

nomen und fast nur grauen Pol.-Tönen. Erzeugt durch Chalkon 57°. — K.-G. 18  $\mu$ /sec. 25°. — 2) 61°-Form. Feinkörnige, opake Sphärolithe ohne Blasen-Phänomen, mit braunen Pol.-Tönen. Wächst in der Wärme nadelig. Erzeugt durch T-F' 82°. — K.-G. 0.56  $\mu$ /sec. 20°. — 3) 57°-Form. Typus A. Wächst ähnlich wie die 61°-Form, zeigt aber bunte Pol.-Töne. Erzeugt durch T-T' 66°. — K.-G. 2.2  $\mu$ /sec. 25°.

Fural-acetothienon, F-T'-Chalkon: Die Schmelze erstarrt nicht freiwillig, Vorsichtsmaßregeln gegen die Polymerisation wie beim T-T'-Chalkon. — 1) 71°-Form. Schnellwachsende, opake Sphärolithe mit glatter Front und Faser-Drilling, in der Wärme großflächiger. Pol.-Töne bräunlich, in der Wärme gelblich. Erzeugt vom Ausgangsmaterial und durch T-T' 99°. — K.-G. 59  $\mu$ /sec. 29°. — 2) 54°-Form. Typus A. Rundliche, klare Flächen, daneben Rhomben, graue neben blaß-bunten Pol.-Tönen. Erzeugt durch T-T' 66°. Gelegentlich treten schnellwachsende, feinfaserige Sphärolithe vom fast gleichen Schmelzpunkt auf. — K.-G. der langsam wachsenden Formation: 7.3  $\mu$ /sec. 25°. — 3) 53°-Form. Typus C. Fächer-artig verwachsene, klare Balken und Spieße, nur graue Pol.-Töne. Erzeugt durch F-F' 89°. — K.-G. 3.5  $\mu$ /sec. 30°.

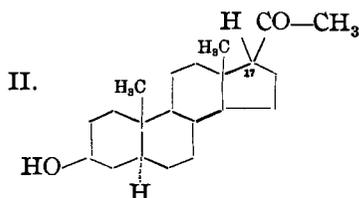
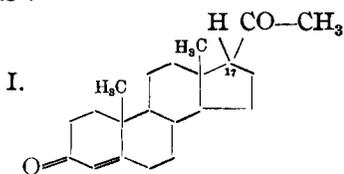
Thienal-acetofuron, T-F'-Chalkon: Die Schmelze liefert auch nach dem Altern mit mäßiger Keimzahl die Formen vom Schmp. 82° und 72°. — 1) 82°-Form. Feinfaserige Sphärolithe mit grau-bunten Pol.-Tönen, zeigt das Blasen-Phänomen; erzeugt durch T-T' 99°. Bildet sich beim Lagern unweigerlich in der 72°-Form. — K.-G. 3.6  $\mu$ /sec. 32°. — 2) 72°-Form. Typus A. Sehr feinfaserige, durchsichtige Sphärolithe, mit leuchtend bunten Pol.-Tönen, auffallend gefleckt. In der Wärme großflächiger, liefert dann bald die stabile Form. Unbeständig, schon bei 20° bilden sich viele Keime der stabilen Form im Inneren. Erzeugt durch Chalkon 47°. — K.-G. 8.2  $\mu$ /sec. 30°. — 3) 49°-Form. Typus C. Breite, klare Flächen, fächer-artig verwachsen. Pol.-Töne bunt. Erzeugt durch F-F' 89°. — K.-G. 0.6  $\mu$ /sec. 29°.

### 360. Adolf Butenandt und Luigi Mamoli: Notiz über ein isomeres *allo*-Pregnanol-(3)-on-(20).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 15. August 1935.)

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> haben wir zeigen können, daß in Gelbkörper-Extrakten neben dem Corpus-luteum-Hormon Progesteron (I) dessen Tetrahydro-derivat C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>, das *allo*-Pregnanol-(3)-on-(20) (II), vorkommt. Dieses physiologisch unwirksame Oxy-keton schmilzt bei 194°, zeigt eine optische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +90.8^\circ$  (in Alkohol) und liefert ein Acetat vom Schmp. 144.5°.



