss zu als der Methylgruppe. Nach ihm befindet sich daher im c-Borneol (iso) die Hydroxylgruppe in cis-Stellung zur Brückenbindung.



Bewiesen ist indessen diese Konfiguration noch nicht.

5. *Ruzicka*'s Vorschlag zur räumlichen Festlegung der Hydroxylgruppen der Sterine und Sexualhormone. *Ruzicka* und seine Mitarbeiter haben sich ganz besonders eingehend mit der

¹⁾ *Ruzicka* und *Wettstein*, *Helv.* **18**, 1264 (1935); *Ruzicka* und *Kägi*, *Helv.* **19**, 842 (1936).

²⁾ *Ruzicka*, *Goldberg* und *Meyer*, *Helv.* **18**, 210 (1935).

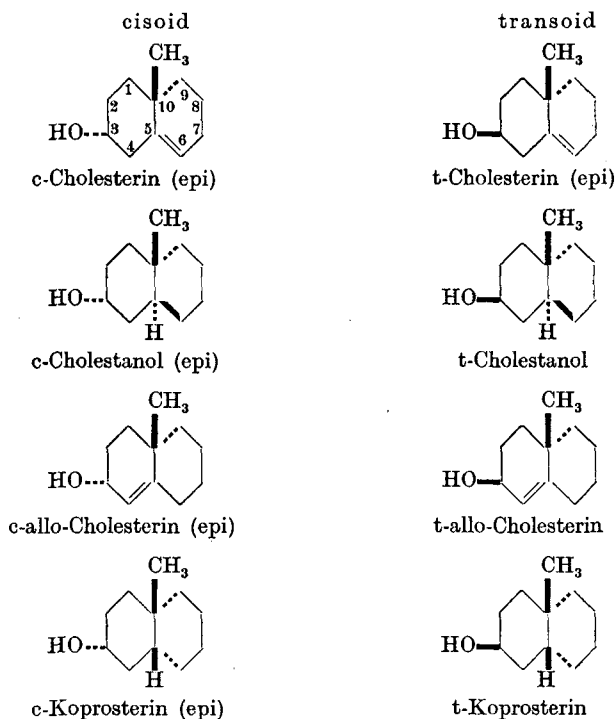
³⁾ *Ruzicka* und *Wettstein*, *Helv.* **18**, 1264 (1935); *Ruzicka* und *Goldberg*, *Helv.* **19**, 99 (1936); *Ruzicka* und *Kägi*, *Helv.* **20**, 1557 (1937).

⁴⁾ *Wintersteiner*, *Am. Soc.* **59**, 765 (1937).

⁵⁾ *Vavon* und *Peignier*, *Bl.* [4] **39**, 924 (1926).

Festlegung der Konfiguration der Sterine und Sexualhormone¹⁾ befasst. Unter Anwendung der *von Auwers-Skita'schen* Regel entwickelten sie auch bestimmte Vorstellungen über die sterische Lage der 3-Hydroxylgruppe. Darnach befindet sich im Cholestanol die Hydroxylgruppe in trans- und im epi-Cholestanol in cis-Stellung zum Wasserstoff in 5-Stellung. Bezieht man sich nicht auf diesen, sondern nach unserem Vorschlag auf das Ringglied C₉, so bleiben die untenstehenden, schon von *Ruzicka* gegebenen Formeln der Sterine unverändert, jedoch unter Vertauschung der cis-, trans- bzw. c-, t-Bezeichnung in der Koprosterin-Reihe. Die von *Schönheimer* geforderte Übereinstimmung der Konfiguration der Oxy-Gruppe im Cholesterin, allo-Cholesterin, Cholestanol und Koprosterin wäre damit erreicht.

Umgekehrte Formulierungen würde man aber erhalten, wenn der Methylgruppe der grössere Einfluss zukäme als C₉.



