

64 mg *allo*-Pregnanolon (Schmp. 194.⁵⁰) und 35 mg *Iso-allo*-pregnanolon (Schmp. 148⁰).

5) Oxydation von *Iso-allo*-pregnanolon mit Chromsäure: 90 mg des isomeren *allo*-Pregnanolons (Schmp. 148⁰) 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—20⁰ aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt und aus Alkohol umgelöst. Es krystallisierten zunächst 13 mg *allo*-Pregnandion (Schmp. 200.5⁰, $[\alpha]_D^{20} = +126.9^0$), die in der Mutterlauge verbliebenen Anteile wurden bei 80⁰ und 0.001 mm Hg destilliert und häufig aus verd. Alkohol umgelöst: 48 mg *Iso-allo*-pregnandion in Blättchen vom Schmp. 134—135⁰ (unkorr.) und mit einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = -14.56^0$ (in Alkohol).

5.100 mg Sbst.: 14.855 mg CO₂, 4.710 mg H₂O.

C₂₁H₃₂O₂. 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 erreicht⁵): Ausbeute 10 mg des Ausgangs-Acetates in reiner Form nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol.

361. Adolf Butenandt und Luigi Mamoli: Über Δ^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 Δ^4 -Pregnendion-(3.20) (IV) erkannt worden¹). 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 läßt²). 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 kann³). *allo*-Pregnanolon

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

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

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

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

liefert bei gelinder Oxydation das Diketon (VI), das sich vom Pregnandion lediglich in der sterischen Anordnung am C_5 unterscheidet; während im Pregnandion (II) die Ringe A und B in *cis*-Stellung verknüpft sind, liegt im *allo*-Pregnandion (VI) eine *trans*-Verknüpfung dieser Ringe vor. Wir haben erwartet, daß sich in der oben skizzierten Methode der Progesteron-Darstellung das Pregnandion durch das leichter zugängliche *allo*-Pregnandion würde ersetzen lassen⁴⁾; interessanterweise hat sich aber das Diketon der *trans*-Reihe im gleichen Reaktionsweg prinzipiell anders verhalten.

Das aus Stigmasterin bereitete *allo*-Pregnandion (VI) vom Schmp. 200.5⁰ und von der optischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +126.9^0$ (in Alkohol) geht erwartungsgemäß bei der Behandlung mit 1 Mol Brom in Eisessig-Lösung in glatter, rasch verlaufender Reaktion in ein einfach gebromtes Diketon vom Schmp. 199⁰ (unkorr.) über. Das Verhalten dieses Stoffes zeigt aber, daß — im Gegensatz zum Bromierungs-Verlauf am Pregnandion²⁾ — das Bromatom nicht in die 4-Stellung eingetreten ist, sondern daß in dem Reaktionsprodukt mit großer Wahrscheinlichkeit das 2-Brom-*allo*-pregnandion-(3.20) (VII) vorliegt.

Im Unterschied zum Verhalten des 4-Brom-pregnandions (III) läßt sich aus dem neuen gebromten Diketon nur sehr schwer Bromwasserstoff abspalten; wir haben viele vergebliche Versuche nach dieser Richtung angestellt: bei milden Bedingungen haben wir Ausgangsmaterial, bei energischem Umsatz nicht krystallisierende Harze erhalten. Durch Erhitzen des bromierten *allo*-Pregnandions mit Kaliumacetat in Eisessig-Lösung auf 175—185⁰ vermochten wir schließlich das erwartete einfach α, β -ungesättigte Diketon $C_{21}H_{30}O_2$ in einer Ausbeute von nur 10% darzustellen. Es ist nicht identisch mit Progesteron, sondern mit ihm isomer; der Schmp. liegt bei 140⁰ (unkorr.), die optische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = +68.6^0$ (in Alkohol); die Absorption im Ultraviolett (Figur 1) entspricht der für α, β -ungesättigte Ketone zu erwartenden. Die wahrscheinlichste Konstitutionsformel für das dem Progesteron äußerst nahe stehende Isomere ist die eines Δ^1 -*allo*-Pregnandions-(3.20) (VIII).

