

der Reaktionsmischung in Wasser und Ausäthern isoliert; aus Alkohol umkrystallisiert, schmolz es bei 165.5—166.5°.

$C_{19}H_{28}O_2$. Ber. C 79.12, H 9.78. Gef. C 79.44, H 9.76.

Semicarbazon: Aus 32 mg Diketon mit Semicarbazidacetat in Alkohol dargestellt, Schmp. nach Umlösen aus Alkohol-Wasser und aus Alkohol 225—226° (Zers.).

$C_{20}H_{31}O_2N_3$. Ber. N 12.16. Gef. N 12.22 (Mikro-Dumas).

Vergleichende Auswertung von Lumi-androsteron, Androsteron und Testosteron im Hahnenkammtest.

Präparat	Dosis pro Tag	Gesamtdosis	Zahl der Hähne	Kammwachstum in %
Lumi-androsteron	200 γ	800 γ	3	0, 0, 0%
	1 mg	4 mg	3	0, 0, 0%
Testosteron	15 γ	60 γ	6	7, 12, 13, 6, 39, 24%
	30 γ	120 γ	6	21, 11, 17, 26, 16, 21%
	30 γ	120 γ	6	38, 6, 19, 11, 9, 16%
Androsteron	100 γ	400 γ	6	31, 11, 18, 28, 16, 23%

Die Präparate wurden in öliger Lösung intramuskulär injiziert. Die angegebene Dosis pro Tag wurde, in 2 gleiche Hälften geteilt, 4 Tage verabreicht, so daß die Tiere insgesamt in 8 Injektionen 4-mal die Tagesdosis erhalten haben.

Vergleichende Auswertung von Lumi-androsteron und Androsteron im Samenblasenwachstumstest.

Die Testierung erfolgte an infantil kastrierten Rattenmännchen. Die Präparate wurden in Öl gelöst, die angegebene Dosis wurde täglich 1-mal 6 Tage lang subcutan verabreicht. Die Samenblasen wurden am 8. Tage gewogen.

Präparat	Dosis	Samenblasengewicht
Lumi-androsteron	1 mg	24.8 mg
Androsteron	1 mg	52.8 mg
Unbehandelte Kontrolle		25.0 mg

72. Adolf Butenandt und Gerhard Ruhenstroth-Bauer: Zur Konstitution der sogenannten „hetero- Δ^1 -Steroidketone“.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut f. Biochemie, Berlin-Dahlem.]

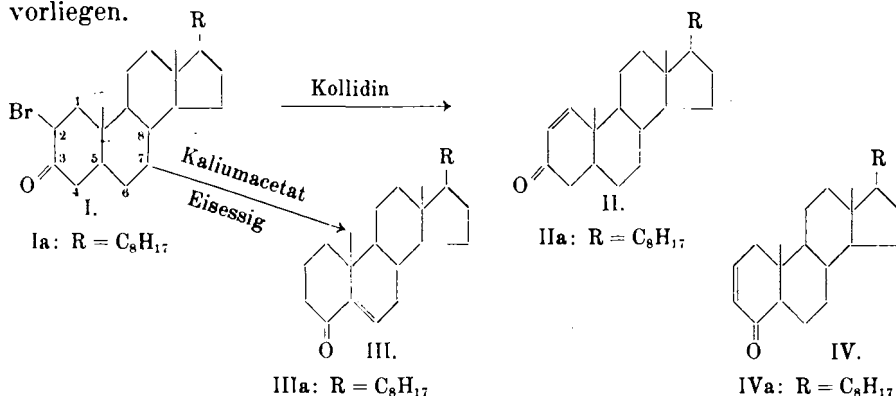
(Eingegangen im 29. April 1944.)

Monobromderivate von Steroidketonen der allgemeinen Struktur I spalten beim Erhitzen mit Kollidin leicht 1 Mol. Bromwasserstoff ab und gehen in Δ^1 -ungesättigte Steroidketone der Formel II über¹⁾. Nimmt man

¹⁾ A. Butenandt, L. Mamoli, H. Dannenberg, L. W. Masch u. J. Paland, B. 72, 1617 [1939]; A. Butenandt u. H. Dannenberg, B. 73, 206 [1940].

den Bromwasserstoff-Entzug jedoch durch Erhitzen mit Kaliumacetat in Eisessiglösung bei etwa 200° vor, so findet gleichzeitig eine intramolekulare Umlagerung statt, und es entstehen α , β -ungesättigte Ketone von bisher unbekannter Struktur. Sie wurden früher fälschlich für die Δ^1 -ungesättigten Steroidketone II gehalten²⁾ und erst nach Aufklärung dieses Irrtums durch die Bezeichnung „hetero- Δ^1 -Ketone“ (abgekürzt *h*- Δ^1 -) von ihnen unterschieden¹⁾.