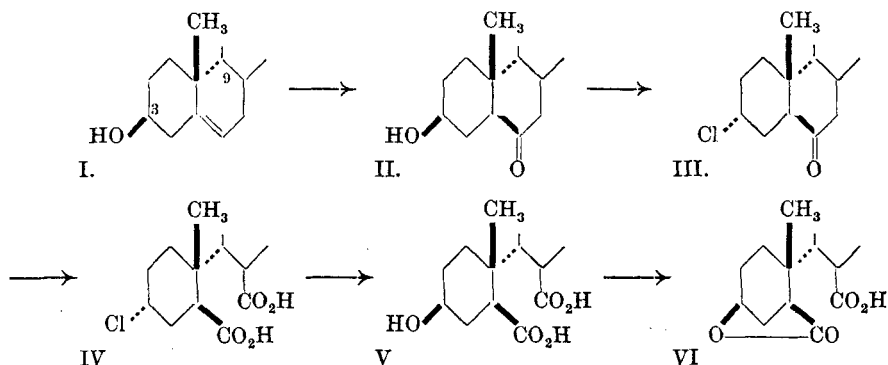
*Ruzicka*²⁾ wies selbst mehrfach auf die Unsicherheit der räumlichen Festlegung der 3-Hydroxylgruppe hin. In der Tat äusserte

¹⁾ *Ruzicka, Furter und Thomann, Helv. 16, 327 (1933); Ruzicka, Brüngger, Meyer und Eichenberger, Helv. 17, 1407 (1934).*

²⁾ *Ruzicka, Goldberg, Meyer, Brüngger und Eichenberger, Helv. 17, 1395 (1934); Ruzicka, Goldberg und Wirz, Helv. 18, 61 (1935).*

Vavon¹⁾ auf Grund seiner eigenen Versuche die Ansicht, dass im Cholestanol die Hydroxylgruppe in trans-Stellung zur nächsten Ringbindung²⁾ stehe, wie dies nach Ruzicka für epi-Cholestanol gelten sollte.

Eine wesentliche Stütze erhält die ursprünglich von Ruzicka gewählte Konfiguration des Cholesterins und Cholestanols jedoch durch die Überführung der von Windaus und Stein³⁾ aus Cholesterin gemäss nachstehender Reaktionsfolge dargestellten Oxydicarbonsäure der Formel V in eine Lactonsäure der Formel VI durch Lettré⁴⁾.



Hydroxyl- und Carboxylgruppe müssen demnach in V in cis-Stellung zueinander stehen. Wie Windaus bewiesen hat, gehört das Keton II der Cholestanreihe an. Dass zweimalige Walden'sche Umkehrung durch Ersatz von Hydroxyl in II durch Chlor und durch Rückwandlung von Chlor in IV in Hydroxyl eintritt, und damit die sterische Lage der Hydroxylgruppe erhalten bleibt, wird durch neuere Befunde in der Sterinreihe von Ruzicka⁵⁾ und Marker⁶⁾ erwiesen. Den gleichen Schluss zog übrigens Lettré, indem er umgekehrt die Richtigkeit der Ruzicka'schen Cholesterinformel voraussetzte. Wenn auch obige Befunde für die trans-Stellung der Hydroxylgruppe in Verbindungen vom t-Cholesterin- bzw. t-Cholestanol-typus in bezug auf C₉ in starkem Masse sprechen, so wäre doch noch eine Ergänzung des Beweismaterials erwünscht.

In vorliegender Arbeit waren wir bemüht, die bestehenden konfigurativen Zusammenhänge bei den Steroidalkoholen möglichst

¹⁾ Bl. [4] 53, 581 (1933).

²⁾ Diese befindet sich in der von Vavon benutzten alten Cholesterinformel in 2-Stellung zur Hydroxylgruppe.

³⁾ B. 36, 3752 (1903).

⁴⁾ B. 68, 766 (1935).

⁵⁾ Ruzicka, Wirz und Meyer, Helv. 18, 998, (1935).

⁶⁾ Marker, Whitmore und Kamm, Am. Soc. 57, 2358 (1935).

⁷⁾ Marker, Oakwood und Crooks, Am. Soc. 58, 481 (1936).