Die vorliegende Arbeit bringt keinen einwand-freien Beweis für die Stellung des Bromatoms im gebromten *allo*-Pregnandion und der Doppelbindung im *allo*-Pregnandion; außer der als sehr wahrscheinlich angenommenen Konstitution (VII, VIII) dieser Stoffe besteht theoretisch noch die zweite Möglichkeit, daß sich das Bromatom am C_{17} (IX) und die Doppelbindung nach der Bromwasserstoff-Abspaltung infolgedessen im Fünfring (X) befindet. Nach den in der Literatur gesammelten Erfahrungen⁵⁾ und nach

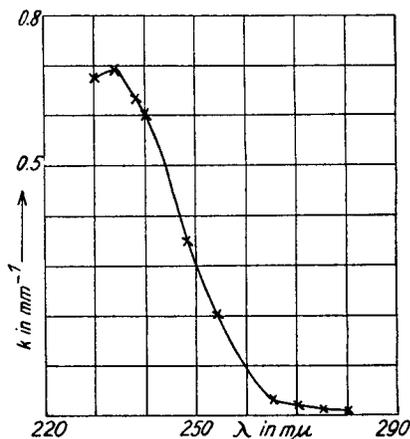
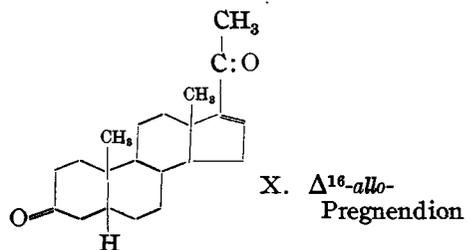
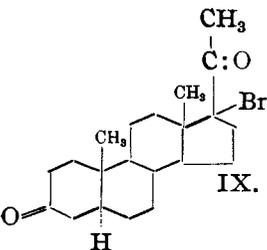
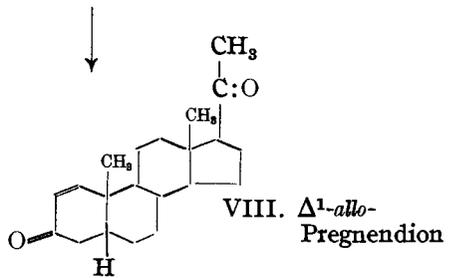
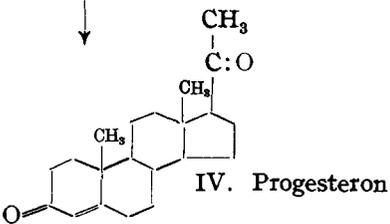
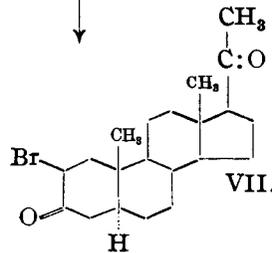
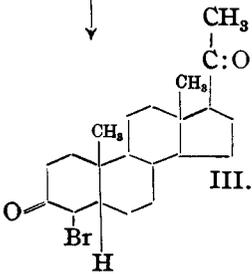
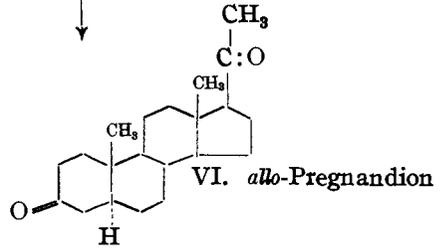
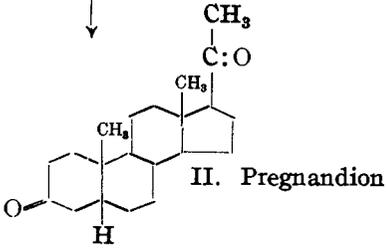
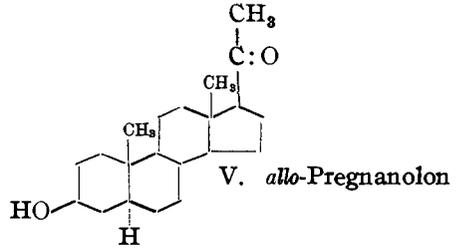
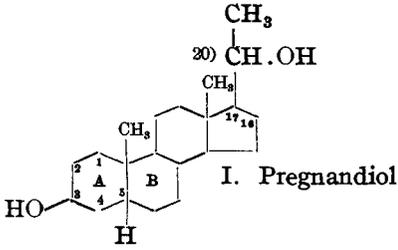


Fig. 1: Absorptionskurve des Δ^1 -*allo*-Pregnandions im Ultraviolett (gemessen in 0.0315-proz. ätherischer Lösung, umgerechnet auf 0.02-proz. Lösung).