Die *h*- Δ^1 -Ketone der Steroide haben besonderes Interesse, weil sich unter ihnen Verbindungen mit oestrogener Wirkung befinden³⁾. Wir haben uns daher mit der Konstitution der *h*- Δ^1 -Ketone beschäftigt⁴⁾ und konnten feststellen, daß in ihnen Δ^5 -ungesättigte Steroidketone mit 4-ständiger Carbonylgruppe des Formeltyps III vorliegen.



Zu diesem überraschenden Ergebnis kamen wir durch Auswertung der folgenden am *h*- Δ^1 -Cholestenon erhobenen Befunde:

1) Bei der Darstellung des *h*- Δ^1 -Cholestenons durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus 2-Brom-cholestanon (Ia) mit Kaliumacetat-Eisessig tritt keine Änderung des Kohlenstoffskeletts ein, denn nach Reduktion des *h*- Δ^1 -Cholestenons nach Clemmensen (oder Wolff-Kishner) und anschließender katalytischer Hydrierung des entstehenden Kohlenwasserstoffs gelangt man (nach sorgfältiger, verlustreicher Reinigung in einer Ausbeute von 15%) zum Cholestan.

2) Katalytische Hydrierung des *h*- Δ^1 -Cholestenons mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in alkoholischer Lösung führte zu einem schwer trennbaren Gemisch zweier Alkohole, das durch Kochen mit Aluminiumphenolat in Isopropanol⁵⁾ in 20-proz. Ausbeute in das dem *h*- Δ^1 -Cholestenon entsprechende gesättigte Keton übergeführt werden konnte. In 60-proz. Ausbeute gelangt man zum gleichen Keton, wenn man *h*- Δ^1 -Cholestenon mit Raney-Nickel-Katalysator in Gegenwart von Orthoameisensäureester in Äthanol hydriert: nach den von H. A.

²⁾ A. Butenandt u. Mitarbb., B. 68, 1850, 1854, 2091 [1935]; 69, 1158 [1936]; 71, 1681 [1938].

³⁾ A. Butenandt u. H. Dannenberg, B. 69, 1158 [1936]; 71, 1681 [1938]; 73, 206 [1940].

⁴⁾ G. Ruhenstroth-Bauer, Dissertat. Berlin 1943.

⁵⁾ Methode: Oppenauer, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 56, 137 [1937].

Weidlich⁶⁾ entwickelten Vorstellungen wird unter diesen Bedingungen die (acetalisierte) Carbonylgruppe dem Zugriff bei der Hydrierung entzogen, so daß lediglich die Doppelbindung abgesättigt wird. Das aus h - Δ^1 -Cholestenon gewonnene gesättigte Keton erwies sich als identisch mit dem bekannten⁷⁾ Cholestanon-(4).

Zur Sicherung der Identität wurden außer einer Mischschmelzpunktsprobe mit authentischem Cholestanon-(4), das wir der Freundlichkeit von Herrn Dr. Tschesche verdanken, das Oxim⁷⁾ des gesättigten Ketons und die ihm entsprechenden Alkohole⁸⁾, Cholestanol-(4) und *epi*-Cholestanol-(4) bereitet; sie zeigten Übereinstimmung in ihren Eigenschaften mit den betreffenden Angaben der Literatur. Außerdem wurde das Keton durch Oxydation mit konz. Salpetersäure und Eisessig in die Dihydro-Dielssäure⁹⁾ verwandelt, die als solche und in Gestalt ihres Dimethylesters mit den nach der Literatur dargestellten Verbindungen verglichen und identifiziert wurde.