⁸⁾ Ruzicka und Goldberg, Helv. 19, 1407 (1936).

klarzustellen und bloss Hypothetisches von Gesichertem zu trennen. Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, bestehen noch zahlreiche Lücken, zu deren Ausfüllung wir die Fachgenossen anregen möchten.

Experimenteller Teil.

1. β -Glucosid des 3,t-Dehydro-androsterons.

(Bearbeitet von L. Ehmman.)

Ein Gemisch von 1,72 g 3,t-Dehydro-androsteron, 3,5 g Acetobromglucose und 3,5 g frisch hergestelltem, trockenem Silberoxyd wurde in 200 cm³ absolutem Äther bei Raumtemperatur während 60 Stunden geschüttelt. Den durch Filtrieren abgetrennten Silberoxydschlamm kochte man einige Zeit mit frischem Äther aus und wusch hierauf die vereinigten Ätherlösungen mit verdünnter Salpetersäure und mit Wasser. Aus der stark eingeengten Ätherlösung erhielt man das Tetracetyl-glucosid als weisse krystallin erstarrte Masse, die bei 163—164° schmolz. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt stetig und erreichte nach dem dritten Male 192—193,5°. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 1,6 g.

4,080 mg Subst. gaben 9,62 mg CO₂ und 2,825 mg H₂O

C ₃₃ H ₄₆ O ₁₁	Ber. C 64,04	H 7,50%
	Gef. „ 64,31	„ 7,75%

0,62 g Tetracetyl-glucosid wurden in 12 cm³ Äthanol auf dem Wasserbade erwärmt und zur Verseifung zweimal mit je 2 cm³ wässriger n. Natronlauge versetzt. Nach Zusatz von 10 cm³ Wasser und 10 cm³ Äthanol saugte man den Alkohol teilweise ab, worauf man durch nochmaliges Zufügen von 10 cm³ Wasser das freie Glucosid krystallin ausfällen konnte. Es wurden 0,42 g rohes 3,t-Dehydro-androsteron-glucosid erhalten, das in Äther, Äthanol, Methanol und Essigester ziemlich schwer löslich war. In heissem Wasser war es gut löslich, in kaltem jedoch nur wenig. Zur weiteren Reinigung wurde es aus Alkohol umgelöst. Es schmolz hierauf bei 223—225°.

2. β -Glucosid des 3,5,6-Trioxy-androstanons-(17).

I. *Oxydative Öffnung der Doppelbindung in 3,t-Dehydro-androsteron.*

a) 3,5,6-Trioxy-androstanon-(17).

2 g 3,t-Dehydro-androsteron-acetat wurden in 10 cm³ reinem Eisessig gelöst, mit 2 cm³ 30-proz. wässriger Wasserstoffperoxyd-Lösung versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dieser Behandlung zeigte eine Probe der Lösung mit Tetranitromethan keine Färbung mehr. Man destillierte den Eisessig im Vakuum ab und verseifte hierauf das ölige Reaktionsprodukt durch Erwärmen mit 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge. Nach Versetzen mit Wasser und Sättigen mit Kochsalz wurde die von teilweise ausgeschiedenem Triol trübe Lösung mit siedendem Chloro-

form extrahiert. Man erhielt durch Abdampfen des Chloroforms 1,65 g des bei ungefähr 300° unter Zersetzung schmelzenden Triols. Es liess sich aus Methylalkohol oder Aceton in feinen Nadeln gewinnen und zeigte dann einen Schmelzpunkt von 298—300° unter Zersetzung. Es war kalt nur in Methanol ziemlich leicht löslich, in anderen organischen Lösungsmitteln dagegen schwer; heiss löste es sich sehr gut in Methanol, gut in Wasser, Chloroform, Aceton und Äthanol, schwerer in Benzol und Petroläther.

3,491 mg Subst. gaben 9,05 mg CO₂ und 2,98 mg H₂O
 $C_{19}H_{30}O_4$ Ber. C 70,75 H 9,38%
 Gef. „ 70,70 „ 9,55%

b) 3-Oxy-5,6-oxido-androstanon-(17).

