Die von uns untersuchten Verbindungen.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich über eine Anzahl von Mono- und Polyketonen, ungesättigten Ketonen, Bromketonen, und einigen Verbindungen unbekannter Konstitution.

Diese Verbindungen wurden in neutraler, saurer und alkalischer Lösung aufgenommen.

Wir verzichten in dieser ersten Mitteilung darauf, die für die einzelnen Verbindungen erhaltenen Halbstufenpotentiale und Stufenhöhen anzugeben, da es uns in dieser Zusammenfassung vor allem darum geht, auf prinzipielle Zusammenhänge zwischen dem polarographischen Verhalten organischer Verbindungen hinzuweisen. Es wird, wie schon angedeutet, in anderem Zusammenhang über das von uns untersuchte Material noch einiges demnächst mitgeteilt werden.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.
Dezember 1945.

---

27. Über Steroide und Sexualhormone.

(122. Mitteilung[1]).

Über Δ^2-Androsten-dion-(6,17) und Δ^2-Cholestenon-(6)

von **L. Blunschy †[2]), E. Hardegger** und **H. L. Simon.**

(22. XII. 45.)

Vor einiger Zeit beschrieben *K. Ladenburg, P. N. Chakravorty* und *E. S. Wallis*[3]) die Herstellung von Δ^4-Cholestenon-(6) durch Abspaltung von Halogenwasserstoff aus 3-Brom- bzw. 3-Chlor-cholestanon-(6) (VI bzw. IV) mit siedendem Chinolin. Es war zu erwarten, dass bei der Anwendung dieser Reaktion auf 3-Chlor-androstan-dion-(6,17) (II) in bequemer Weise das schon früher beschriebene[4]) Δ^4-Androsten-dion-(6,17) zugänglich wäre.

Das für die Herstellung von 3-Chlor-androstan-dion-(6,17) (II) benötigte Δ^5-3-Chlor-androstenon-(17) liess sich ohne Schwierigkeiten nach den Angaben von *E. S. Wallis* und *E. Fernholz*[5]) aus Δ^5-3β-Oxy-androstenon-(17) mit Phosphorpentachlorid herstellen. Die Nitrierung des Δ^5-3-Chlor-androstenons-(17) zu Δ^5-3-Chlor-6-nitro-androstenon-(17) (I) verlief in guter Übereinstimmung mit der analogen Umwandlung[6]) des Δ^5-3-Chlor-cholestens. Ebenso glatt

[1]) 121. Mitt. Helv. **28**, 1660 (1946).

[2]) *Leo Blunschy* starb leider am 6. Februar 1944, kurz nach dem Abschluss des experimentellen Teils seiner Promotionsarbeit.

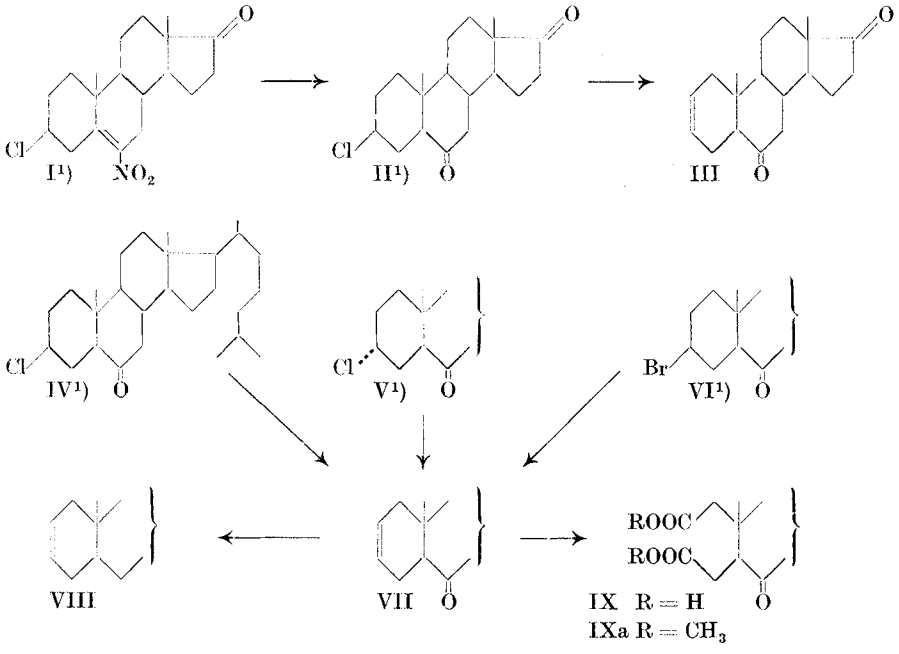
[3]) Am. Soc. **61**, 3483 (1939).