3) Durch das allen h - Δ^1 -Ketonen eigene UV-Absorptionsmaximum bei etwa $240\text{ m}\mu$ war die α , β -Stellung der Doppelbindung zur Carbonylgruppe gesichert. Danach stand für das h - Δ^1 -Cholestenon nur noch die Konstitution eines Δ^2 -Cholestenons-(4) (IVa) oder eines Δ^5 -Cholestenons-(4) (IIIa) zur Diskussion. Bereits aus optischen Daten konnte mit hoher Wahrscheinlichkeit der Schluß gezogen werden, daß dem h - Δ^1 -Cholestenon die Formel IIIa zukommen muß. Nach den vergleichenden Untersuchungen, die H. Dannenberg¹⁰⁾ an unserem Institut über die Ultraviolettabsorption der Steroide durchgeführt hat, zeigen α , β -ungesättigte Ketone mit *diskundärer* Doppelbindung (Typ II oder IV) ein Absorptionsmaximum bei etwa $230\text{ m}\mu$. Ersatz von Wasserstoff an der Doppelbindung durch größere Atome oder Atomgruppen bewirkt eine Verschiebung des Absorptionsmaximums zu längeren Wellen, daher ist eine *sekundär-tertiäre* Doppelbindung neben der Carbonylgruppe (Typ III) im allgemeinen durch ein Absorptionsmaximum bei etwa $240\text{ m}\mu$ gekennzeichnet. Zum andern hat sich als häufig (wenn auch nicht ausnahmslos) geltende Regel erwiesen, daß α , β -ungesättigte Ketone einen hohen molaren Extinktionskoeffizienten ($\epsilon = 12000\text{--}17000$) besitzen, wenn Ketogruppe und Doppelbindung in demselben Ring angeordnet sind, während der Extinktionskoeffizient klein ist ($\epsilon = 5000$ bis 9000), wenn Ketogruppe und Doppelbindung in benachbarten Ringen liegen. Die UV-Absorption des h - Δ^1 -Cholestenons mit einem Maximum bei $241\text{ m}\mu$ (in Alkohol) und einem molaren Extinktionskoeffizienten $\epsilon = 7200$ entspricht nur bei Annahme der Formel IIIa beiden Gesetzmäßigkeiten.

4) Um die Stellung der Doppelbindung im h - Δ^1 -Cholestenon auch präparativ zu sichern, wurde das Diolketon näher untersucht, das durch Addition von Wasserstoffperoxyd an die Doppelbindung entsteht. Es wurde bereits früher durch Behandlung von h - Δ^1 -Cholestenon mit Wasser-

6) H. A. Weidlich u. M. Meyer-Delius, B. 74, 1213 [1941].

7) A. Windaus, B. 53, 488 [1920].

8) R. Tschesche u. A. Hagedorn, B. 68, 2251 [1935].

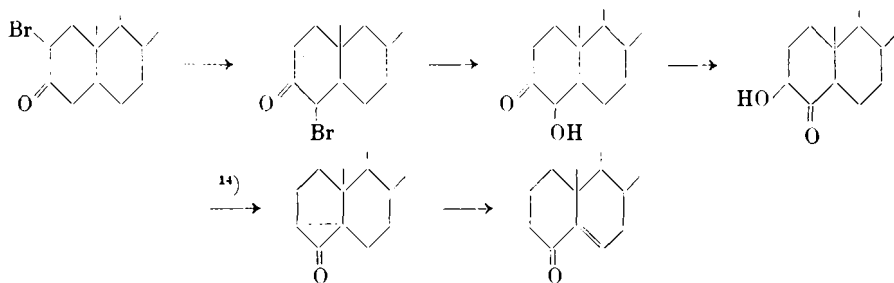
9) A. Windaus, B. 52, 175 [1919].

10) Über die Ultraviolettabsorption der Steroide, Abh. d. Preuß. Akad. d. Wissensch., mathemat.-naturwiss. Kl. 1939, Nr. 21.

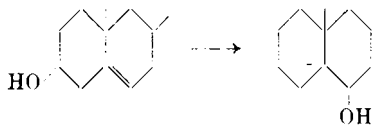
stoffperoxyd und Osmiumtetroxyd bereitet¹¹⁾; wir fanden, daß es sich in besserer Ausbeute (etwa 20%) durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in siedendem Aceton¹²⁾ darstellen läßt. Bei Gültigkeit der Formel IIIa für das h - Δ^1 -Cholestenon müßte in dem Diolketon ein Cholestanon-(4)-diol-(5,6) mit einer sekundären und einer tertiären Hydroxylgruppe vorliegen. Die Acetylierung durch Kochen mit Essigsäureanhydrid bestätigte diese Erwartung, sie lieferte ein Monoacetat des Diols; die zweite Hydroxylgruppe ist auch unter energischen Bedingungen nicht zu verestern, also tertiär gebunden.