<sup>1)</sup> B. 67, 1897 [1934].

Bei der Verseifung des *allo*-Pregnanolon-acetates mit alkohol. Kalilauge beobachteten wir wiederholt das Auftreten eines vom *allo*-Pregnanolon verschiedenen Verseifungsproduktes in einer Ausbeute bis zu etwa 30%. Seine nähere Untersuchung hat ergeben, daß es sich um ein Stereoisomeres des *allo*-Pregnanolons handelt, das sich stets zu einem gewissen Prozentsatz unter der Einwirkung von Alkali aus dem *allo*-Pregnanolon bildet. Das Iso-*allo*-pregnanolon sublimiert im Hochvakuum (0.001 mm Hg) bei 80—100°, krystallisiert aus verd. Alkohol in langen Nadeln vom Schmp. 148° (unkorr.) und zeigt eine optische Drehung von  $[\alpha]_D^{19} = +6.05^\circ$  (in Alkohol). Durch Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid läßt es sich in ein Acetat vom Schmp. 101° (unkorr.) überführen.

Über die Beziehungen der beiden isomeren Oxy-ketone zueinander unterrichten die folgenden Befunde: 1) Beide Stoffe bilden mit Digitonin augenblicklich schwer lösliche Additions-Verbindungen, aus denen sich die Ausgangsstoffe regenerieren lassen. 2) Iso-*allo*-pregnanolon läßt sich unter der Einwirkung von Alkali zu einem großen Teil (bis zu etwa 60%) wieder in *allo*-Pregnanolon verwandeln; nach allen durchgeführten Versuchs-Reihen hat es den Anschein, daß sich unter dem Einfluß von Alkali ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen einstellt, das zugunsten des *allo*-Pregnanolons verschoben ist. 3) *allo*-Pregnanolon geht bei der Oxydation mit Chromsäure in das *allo*-Pregnan-dion<sup>2)</sup> vom Schmp. 200.5° und einer optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +126.9^\circ$  (in Alkohol) über; das isomere Oxy-keton liefert unter gleichen Bedingungen Iso-*allo*-pregnan-dion, einen in Blättchen vom Schmp. 134—135° (unkorr.) krystallisierenden Stoff mit der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -14.56^\circ$  (in Alkohol); neben diesem entsteht aber in geringerer Menge ebenfalls stets das normale *allo*-Pregnan-dion.

Nach diesen Befunden kann die Ursache der hier beobachteten Isomerie nur in einem Unterschied in der räumlichen Anordnung der Substituenten an einem leicht racemisierbaren Asymmetrie-Zentrum liegen. Ein solches findet sich im vorliegenden Falle nur am C<sub>17</sub>, an dem ein tertiäres Wasserstoffatom neben einer Carbonylgruppe vorhanden ist. Es ist anzunehmen, daß *allo*-Pregnanolon und Iso-*allo*-pregnanolon sich nur in der sterischen Anordnung am C<sub>17</sub> unterscheiden. Eine gleiche Isomerie muß sich bei anderen bekannten Typen der „Progesteron-Reihe“ finden, wir wollen u. a. Pregnan-dion<sup>3)</sup> und Progesteron (I) auf ihr diesbezügliches Verhalten prüfen.

Bemerkungen zur Digitonin-Fällbarkeit in der Progesteron-Gruppe: Wie oben erwähnt wurde, bilden *allo*-Pregnanolon und Iso-*allo*-pregnanolon mit Digitonin beim Zusammengeben der alkoholischen Lösungen sofort schwer lösliche Additions-Verbindungen; dieses Verhalten ist zu erwarten, da beide Stoffe in der sterischen Anordnung der Hydroxylgruppe am C<sub>3</sub> dem Cholesterin (und Stigmasterin) entsprechen. Bemerkenswerterweise fanden wir aber, daß sich auch das *allo*-Pregnanolon-acetat und das *allo*-Pregnan-dion (nicht aber das Iso-*allo*-pregnanolon-acetat und das Iso-*allo*-pregnan-dion) mit Digitonin fällen lassen; zum Unterschied von den Alkoholen tritt bei ihnen die Fällung aber erst innerhalb von 2 bzw. 4 Stdn. nach dem Zusatz des Reagens auf. Die Additions-

<sup>2)</sup> Butenandt, Westphal u. Hohlweg, Ztschr. physiol. Chem. **227**, 97 [1934].

