

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].

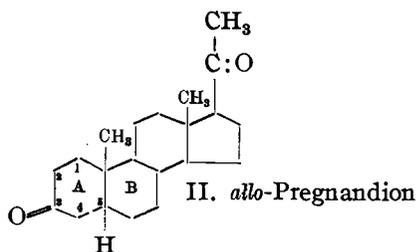
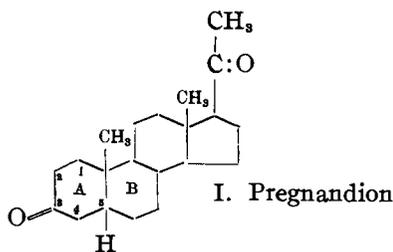
²⁾ A. **507**, 128 [1933].

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

bisnor-cholensäure (IV) in die 3-Oxy-bisnor-*allo*-cholansäure über, die bei vorsichtiger Oxydation die 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure (VII) vom Schmp. 244° liefert.

2) Die dieser Säure entsprechende Verbindung der *cis*-Reihe ist von uns auf folgendem Wege bereitet worden: Durch Addition von Brom an die Doppelbindung der 3-Oxy-bisnor-cholensäure (IV) und anschließende vorsichtige Oxydation der Alkoholgruppe zur Ketogruppe wurde die bromierte Keto-säure (V) dargestellt, die nach der Entbromung mit Zinkstaub die bisher unbekannte Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure (VI) lieferte; sie zersetzt sich um 268°, zeigt eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ (in Chloroform) und besitzt im Ultraviolett die charakteristische Absorption der α , β -ungesättigten Ketone bei etwa 240 m μ . Da diese Säure dem Progesteron (III) sehr nahe steht, hat Hr. Dr. Hohlweg auf unsere Bitte ihre physiologische Aktivität im Test auf Corpus-luteum-Wirksamkeit geprüft. Wie nach den bisherigen Ergebnissen über die hohe Spezifität dieser Wirkung⁴⁾ erwartet wurde, zeigt die Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure (VI) selbst mit 25 mg im Clauberg-Test⁵⁾ keinerlei Effekt. 6 mg sind auch ohne Einfluß auf die Entwicklung des Kapaunen-Kammes⁶⁾. — Die Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure (VI) liefert bei der Hydrierung in ätherischer Lösung mit Palladium-Schwarz⁷⁾ neben 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure (VII) als Hauptprodukt die gesuchte 3-Oxo-bisnor-cholensäure (VIII), die bei 184° schmilzt und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +4.55^\circ$ (in Chloroform) zeigt.

Die 3-Oxo-bisnor-cholensäure (VIII) und die 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure (VII) verhalten sich gegenüber Brom genau so wie Pregnandion (I) und *allo*-Pregnandion (II): die *cis*-Säure (VIII) liefert bei der Behandlung mit 1 Mol Brom-Eisessig bevorzugt die 4-Brom-3-oxo-bisnor-cholensäure (X) vom Schmp. 221°, die beim Kochen mit Pyridin leicht Bromwasserstoff abspaltet und erwartungsgemäß die Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure (VI) zurückliefert. Die *trans*-(*allo*-)Säure (VII) verbraucht ebenfalls in glatter Reaktion 1 Mol Brom unter Bildung eines Monobrom-Substitutionsproduktes vom Schmp. 230°; in ihm kann das Bromatom nicht am C₄ haften, es ist schwer als Bromwasserstoff abspaltbar, und erst bei 5-stdg. Behandlung mit Kaliumacetat-Eisessig bei 175—185° bildet sich in kleiner Ausbeute eine von der Δ^4 -Säure (VI) verschiedene α , β -un-