Durch die vorstehend mitgeteilten Versuche ist bewiesen, daß dem h - Δ^1 -Cholestenon die Konstitution eines Δ^5 -Cholestenons-(4) (IIIa) zukommt. Obwohl der Bau der übrigen in der Literatur beschriebenen h - Δ^1 -Steroidketone nicht untersucht wurde, zweifeln wir nicht daran, daß es sich bei diesen gleichartig dargestellten Verbindungen mit ähnlichen chemischen und optischen Eigenschaften ebenfalls um Δ^5 -Ketone-(4) des Formeltyps III handelt.

Wie die Umlagerung im einzelnen verläuft, vermögen wir nicht zu sagen; eine uns möglich erscheinende Stufenfolge, die in der ersten Phase von der beobachteten¹³⁾ Wanderung des 2-ständigen Bromatoms in die 4-Stellung Gebrauch macht, sei wiedergegeben:



Es ist vielleicht nicht ohne Interesse, in diesem Zusammenhang an die Umlagerung zu erinnern, die der Toluolsulfonsäureester des Cholesterins mit Kaliumacetat in Essigsäureanhydrid — also unter ähnlichen Bedingungen — erleidet, und die zu sog. *i*-Steroiden nach folgender Formulierung führt¹⁵⁾:



¹¹⁾ A. Butenandt u. H. Wolz, B. 71, 1483 [1938].

¹²⁾ Methode: F. Sachs, B. 34, 497 [1901].

¹³⁾ Vergl. dazu die Befunde von R. Ruzicka, A. Plattner u. P. Aeschbacher, Helv. chim. Acta 21, 866 [1938]. Diese Wanderung kann man als Allylumlagerung des 2-Brom- Δ^3 -enols-(3) deuten.

¹⁴⁾ Dieser Übergang würde der Wasserabspaltung aus Isoborneol zu Tricyclen entsprechen, A. 340, 25 [1905].

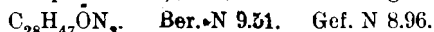
¹⁵⁾ W. Stoll, Ztschr. physiol. Chem. 207, 147 [1932]; Wallis, Fernholz u. Gephart, Journ. Amer. chem. Soc. 59, 137 [1937]; Heilbron u. Mitarb., Journ. chem. Soc. London 1937, 1459; 1938, 759.

Der Schering A. G., Berlin, danken wir für die Förderung unserer Arbeit.

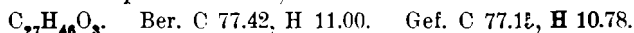
Beschreibung der Versuche¹⁶⁾

h- Δ^1 -Cholestanon, Δ^5 -Cholestanon-(4)¹⁷⁾: 10 g 2-Brom-Cholestanon werden in 350 ccm 21-proz. Kaliumacetat-Eisessig-Lösung gelöst und im Autoklaven bei 200—210° 5 Stdn. geschüttelt. Das Reaktionsgut wird mit viel Wasser versetzt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wird mit 2-n. Kalilauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der hinterbliebene Rückstand wird mehrmals mit Methanol ausgekocht; die in Methanol löslichen Anteile werden vereinigt, in Äthanol aufgenommen und bei -10° belassen. Es krystallisiert das *h*- Δ^1 -Cholestanon in glänzenden Plättchen; nach Umkrystallisieren aus Aceton schmilzt die reinste Fraktion bei 111—112°. Ausb. 18% (Schmp. 109—110°).

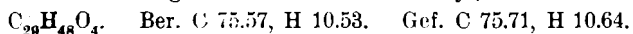
Semicarbazon: Dargestellt durch 2-stdg. Erhitzen mit Semicarbazidacetat in alkohol. Lösung. Schmp. 224-226°; schwer löslich in organischen Lösungsmitteln.



h-Cholestanon-diol, Cholestanon-(4)-diol-(5.6)¹⁸⁾: 200 mg *h*- Δ^1 -Cholestanon werden in 100 ccm Aceton (mehrmals über Kaliumpermanganat gereinigt und über Natriumsulfat getrocknet) gelöst und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zur kochenden Lösung wird solange eine heiße 1-proz. Kaliumpermanganat-Lösung in reinem Aceton zugetropft, bis nach 1-min. Kochen die Rotfärbung eben noch bestehen bleibt. Vom ausgefallenen Mangandioxyd wird abfiltriert, das überschüss. Kaliumpermanganat mit Schwefliger Säure reduziert und die erneut filtrierte Lösung stark eingeeengt; es krystallisiert das in Äther schwer lösliche Diol vom Schmp. 184—186°, das sich aus Aceton umlösen läßt.