5 g 3,t-Dehydro-androsteron in 100 cm³ Chloroform wurden bei -10° mit einer Chloroformlösung von Benzopersäure versetzt, die 10% Sauerstoff-Überschuss enthielt. Nach 40-stündigem Stehen gab eine Probe der Lösung keine Tetranitromethan-Reaktion mehr. Man schüttelte die Lösung hierauf mit verdünnter Sodalösung, wusch mit Wasser neutral und verdampfte das Lösungsmittel nach Trocknen über Natriumsulfat zuletzt im Vakuum. Erhalten wurden 5,4 g rohes, bei 201—205° schmelzendes Oxyd, das nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton oder Methanol einen konstanten Schmelzpunkt von 229—230° aufwies. Es bildet aus Aceton derbe Säulen.

3,472 mg Subst. gaben 9,53 mg CO₂ und 2,94 mg H₂O
 $C_{19}H_{28}O_3$ Ber. C 74,95 H 9,28%
 Gef. „ 74,86 „ 9,48%

c) Aufspaltung des Oxydringes zum Triol (a).

0,5 g Oxyd des 3,t-Dehydro-androsterons wurden mit 20 cm³ Wasser im Einschlussrohr während 10 Stunden auf 110—115° erhitzt. Dabei ging ein kleiner Teil in Lösung, während der grösste Teil als Krystallinat abfiltriert werden konnte. Nach Ausziehen der gelösten Anteile mittelst warmem Chloroform wurde das Rohprodukt aus Aceton umgelöst. Es schmolz bei 299—302° unter Zersetzung und erwies sich im Mischschmelzpunkt, in der Krystallform und in seinen Löslichkeitseigenschaften als identisch mit dem oben beschriebenen 3,5,6-Trioxy-androstanon-(17).

2,898 mg Subst. gaben 7,52 mg CO₂ und 2,475 mg H₂O
 $C_{19}H_{30}O_4$ Ber. C 70,75 H 9,38%
 Gef. „ 70,77 „ 9,56%

II. Oxydative Öffnung der Doppelbindung in Δ^5 -3- β -Glucosido-androstenon-(17).

1,1 g rohes Tetracetyl-glucosid des 3,t-Dehydro-androsterons wurden in 10 cm³ reinem Eisessig gelöst und mit 0,8 cm³ einer 30-proz. wässerigen Lösung von Wasserstoffperoxyd 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs im Vakuum verseifte man mit 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge während 30 Minuten. Der Alkohol wurde im Vakuum zum grössten Teil abgesaugt, der Rückstand mit Wasser versetzt, worauf sich das krystallin ausgeschiedene Dioxyglucosid absaugen liess. Man erhielt 0,85 g eines bei 180° sinternden, jedoch erst bei 275° unter Zersetzung

schmelzenden Rohproduktes, das mit Tetranitromethan keine Färbung mehr gab. Aus Alkohol konnte es in feinen Nadeln erhalten werden, wobei sich aber der Schmelzpunkt nicht änderte. Dieses Glucosid krystallisierte nur unter Einschluss von Lösungsmittel und nahm in getrocknetem Zustand an der Luft sofort 2 Mol Wasser auf. Es war kalt schwer löslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln, warm gut löslich in Wasser, Methanol, Äthanol und Essigester, etwas löslich in Aceton und Chloroform, schwer löslich dagegen in Benzol und Hexan.

2,855 mg Subst. gaben	6,01 mg CO ₂ und	2,09 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₄₀ O ₉ + 2 H ₂ O	Ber. C 57,65	H 8,52%
	Gef. „ 57,41	„ 8,19%

3. β -Glucosid des 3, t-Androsterons.

0,9 g 3, t-Androsteron wurden mit 1,9 g Acetobromglucose und 1,9 g trockenem Silberoxyd in 200 cm³ absolutem Äther während 62 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung erhielt man beim Einengen der Ätherlösung 0,85 g rohes Tetracetyl-glucosid, das zwischen 186 und 190° schmolz.