⁴⁾ vergl. B. 67, 1903 [1934], Zeile 4ff.

⁵⁾ vergl. z. B. H. Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. 194, 248 [1931], 219, 138 [1933].



den Versuchs-Ergebnissen, die wir in der nächsten⁶⁾ und in noch folgenden Mitteilungen beschreiben, ist die zweite Möglichkeit unwahrscheinlich. Über Versuche zur einwandfreien Bestätigung der Formeln (VII) und (VIII) und zur Darstellung des Δ^{10} -allo-Pregnandions (X) soll später berichtet werden.

Das aus dem *allo*-Pregnandion (VI) gewonnene Δ^1 -allo-Pregnandion (VIII) unterscheidet sich vom Corpus-luteum-Hormon Progesteron (IV) mit Sicherheit nur in der Stellung der zu einer Carbonylgruppe konjugierten Doppelbindung. Aus diesem Grunde war die Untersuchung der physiologischen Wirksamkeit des neuen Pregnandions von Interesse; nach Versuchen von Hrn. Dr. W. Hohlweg ist das dem Progesteron so nahe verwandte Isomere mit 1 mg im Clauberg-Test⁷⁾ ohne jede Wirksamkeit. Dieser Befund ist ein neuer Hinweis auf die außerordentlich große Spezifität der Corpus-luteum-Wirkung, für die wir im Verlauf unserer Untersuchungen eine größere Zahl von Beispielen geben konnten⁸⁾.

Die Arbeit wurde durchgeführt mit Mitteln der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft, der Rockefeller-Foundation und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin. Der eine von uns (L. Mamoli) dankt dem Istituto di Perfezionamento in Chimica Industriale Giuliana Ronzoni, Mailand, für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche.

Bromierung von *allo*-Pregnandion.

850 mg *allo*-Pregnandion⁹⁾ (Schmp. 200.5⁰, $[\alpha]_D^{20} = +126.9^0$) wurden in 32 ccm Eisessig gelöst, mit 10 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 1.27 ccm einer 1 Mol Brom (bezogen auf *allo*-Pregnandion) enthaltenden Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Die Reaktions-Lösung entfärbte sich bei 20⁰ sofort. Das gebromte *allo*-Pregnandion (VII) wurde mit Wasser gefällt, aus Alkohol und aus verd. Aceton umgelöst; es krystallisiert in Nadeln vom Schmp. 199⁰ (unt. Zers.). Ausbeute: 660 mg.

4.866 mg Sbst.: 11.410 mg CO₂, 3.45 mg H₂O. — 6.284 mg Sbst.: 2.925 mg AgBr.

C₂₁H₃₁O₂Br. Ber. C 63.77, H 7.91, Br 20.22.

Gef. „ 63.95, „ 7.93, „ 19.81.

Das gebromte *allo*-Pregnandion ist beständig gegen 3-stdg. Erhitzen mit Silberacetat in Eisessig-Lösung und gegen 20-stdg. Einwirkung von 10-proz. wäßriger Natronlauge auf seine benzolische Lösung bei 20⁰. Durch 2-stdg. Erhitzen von 200 mg Brom-*allo*-pregnandion mit 800 mg Kaliumbenzoat in 3.2 g Benzoessäure bis auf 205⁰¹⁰⁾ wurde der Austausch des Halogenatoms durch —O.CO.C₆H₅ erzielt: Das Benzoat des 2-Oxy-pregnandions-(3.20) krystallisiert aus Alkohol in Blättchen vom Schmp. 235⁰. Ausbeute 40 mg.