<sup>3)</sup> B. **64**, 2529 [1931].

Verbindungen des Digitonins mit *allo*-Pregnanolon-acetat und *allo*-Pregnanolone sind schwer löslich, sie lassen sich nach den bekannten Methoden spalten und sind daher zur Abscheidung und Reinigung dieser Stoffe geeignet. Die allgemein gültige Ansicht<sup>4)</sup>, daß in der Sterin-Gruppe die Anwesenheit der freien Hydroxylgruppe am C<sub>3</sub> Voraussetzung für die Bildung eines schwer löslichen Digitonids ist, bedarf nach unseren Erfahrungen in manchen Fällen der oben angegebenen Einschränkung.

Unsere Arbeiten werden durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft, der Rockefeller-Foundation und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, denen wir für ihre Hilfe danken. Der eine von uns (L. Mamoli) dankt dem Istituto di Perfezionamento in Chimica Industriale Giuliana Ronzoni, Mailand, für ein Stipendium.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1) Verseifung von *allo*-Pregnanolon-acetat.

3.6 g des Acetates wurden 1 Stde. mit 5-proz. methylalkohol.Kalilauge zum Sieden erhitzt; die durch Wasser-Zusatz fällbaren Anteile wurden aus verd. Alkohol umkrystallisiert: 2 g *allo*-Pregnanolon. (Schmp. 194.5°;  $[\alpha]_D^{19} = +90.8^\circ$ ). Aus den vereinigten Mutterlaugen wurde 1 g eines um 140° schmelzenden Stoffgemisches isoliert, das beim Umlösen aus Aceton weitere 100 mg *allo*-Pregnanolon lieferte; der Rest wurde bei 0.001 mm Hg fraktioniert sublimiert; der zwischen 80° und 100° übergehende Hauptanteil krystallisierte aus verd. Alkohol in langen, feinen Nadeln vom Schmp. 148° (unkorr.) und der optischen Drehung  $[\alpha]_D^{19} = +6.05^\circ$  (in Alkohol). Ausbeute: etwa 500 mg reinstes Iso-*allo*-pregnanolon.

4.926 mg Sbst.: 14.265 mg CO<sub>2</sub>, 4.700 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.18, H 10.77.

Gef. „ 78.98, „ 10.68.

#### 2) Behandlung von *allo*-Pregnanolon mit Alkali.

245 mg reines *allo*-Pregnanolon (Schmp. 194.5°) wurden 2 Stdn. mit 5-proz. methylalkohol. Kalilauge zum Sieden erhitzt. Das nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure durch Wasser-Zusatz gefällte Produkt wurde aus verd. Alkohol und aus Aceton fraktioniert krystallisiert; es wurden 163 mg reines *allo*-Pregnanolon, 63 mg reines Iso-*allo*-pregnanolon (Schmp. 148°) isoliert (Mischproben).

3) Acetat des Iso-*allo*-pregnanolons: 38 mg Iso-*allo*-pregnanolon (Schmp. 148°) wurden 15 Min. mit 1.5 ccm Essigsäure-anhydrid zum Sieden erhitzt; das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand aus verd. Alkohol umkrystallisiert: Blättchen vom Schmp. 101° (unkorr.). Ausbeute: 31 mg.

4.584 mg Sbst.: 12.840 mg CO<sub>2</sub>, 4.090 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 76.61, H 10.07.

Gef. „ 76.40, „ 9.98.

4) Verseifung von Iso-*allo*-pregnanolon-acetat: 130 mg reinstes Acetat wurden 1 Stde. mit 5-proz. methylalkohol. Kalilauge zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung geschah in der unter (1) angegebenen Weise:

<sup>4)</sup> vergl. E. Fernholz, Ztschr. physiol. Chem. **232**, 97 [1935].