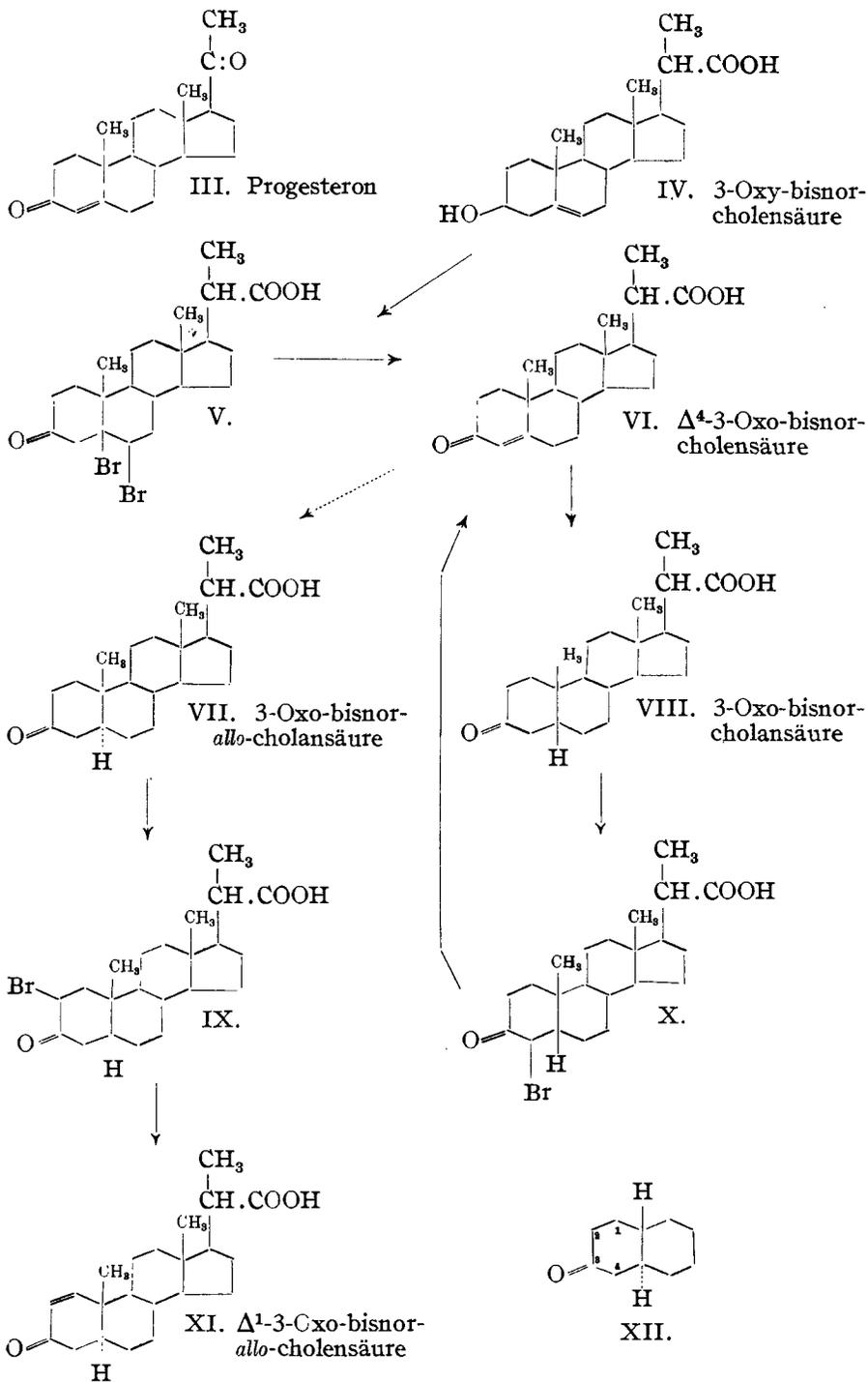


⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **227**, 93 [1934]; B. **67**, 1614, 2092 [1934], **68**, 1850 [1935].

⁵⁾ vergl. Ztschr. physiol. Chem. **227**, 87 [1934].

⁶⁾ zum Test: Butenandt u. Tscherning, Ztschr. physiol. Chem. **229**, 167 [1934].

⁷⁾ Methode nach H. Grasshof, Ztschr. physiol. Chem. **223**, 249 [1934].



gesättigte Keto-säure. Diese Reaktionsfolge kann nur so gedeutet werden, daß die *trans*-Säure (VII) bei der Bromierung die 2-Brom-3-oxo-bisnor-*allo*-cholansäure (IX) liefert⁸⁾, die durch Abspaltung von Bromwasserstoff in die Δ^1 -3-Oxo-bisnor-*allo*-cholensäure (XI) übergeht; diese ungesättigte Säure zersetzt sich bei 235° und zeigt im Ultraviolett das für α , β -ungesättigte Ketone charakteristische Absorptionsmaximum bei etwa 240 μ .

Die vorliegenden Versuche zeigen, daß das am Pregnandion (I) und *allo*-Pregnandion (II) beobachtete Verhalten bei der Bromierung offenbar von allgemeiner Bedeutung ist. In Übereinstimmung mit unseren Befunden stehen einige Angaben der Literatur; so nimmt das *trans*- β -Dekalon (XII) bei der Chlorierung das Halogenatom ebenfalls in 2- (nicht in 4-) Stellung auf⁹⁾, und in dem Monobromprodukt der Dehydro-cholsäure¹⁰⁾ dürfte die 4-Brom-dehydro-cholsäure vorliegen. Das unterschiedliche Verhalten der beiden stereomeren Reihen gegenüber der Bromierung findet eine gewisse Parallele in den Ergebnissen der oxydativen Ringsprengung: in der Koprosterin- (*cis*-)Reihe erfolgt die Sprengung des Ringes bevorzugt zwischen C₃ und C₄, während sie in der Dihydro-cholesterin- (*allo*-, *trans*-)Reihe zwischen C₂ und C₃ vor sich geht¹¹⁾.

Auf die Bromierung des Cholestanons und Koprostanons, die nach analogen Gesetzen verläuft, kommen wir in anderem Zusammenhang zurück.