Monoacetat: 20 mg des Diols werden 20 Min. in 5 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad gekocht, die Lösung wird mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag aus wäbr. Methanol umkrystallisiert. Schmp. 150—152°.



Cholestan aus *h*- Δ^1 -Cholestanon: 1 g *h*- Δ^1 -Cholestanon wurde in 20 ccm Äthanol gelöst, mit 1 g amalgamiertem, granuliertem Zink und 15 ccm rauchender Salzsäure auf dem Wasserbad erhitzt und dann mit soviel Äthylalkohol versetzt, bis das zunächst ausfallende Öl sich wieder gelöst hatte. Die Reaktionslösung wurde 4½ Stdn. am Rückflußkühler gekocht, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert, die äther. Lösung mit 2-n. Kalilauge ausgeschüttelt und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein Öl, das aus Benzol-Methylalko-

¹⁶⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

¹⁷⁾ Ursprüngliche Darstellungsmethode: A. Butenandt u. A. Wolff, B. 68, 2093 [1935].

¹⁸⁾ Darstellung mit Wasserstoffperoxyd und Osmiumtetroxyd: A. Butenandt u. H. Wolz, B 71, 1483 [1938].

hol zur Krystallisation zu bringen war. Schmp. 71—73°. $[\alpha]_D^{25} : +50^\circ$ (in CHCl_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}$. Ber. C 87.45, H 12.55. Gef. C 87.22, H 12.66.

200 mg dieses Kohlenwasserstoffes wurden in 200 ccm reinem Eisessig gelöst und unter Verwendung von 400 mg reduziertem Platin-oxyd-Katalysator hydriert. Der Wasserstoff-Verbrauch betrug 1 Mol. Nach vielfachem, verlustreichem Umkrystallisieren und Hochvakuumsublimieren wurden aus dem Hydrierungsgut 30 mg Cholestan isoliert. Schmp. 78—80°, Misch-Schmp. ohne Schmp.-Erniedrigung. $[\alpha]_D^{25} : +25.8^\circ$ (in CHCl_3).

Cholestanon-(4) aus $h-\Delta^1$ -Cholestenon: 1) 2 g $h-\Delta^1$ -Cholestenon wurden in wenig Alkohol gelöst und zu einer Suspension von 3 g reduziertem Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in 200 ccm Alkohol zugefügt. Die Verbindung nahm bei der Hydrierung genau 2 Mol. Wasserstoff auf. Es wurde ein Alkoholgemisch isoliert, das sich durch fraktionierte Krystallisation aus Petroläther und aus Aceton in 2 Anteile zerlegen ließ. Die leichter lösliche Fraktion schmolz bei 78—80°, die schwerer lösliche bei 98—99°.

600 mg des Hydrierungsgemisches wurden mit 2 g Aluminiumphenolat in 20 ccm Aceton und 100 ccm Benzol (beide Lösungsmittel sorgfältig gereinigt und getrocknet) 28 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert, die ätherische Lösung mehrmals mit 2-n. Kalilauge ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: Cholestanon-(4)¹⁹ krystallisierte aus Aceton in Nadeln vom Schmp. 96—98° (Mischschmp. ohne Schmp.-Erniedrigung).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$. Ber. C 83.83, H 12.03. Gef. C 83.86, H 11.92.

Oxim: Dargestellt durch 1-stdg. Erhitzen mit Hydroxylaminacetat in Alkohol. Schmp. 205—207° (aus Äthanol).

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{ON}$. Ber. N 3.52. Gef. N 3.49.

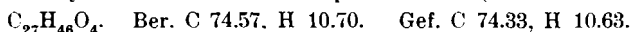
2) 420 mg $h-\Delta^1$ -Cholestenon wurden in 100 ccm Äthanol gelöst, mit 5 ccm *Ortho*ameisensäureester versetzt und mit Raney-Nickel-Katalysator hydriert. Es wurden 1.3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert, 1 ccm konz. Salzsäure zugegeben, $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, mit viel Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde getrocknet und abdestilliert; ihr Rückstand wurde in einem Benzol-Benzin-Gemisch (1:5) aufgenommen und über Aluminiumoxyd nach Brockmann filtriert. Das Cholestanon-(4) bleibt in dem Benzol-Benzin-Gemisch gelöst; es wurde aus Aceton umkrystallisiert und stimmte im Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem nach 1) bereiteten Keton überein.