64 mg *allo*-Pregnanolon (Schmp. 194.5<sup>0</sup>) und 35 mg *Iso-allo*-pregnanolon (Schmp. 148<sup>0</sup>).

5) Oxydation von *Iso-allo*-pregnanolon mit Chromsäure: 90 mg des isomeren *allo*-Pregnanolons (Schmp. 148<sup>0</sup>) wurden in 3 ccm reinem Eisessig gelöst, mit 0.8 ccm Eisessig-Chromsäure-Lösung (1.5 Atome Sauerstoff pro Mol) versetzt und 16 Stdn. bei 15—20<sup>0</sup> aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und aus Alkohol umgelöst. Es krystallisierten zunächst 13 mg *allo*-Pregnandion (Schmp. 200.5<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D^{20} = +126.9^0$ ), die in der Mutterlauge verbliebenen Anteile wurden bei 80<sup>0</sup> und 0.001 mm Hg destilliert und häufig aus verd. Alkohol umgelöst: 48 mg *Iso-allo*-pregnandion in Blättchen vom Schmp. 134—135<sup>0</sup> (unkorr.) und mit einer optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -14.56^0$  (in Alkohol).

5.100 mg Sbst.: 14.855 mg CO<sub>2</sub>, 4.710 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.68, H 10.20.

Gef. „ 79.44, „ 10.33.

#### 6) Beispiel für die Digitonin-Fällungen:

30 mg *allo*-Pregnanolon-acetat wurden in 5 ccm 90-proz. Alkohol gelöst und in der Wärme mit 5 ccm einer 2-proz. Digitonin-Lösung in 90-proz. Alkohol versetzt. Es bildet sich im Laufe von 2 Stdn. ein Niederschlag, der abfiltriert und intensiv mit Alkohol und Äther gewaschen wurde. Durch Auflösen in 3 ccm wasser-freiem Pyridin und Zusatz von 30 ccm Äther wurde die Spaltung des Digitonids erreicht<sup>5)</sup>: Ausbeute 10 mg des Ausgangs-Acetates in reiner Form nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol.

### 361. Adolf Butenandt und Luigi Mamoli: Über $\Delta^1$ -allo-Pregnendion-(3.20); ein weiterer Beitrag zur Spezifität der Corpus-luteum-Wirkung.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 15. August 1935.)

Das reine Corpus-luteum-Hormon Progesteron ist in seiner Konstitution einwandfrei als  $\Delta^4$ -Pregnendion-(3.20) (IV) erkannt worden<sup>1)</sup>. Der bisher einfachste Weg seiner künstlichen Darstellung besteht in einer Umwandlung des Pregnandiols (I): das aus diesem Alkohol durch Oxydation zu gewinnende Diketon Pregnandion (II) liefert bei der Behandlung mit 1 Mol Brom bevorzugt das 4-Brom-pregnandion (III), aus dem sich durch Kochen mit Pyridin leicht 1 Mol Bromwasserstoff unter Bildung des Progesterons (IV) abspalten läßt<sup>2)</sup>. Der Einfachheit dieser Methode steht die nicht leichte Zugänglichkeit des Pregnandiols entgegen, das bisher nur in kleiner Menge im Harn schwangerer Frauen gefunden wurde.

Vor einiger Zeit ist nun ein Weg gezeigt worden, auf dem man *allo*-Pregnanolon (V), einen Begleitstoff des Progesterons im Gelbkörper, aus Stigmasterin in ausreichender Menge darstellen kann<sup>3)</sup>. *allo*-Pregnanolon

<sup>5)</sup> Methodik: Schönheimer u. Dam, Ztschr. physiol. Chem. **215**, 59 [1933].

<sup>1)</sup> A. Butenandt u. U. Westphal, B. **67**, 2085 [1934].

<sup>2)</sup> A. Butenandt u. J. Schmidt, B. **67**, 1901 [1934].

<sup>3)</sup> A. Butenandt u. L. Mamoli, B. **67**, 1897 [1934]; E. Fernholz, Ztschr. physiol. Chem. **230**, 185 [1934].