[4]) *L. Ruzicka, L. Grob* und *S. Raschka*, Helv. **23**, 1518 (1940).

[5]) Am. Soc. **59**, 764 (1937).

[6]) Vgl. z. B. *A. Windaus* und *A. v. Staden*, B. **54**, 1059 (1921).

gestaltete sich die Reduktion des Nitrokörpers (I) mit Zink und Essigsäure zu 3-Chlor-androstan-dion-(6,17) (II), welches als Dioxim charakterisiert wurde.



Die Behandlung des Chlor-diketons (II) mit Chinolin führte zu einem einfach ungesättigten Diketon $C_{19}H_{26}O_2$, welches entgegen den Erwartungen von Δ^4-Androsten-dion-(6,17) auf Grund der Mischprobe und der spez. Drehung verschieden war. In Übereinstimmung mit der für das neue Diketon angenommenen Struktur (III) zeigt sein U.V.-Absorptionsspektrum eine für 2 isolierte Keto-Gruppen charakteristische Bande bei 285–300 mμ, log ε = 2,05. Das neue Diketon wird von verdünnter Mineralsäure und von verdünntem Alkali bei kurzem Erwärmen nicht verändert; seine Doppelbindung liess sich mit Tetranitromethan nachweisen. Es steht ausser Zweifel, dass das Präparat (III) mit einem von *A. Butenandt* und *L. A. Suranyi*[2]) aus 3-Brom-androstan-dion-(6,17) auf gleiche Weise erhaltenen Androsten-dion-(6,17) identisch ist.

Das verschiedenartige Verhalten von konfigurativ gleich gebauten Derivaten (II, IV) der Cholestan- und der Androstan-Reihe

[1]) In den Verbindungen I, II, IV, V, VI ist die Konfiguration (3α- bzw. 3β-) der Halogenatome ungewiss. Mit Sicherheit steht lediglich fest, dass I, II, IV, VI der gleichen, V der am C 3 epimeren Reihe angehören.

[2]) B. **75**, 591 (1942).

veranlasste uns, die von *K. Ladenburg, P. N. Chakravorty* und *E. S. Wallis* l. c. beschriebenen Versuche nachzuprüfen, und auch das am C-Atom 3 epimere Chlor-cholestanon-(6) (V) in die Untersuchung einzubeziehen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich aus 3-Chlor- bzw. 3-Brom-cholestanon-(6) (IV bzw. VI) in der Tat ein Cholestenon-(6) herstellen liess, welches im Schmelzpunkt und im Schmelzpunkt seines Oxims mit jenem der amerikanischen Autoren übereinstimmt. Dasselbe Cholestenon entstand in schlechterer Ausbeute aus dem epimeren Chlor-keton (V), was bei dem sonst[1]) unterschiedlichen Verhalten von (IV) und (V) überraschte.

Das aus (IV), (V) und (VI) hergestellte Cholestenon-(6) zeigte bei 245 mμ keine selektive Absorption. Seine Konstitution gemäss der Strukturformel (VII) ergab sich bei der Oxydation mit Ozon bzw. Kaliumpermanganat zur 6-Keto-cholestan-2||3-disäure (IX), sowie durch die Umwandlung von (VII) in Neo-cholesten (VIII) nach *Wolff-Kishner*. (VIII) wurde als 2,3-Oxyd und durch Abbau zur Säure von *Windaus* und *Uibrig*[2]) (Cholestan-2||3-disäure) identifiziert. Die als Δ^4-Cholestenon-(6) beschriebene[3]) Verbindung ist demnach als Δ^2-Cholestenon-(6) (VII) zu bezeichnen. Aus Analogiegründen liegt im oben erwähnten, auch von *Butenandt* (l. c.) hergestellten Androsten-dion-(6,17) das Δ^2-Androsten-dion-(6,17) (III) vor.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil[4]).

Δ^5-3-Chlor-6-nitro-androstenon-(17) (I) aus Δ^5-3-Chlor-androstenon-(17)[5]).