Oxydation des Cholestanons-(4) zur Dihydro-Dielssäure²⁰: 500 mg Cholestanon-(4) wurden in einem Gemisch von 2.5 ccm Eisessig und 2.5 ccm rauchender Salpetersäure 15 Min. auf 70° erhitzt, dann abgekühlt und mit Äther aufgearbeitet. Aus der Säurefraktion destillierte bei 180° und 0.05 mm

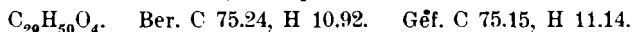
¹⁹) In der älteren Literatur als Cholestanon-(6) bezeichnet, Windaus B. 53, 488 [1920].

²⁰) Vergl. Windaus, B. 52, 176 [1919]; 53, 495 [1920].

ein farbloses Öl, das in wenig Essigester gelöst wurde. Beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels bildete sich ein Krystallinat, das mit Benzin gewaschen und aus Eisessig umkrystallisiert wurde. Schmp. 248—251° (nach Kofler).



Dimethylester: Aus 100 mg des Rohproduktes der Dihydro-Dielssäure mit Diazomethan. Derbe Prismen, Schmp. 123—124°.



73. Hermann Leuchs, Elisabeth Tuschen und Margarete Mengelberg: Bruzon oder Diamid-brucin und Strychnon; ihre Darstellung und Umsetzungen. (Über Strychnos-Alkaloide, 120. Mittel.)

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 9. Mai 1944.)

Obleich bei der geringen Basizität des *ps*-Brucins (9-Oxy-brucins) kaum die Bildung eines *N*-Oxyds durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd zu erwarten war, haben wir doch diese Umsetzung versucht. Reaktion trat in der Tat selbst in stark saurer Lösung ein, mit Vorteil aber in schwach essigsaurer. Aus dieser fielen in der Hitze bald Krystalle, die zu 40—50% zu gewinnen waren. Da sie in verd. Säuren und Alkalien unlöslich waren, mußte das b-N-Atom in eine Säureamidgruppe einbezogen sein. Die Analyse ergab die Formel $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2$ eines sog. Bruzons (Diamid-brucins), so daß keine Oxydation von $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2$ eingetreten war, sondern nur eine Dehydrierung. Jene Formel ist ganz analog der des Strychnons $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$, das in beachtlicher Menge bei der Sauerstoff-Oxydation des Strychnins in Gegenwart von Kupferkomplexen neben *ps*-Strychnin isoliert¹⁾ worden war. Die Analogie ergab sich auch bei der Drehung; während das Strychnon α : —667°/d in Chloroform zeigte, hatte der neue Stoff α : —585°/d, also fast die gleiche Molekular-Drehung. Er unterscheidet sich darin von einem schon beschriebenen Bruzon²⁾, das ähnlich wie das Strychnon, aber nur in geringer Menge gewonnen wurde. Dieser Stoff hatte α : —22.8°/d. Eine gewisse Unsicherheit seiner Formel liegt darin, daß seine Verbrennung stets um 0.8% C zu wenig ergeben hatte.

Daß sich das Strychnon bei der Oxydation mit O_2 -Gas auch auf dem Wege über das *ps*-Strychnin gebildet hat, ist möglich. Mit Wasserstoffperoxyd entstanden allerdings aus diesem nur geringe Mengen Strychnon bei starker Verharzung.

Dieser Übergang und der offenbar ganz gleiche des *ps*-Brucins in Bruzon erfordern eine Erörterung der strukturellen Grundlagen der *ps*-Basen.

Für das *ps*-Strychnin ist von R. K. Blount und R. Robinson³⁾ die Bindung des Hydroxyls in der Gruppe $\text{C}_2 : \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{N} : (\text{CH}_2)_2$ angenommen worden, weil sie durch Kaliumferricyanid keine Dehydrierung zu einem Amid entsprechend $\text{C}_2 : \text{CH} \cdot \text{N} : (\text{CH}_2)_2 \text{CH}(\text{OH}) \rightarrow \text{C}_2 : \text{CH} \cdot \text{N} : (\text{CH}_2)_2 \text{CO}$ er-

¹⁾ B. 73, 734 [1940].

²⁾ B. 73, 887 [1940].

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1932, 2308.