3.958 mg Sbst.: 11.100 mg CO₂, 2.970 mg H₂O.

C₂₈H₃₈O₄. Ber. C 77.00, H 8.38.

Gef. „ 76.50, „ 8.39.

⁶⁾ B. 68, 1854 [1935].

⁷⁾ vergl. Butenandt, Westphal, Hohlweg, Ztschr. physiol. Chem. 227, 87 [1934].

⁸⁾ Ztschr. physiol. Chem. 227, 93 [1934]; B. 67, 1614, 2092 [1934].

⁹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 227, 97 [1934].

¹⁰⁾ Methodik: Ztschr. physiol. Chem. 229, 203 [1934].

Δ^1 -*allo*-Pregnendion (VIII).

150 mg des gebromten *allo*-Pregnandions wurden mit 5 ccm einer 21-proz. Lösung von Kaliumacetat in Eisessig 5 Stdn. auf 175—185° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert, die neutralen Anteile des Äther-Extraktes wurden bei 0.001 mm Hg destilliert; bei 80° sublimierte ein Teil der Substanz in kristalliner Form. Nach dem Umlösen aus verd. Alkohol wurde er in Blättchen vom Schmp. 140° (unkorr.) und einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{25} = +68.6^{\circ}$ (in Alkohol) erhalten. Ausbeute 13 mg.

5.100 mg Sbst.: 14.945 mg CO₂, 4.500 mg H₂O.

C₂₁H₃₀O₂. Ber. C 80.20, H 9.62.

Gef. „ 79.92, „ 9.87.

Δ^1 -*allo*-Pregnendion zeigt die für α , β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorption im Ultraviolett um 235 m μ (Figur 1).

362. Adolf Butenandt und Luigi Mamoli: Über die Bromierung der 3-Oxo-bisnor-cholansäure und 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure: Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholansäure und Δ^1 -3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure.

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

(Eingegangen am 15. August 1935.)

Bei den Versuchen zur Umwandlung von Sterin-Derivaten in das Corpusluteum-Hormon Progesteron (III) wurde die Beobachtung gemacht, daß das Pregnandion (I) bei vorsichtiger Bromierung bevorzugt am C₄, das *allo*-Pregnandion (II) hingegen am C₂ substituiert wird¹⁾; das Bromatom am C₄ ist leicht, das am C₂ schwer als Bromwasserstoff abzuspalten. Um zu prüfen, ob der hier zutage tretende Einfluß der sterischen Verknüpfungsart der beiden Ringe A und B (*cis* oder *trans*) auf die Substitution im Ring A einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit entspricht, haben wir einige 3-Oxo-Derivate der Sterine aus der normalen (*cis*-) und der *allo*- (*trans*-) Reihe auf ihr Verhalten gegen Brom geprüft. In der vorliegenden Notiz beschreiben wir die Bromierung der 3-Oxo-bisnor-cholansäure (VIII) und der 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure (VII), die uns im Verlauf unserer Arbeiten über den Abbau des Stigmasterins zu den Keimdrüsen-Hormonen interessiert hat.

Durch Arbeiten von Fernholz²⁾ ist die 3-Oxy-bisnor-cholansäure (IV) aus Stigmasterin zugänglich geworden. Diese Säure hat als Ausgangsmaterial für die Darstellung von Progesteron (III) gedient³⁾; in der vorliegenden Untersuchung verwandten wir sie zur Bereitung der beiden gewünschten Keto-säuren:

1) Die Überführung der 3-Oxy-bisnor-cholansäure (IV) in die 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure (VII) ist bereits von Fernholz²⁾ beschrieben worden: durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung geht die 3-Oxy-

¹⁾ A. Butenandt u. J. Schmidt, B. **67**, 1901 [1934]; A. Butenandt u. L. Mamoli, B. **68**, 1850 [1935].

²⁾ A. **507**, 128 [1933].

³⁾ A. Butenandt, U. Westphal u. H. Cobler, B. **67**, 1611, 2085 [1934], E. Fernholz, B. **67**, 1855, 2027 [1934].