1,57 g Δ^5-3-Chlor-androstenon-(17) vom Smp. 154—155°, 10,5 cm³ reiner Eisessig und 2,6 cm³ konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1,5) wurden eine Stunde heftig geschüttelt[6]). Die Lösung wurde in Wasser gegossen und das ausgefallene Chlor-nitro-keton aus Methanol umkrystallisiert. Das Analysenpräparat, 1,01 g Subst. vom Smp. 189—190°, wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet. Qualitativ wurden Stickstoff *(Emich)* und Halogen *(Beilstein)* nachgewiesen.

3,738 mg Subst. gaben 8,889 mg CO_2 und 2,519 mg H_2O

$C_{19}H_{26}O_3NCl$ Ber. C 64,85 H 7,45%
Gef. „ 64,89 „ 7,54%

---

[1]) z. B. gegenüber Alkali.

[2]) B. **47**, 2384 (1914).

[3]) Am. Soc. **61**, 3483 (1939).

[4]) Die Schmelzpunkte sind auf $\pm$ 1°, die spez. Drehungen auf $\pm$ 2° genau bestimmt.

[5]) Δ^5-3-Chlor-androstenon-(17) wurde nach *E. S. Wallis* und *E. Fernholz*, Am. Soc. **59**, 764 (1937), aus Δ^5-3β-Oxy-androstenon-(17) und PCl_5 hergestellt.

[6]) Vgl. z. B. *A. Windaus* und *O. Dalmer*, B. **52**, 168 (1919).

3-Chlor-androstandion-(6,17) (II) aus Δ^5-3-Chlor-6-nitro-androstenon-(17) (I)[1].

700 mg reines[2]) Δ^5-3-Chlor-6-nitro-androstenon-(17), 30 cm³ Eisessig und 3,5 g Zinkstaub wurden 20 Stunden auf 100° erwärmt. Die heiss abfiltrierte Lösung wurde in Wasser gegossen. Das in Äther aufgenommene Reduktionsprodukt wurde mit verdünnter NaCl-Lösung gewaschen und nach dem Trocknen aus Methanol umkrystallisiert. Das Chlor-diketon (440 mg) schmolz bei 210—211°. Das Analysenpräparat wurde 10 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,663 mg Subst. gaben 9,500 mg CO_2 und 2,766 mg H_2O

$C_{19}H_{27}O_2Cl$ Ber. C 70,68 H 8,43%
Gef. „ 70,78 „ 8,46%

Dioxim. Das Präparat wurde aus dem Chlor-diketon (II) mit überschüssiger methanolischer Hydroxylaminacetat-Lösung in der Wärme hergestellt. Das aus Methanol krystallisierte Analysenpräparat schmolz nach 10-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei 214—217° (u. Zers.).

3,700 mg Subst. gaben 8,765 mg CO_2 und 2,731 mg H_2O

$C_{19}H_{29}O_2N_2Cl$ Ber. C 64,66 H 8,28%
Gef. „ 64,65 „ 8,26%

Δ^2-Androstendion-(6,17) (III) aus 3-Chlor-androstendion-(6,17) (II)[3])

370 mg 3-Chlor-androstendion-(6,17) (II) wurden mit 6 cm³ frisch destilliertem Chinolin unter Stickstoff eine Stunde zum Sieden erhitzt. Das dunkel gefärbte Gemisch wurde in Wasser gegossen. Die mit Äther ausgeschüttelten Reaktionsprodukte wurden gründlich mit verdünnter H_2SO_4, dann mit verdünnter $KHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und zweimal mit wenig Kohle entfärbt. Beim Eindampfen der getrockneten ätherischen Lösung blieben 230 mg rohes Δ^2-Diketon (III) als Rückstand. Zur Analyse wurde das Präparat aus Essigester-Hexan umkrystallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Das halogenfreie *(Beilstein)* Sublimat (75 mg) schmolz bei 190—192°. (III) gab mit Tetranitromethan Gelbfärbung. Das Spektrum von (III) zeigt bei 285—300 mμ ein Maximum von log $\varepsilon = 2{,}05$.

3,615 mg Subst. gaben 10,549 mg CO_2 und 2,919 mg H_2O

$C_{19}H_{26}O_2$ Ber. C 79,68 H 9,15%
Gef. „ 79,64 „ 9,04%

$[\alpha]_D = +123°$ (c = 1,6 in Chloroform)

Das Δ^2-Diketon (III) gab mit Δ^4-Androsten-dion-(6,17)[4]) vom Smp. 182° und $[\alpha]_D = +97°$ in der Mischprobe eine Schmelzpunktserniedrigung von mehr als 20°.