Dieses Rohgemisch wurde zur Verseifung in wässerig-äthanolischer Natronlauge auf dem Wasserbad kurz erwärmt. Durch Ausfällen mit Wasser erhielt man 0,58 g Glucosid, das nach Umlösen aus Alkohol bei 216—217° schmolz. Es besass in Wasser und organischen Lösungsmitteln ungefähr dieselbe Löslichkeit wie das oben beschriebene Glucosid des 3, t-Dehydro-androsterons.

Das Glucosid krystallisierte ebenfalls stets mit Lösungsmitteln, die erst durch längeres Erhitzen im Hochvakuum bei 130° entfernt werden konnten. Getrocknet nahm es an der Luft sofort ungefähr 1 Mol Wasser auf. Es wurde deshalb auf eine Analyse des wasserfreien Produktes verzichtet.

3,346 mg Subst. gaben	7,77 mg CO ₂ und	2,70 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₄₀ O ₇ + H ₂ O	Ber. C 63,78	H 9,00%
	Gef. „ 63,33	„ 9,03%

Auf diese Art wurde auch versucht, das Glucosid des 3, c-Androsterons herzustellen. 64-stündiges Schütteln bei Raumtemperatur ergab unverändertes Androsteron. Auch beim Kochen in ätherischer Lösung während 55 Stunden trat keine Umsetzung ein.

4. Tetracetyl- β -glucosid des 3, t-Cholestanols.

1 g 3, t-Cholestanol wurde mit 2,1 g Acetobromglucose und 2,1 g Silberoxyd in 200 cm³ absolutem Äther während 69 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung und nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das teilweise krystallin erstarrte Reaktionsprodukt in Alkohol aufgenommen. Man erhielt

daraus 0,95 g rohes Tetracetyl-glucosid in schönen Nadeln. Es schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol konstant bei 174° bis 175°.

4,850 mg Subst. gaben	12,17 mg CO ₂	und	3,96 mg H ₂ O
C ₄₁ H ₆₆ O ₁₀	Ber. C 68,47	H 9,26%	
	Gef. „ 68,43	„ 9,15%	

Ein in gleicher Weise durchgeführter Versuch mit 3,c-Cholestanol (epi) ergab kein Umsetzungsprodukt mit Acetobromglucose. Das regenerierte, bei 186—188° schmelzende Produkt zeigte mit reinem 3,c-Cholestanol keine Schmelzpunktsdepression.

Selbst durch 6-stündiges Kochen der Ausgangsstoffe in reinem Benzol fand keine Umsetzung statt.

5. Tetracetyl-β-glucosid des 3,t-Koprosterins.

0,5 g 3,t-Koprosterin wurden mit 1,0 g Acetobromglucose und 1,0 g Silberoxyd während 65 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Man erhielt aus Alkohol 0,43 g rohes Tetracetyl-glucosid, das nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol einen Schmelzpunkt von 198—200° aufwies.

4,587 mg Subst. gaben	11,52 mg CO ₂	und	3,80 mg H ₂ O
C ₄₁ H ₆₆ O ₁₀	Ber. C 68,47	H 9,26%	
	Gef. „ 68,50	„ 9,27%	

In analoger Art wurde die Umsetzung des 3,c-Koprosterins (epi) mit Acetobromglucose versucht. Es wurde jedoch nur das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

6. Tetracetyl-β-glucosid des t-Borneols.

Nach der Vorschrift von *E. Fischer* und *K. Raske*¹⁾ wurde das Tetracetyl-glucosid des t-Borneols hergestellt, das nach zweimaligem Umlösen aus 50-proz. Alkohol bei 119—120° schmolz.

60-stündiges Schütteln von c-Borneol (iso) mit Aceto-bromglucose nach derselben Vorschrift ergab kein Umsetzungsprodukt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ *Fischer* und *Raske*, B. **42**, 1465 (1909).