Das Δ^2-Diketon (III) (70 mg) wurde nicht verändert a) beim 20-minütigen Kochen mit einer Mischung von 15 cm³ Methanol und 1 cm³ 2-n. HCl, b) bei 30-minütigem Kochen mit 25 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge.

Δ^2-Cholestenon-(6) (VII)[5]).

Aus 3-Chlor-cholestanon-(6) (IV)[6]). Je 600 mg 3-Chlor-cholestanon-(6) vom Smp. 130—131° wurden mit 9 cm³ frisch destilliertem Chinolin unter Stickstoff 1 Stunde im Sieden gehalten, bzw. mit synthetischem Kollidin 8 Stunden im Rohr auf 250° erhitzt.

[1]) Vgl. z. B. *A. Windaus* und *O. Dalmer*, B. **52**, 168 (1919).

[2]) Aus unreinen Präparaten wurde nur wenig (II) erhalten.

[3]) Vgl. *A. Butenandt* und *L. A. Suranyi*, B. **75**, 591 (1942).

[4]) *L. Ruzicka, L. Grob* und *S. Raschka*, Helv. **23**, 1518 (1940).

[5]) Nacharbeitung der von *K. Ladenburg, P. N. Chakravorty* und *E. S. Wallis*, Am. Soc. **61**, 3483 (1939), beschriebenen Versuche.

[6]) Hergestellt nach den Angaben, bzw. Literaturzitaten von *K. Ladenburg, P. N. Chakravorty* und *E. S. Wallis*, l. c.

Die Aufarbeitung[1]) gab je 600 mg braunes Öl, welches aus Hexan an Aluminiumoxyd adsorbiert wurde. Das mit Benzol eluierte und aus Alkohol oder Methanol umkrystallisierte Δ^2-Cholestenon-(6) (je ca. 280 mg) schmolz bei 104—105°.

Aus 3-Chlor-cholestanon-(6) (V). 500 mg 3-Chlor-cholestanon-(6) vom Smp. 180—181° wurden wie oben mit Chinolin behandelt. Aus den Reaktionsprodukten konnten 100 mg Δ^2-Cholestenon-(6) vom Smp. 105—106° isoliert werden.

Aus 3-Brom-cholestanon-(6)[2]) (VI). 500 mg Brom-keton (VI) vom Smp. 123° gaben, wie oben mit Chinolin gekocht, 240 mg Δ^2-Cholestenon vom Smp. 100—101°.

Die Analysenpräparate wurden 12 Stunden bei 90° im Hochvakuum getrocknet und vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,488; 3,740; 3,802; 3,827 mg Subst. gaben 10,77; 11,551; 11,763; 11,809 mg CO_2 und 3,64; 3,860; 3,933; 3,907 mg H_2O

$C_{27}H_{44}O$ Ber. C 84,31 H 11,53%
Gef. „ 84,26; 84,28; 84,43; 84,20 „ 11,68; 11,55; 11,58; 11,42%

$[\alpha]_D = +30°; \ldots; +27°; +26{,}5°$ (c = 1,1; ...; 1,1; 0,9 in Chloroform)

Die 4 Präparate (VII) färbten sich mit Tetranitromethan gelb. Im U.V.-Absorptionsspektrum zeigten sie bei 285—300 mμ, log $\varepsilon = 1{,}7$ eine isolierte Ketonbande. Die Präparate gaben in der Mischprobe untereinander keine und mit Iso-cholestanon eine grosse Schmelzpunktserniedrigung.

Oxim[3]). Smp. 185—186°. Das 6 Stunden bei 110° getrocknete Präparat wurde analysiert.

3,652 mg Subst. gaben 10,85 mg CO_2 und 3,69 mg H_2O

$C_{27}H_{45}ON$ Ber. C 81,14 H 11,35%
Gef. „ 81,07 „ 11,31%

Oxydation von Δ^2-Cholestenon-(6) (VII) zur 6-Ketocholestan-2|3-disäure (IX).

Durch eine Lösung von 500 mg Δ^2-Cholestenon (VII) in 10 cm³ Eisessig wurde während einer Stunde ein schwacher Strom von ozonhaltigem Sauerstoff geleitet. Die Lösung wurde nach Zugabe von 2 cm³ Wasser 3 Stunden auf 100° erwärmt und dann mit 50 mg Chromtrioxyd 16 Stunden bei 20° nachoxydiert. Die mit $NaHCO_3$-Lösung isolierten sauren Anteile wurden mit Diazomethan verestert und an Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Die krystallisierten Benzol-Eluate wurden aus Methanol umkrystallisiert und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert. Schmelzpunkt des Sublimats 109°. Die Mischprobe mit Δ^2-Cholestenon-(6) (VII) gab eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,332 mg Subst. gaben 8,907 mg CO_2 und 3,068 mg H_2O

$C_{29}H_{48}O_5$ Ber. C 73,07 H 10,15%
Gef. „ 72,95 „ 10,30%

Derselbe Dimethyl-ester (IXa) wurde auch durch Oxydation des Δ^2-Ketons (VII) mit $KMnO_4$ in Aceton in der Wärme und nachfolgender Veresterung mit Diazomethan in schlechter Ausbeute erhalten.

Reduktion von Δ^2-Cholestenon-(6) (VII) zu Δ^2-Cholesten (VIII) (Neocholesten).

300 mg Δ^2-Keton (VII) und 1 g Hydrazinhydrat wurden mit Natriumalkoholat aus 1 g Na und 15 cm³ Alkohol im Rohr 14 Stunden auf 165° erhitzt. Durch chromato-

[1]) Vgl. Herstellung des Δ^2-Androstendions-(6,17).

[2]) Hergestellt nach Angaben bzw. Literaturzitaten von *K. Ladenburg, P. N. Chakravorty* und *E. S. Wallis*, l. c.

[3]) Nacharbeitung der von *K. Ladenburg, P. N. Chakravorty* und *E. S. Wallis* (l.c.) beschriebenen Versuche.

graphische Reinigung des Reduktionsproduktes wurden 270 mg Krystalle vom Smp. 65 bis 67° erhalten. Das aus Äther-Alkohol umkrystallisierte Analysenpräparat (Smp. 73—74°) wurde 16 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet und vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,754 mg Subst. gaben 12,021 mg CO_2 und 4,168 mg H_2O

$C_{27}H_{46}$ Ber. C 87,49 H 12,51%
Gef. „ 87,39 „ 12,42%

$[\alpha]_D = +67°$ (c = 0,7 in Chloroform)

Oxyd. Aus Neo-cholesten mit Benzopersäure in Chloroform 16 Stunden bei $-10°$. Das aus Äther-Alkohol umkrystallisierte Analysenpräparat (Smp. 103—104°) wurde vor dem Verbrennen geschmolzen.

$C_{27}H_{46}O$ Ber. C 83,87 H 11,99%
Gef. „ 83,78 „ 12,01%

$[\alpha]_D = +36°$ (c = 1 in Chloroform)

Die oxydative Spaltung[1]) des Neo-cholestens mit Ozon gab die bei 195—197° schmelzende Säure von *Windaus* und *Uibrig*. Die Identität der Säure wurde durch die Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft gesichert.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

---

28. Zur Kenntnis der Triterpene.

(101. Mitteilung[2]))

Nachweis der Identität von Dihydro-agnosterin und γ-Lanosterin und über die Lage der hydrierbaren Doppelbindung im Agnosterin

von **L. Ruzicka, R. Denss** und **O. Jeger.**

(22. XII. 45.)

Im „Iso-cholesterin"[3]), welches aus dem Wollfett der Schafe gewonnen wird, wurden bis jetzt vier tetracyclische Alkohole nachgewiesen: das Agnosterin $C_{30}H_{48}O$[4]), das Lanosterin $C_{30}H_{50}O$[4]), das Dihydro-lanosterin $C_{30}H_{52}O$[5]) und das γ-Lanosterin $C_{30}H_{50}O$[5]). Das γ-Lanosterin-acetat haben *Bellamy* und *Dorée*[6]), schon vor der Isolierung aus dem „Iso-Cholesterin", durch Oxydation des Dihydro-lanosterin-acetats mit Selendioxyd gewonnen. Diese Autoren wiesen

---

[1]) *A. L. Henne* und *Ph. Hill*, Am. Soc. **65**, 752 (1943).
[2]) 100. Mitt. Helv. **28**, 1628 (1945).
[3]) *Schulze*, B. **5**, 1075 (1872); **6**, 252 (1873).
[4]) *Windaus* und *Tschesche*, Z. physiol. Ch. **190**, 55 (1930).
[5]) *Ruzicka, Rey* und *Muhr*, Helv. **27**, 472 (1944).
[6]) Soc. **1941**, 178.