Die Arbeit wurde durchgeführt mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft, 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.

Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure (VI).

5 g 3-Oxy-bisnor-cholensäure²⁾ wurden in 50 ccm Eisessig suspendiert und unter Rühren tropfenweise mit 25 ccm Brom-Eisessig (1 Mol. Brom, bezogen auf die Cholensäure) versetzt. Unter Verbrauch des Broms geht die Säure in Lösung. Die klare Lösung des Dibromids wurde mit einer 1.5 Atomen Sauerstoff pro Mol entsprechenden Menge Chromsäure in Eisessig versetzt und 16 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die Reaktions-Lösung mit Äther extrahiert; die äther-löslichen Anteile wurden in 100 ccm Eisessig aufgenommen, nach Zugabe von 5 g Zinkstaub 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, mit Wasser gefällt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung wurde der Rückstand aus Eisessig umkrystallisiert; die Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure bildet große

⁸⁾ Eine Bromierung am zur COOH-Gruppe α -ständigen C-Atom findet unter den Bedingungen der Reaktion nicht statt.

⁹⁾ E. Lehmann u. B. Krätschell, B. **67**, 1867 [1934]. — Die Bezifferung in XII haben wir dem Sterin-Skelett analog gewählt. In der Original-literatur ist die Oxogruppe als 2 bezeichnet, das Cl-Atom steht dann entsprechend am C₃.

¹⁰⁾ H. Wieland u. J. Noguchi, Ztschr. physiol. Chem. **194**, 248 [1931].

¹¹⁾ A. Windaus, Ztschr. physiol. Chem. **213**, 185 [1932]; H. Wieland u. Mitarb., Ztschr. physiol. Chem. **215**, 18 [1933].

Prismen, die bei 268° unt. Zers. schmelzen, eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ (in CHCl_3) und ein Absorptionsmaximum bei 240 $\text{m}\mu$ zeigen.

4.720 mg Sbst.: 13.140 mg CO_2 , 3.930 mg H_2O .
 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$. Ber. C 76.68, H 9.34.
 Gef. „ 75.93, „ 9.31.

3-Oxo-bisnor-cholansäure (VIII).

2 g Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure wurden in 250 ccm Äther suspendiert und in Gegenwart von Palladiumschwarz-Katalysator in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Innerhalb von 1 Stde. ging die Substanz unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff in Lösung. Das Reaktionsprodukt wurde aus Alkohol fraktioniert krystallisiert; als schwerer löslicher Anteil wurden 560 mg 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure²⁾ vom Schmp. 244° isoliert (Misch-Schmp. mit einer nach Fernholz²⁾ dargestellten Substanzprobe!). Die leichter lösliche Fraktion lieferte bei weiterer Reinigung durch Umlösen aus Alkohol 1.04 g 3-Oxo-bisnor-cholansäure vom Schmp. 184° und einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +4.55^\circ$ (in CHCl_3).

4.971 mg Sbst.: 13.810 mg CO_2 , 4.330 mg H_2O .
 $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Ber. C 76.23, H 9.91.
 Gef. „ 75.78, „ 9.75.

Bromierung der 3-Oxo-bisnor-cholansäure.

500 mg der Säure wurden in 10 ccm Eisessig gelöst, mit 10 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 0.75 ccm Brom-Eisessig (0.9 Mol Brom, bezogen auf die Cholansäure) versetzt. Es trat sogleich Entfärbung der Brom-Lösung ein. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gefällt, abfiltriert und aus Eisessig umkrystallisiert. 487 mg Roh-krystallisat wurden mehrfach umgelöst, bis 125 mg an reinster 4-Brom-3-oxo-bisnor-cholansäure vom Schmp. 221° (unkorr.) resultierten. In den Mutterlauge finden sich weitere Anteile, die nicht aufgearbeitet worden sind.

4.735 mg Sbst.: 10.780 mg CO_2 , 3.34 mg H_2O . — 3.927 mg Sbst.: 1.630 mg AgBr.
 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Br}$. Ber. C 62.09, H 7.82, Br 18.80.
 Gef. „ 62.09, „ 7.89, „ 17.67.

Abspaltung von Bromwasserstoff aus 4-Brom-3-oxo-bisnor-cholansäure: 110 mg der bromierten Säure wurden in 4 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und 13 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die mit Wasser verdünnte, angesäuerte Reaktionslösung wurde mit Äther ausgeschüttelt; die äther-löslichen Anteile wurden aus Eisessig umkrystallisiert: 38 mg Δ^4 -3-Oxo-bisnor-cholensäure vom Schmp. 268° (Mischprobe).

Bromierung der 3-Oxo-bisnor-*allo*-cholansäure.

460 mg der Säure wurden in 30 ccm Eisessig gelöst, mit 10 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig und 0.70 ccm Brom-Eisessig (0.9 Mol Brom, bezogen auf die *allo*-Cholansäure) versetzt. Die Aufarbeitung geschah wie oben und lieferte 270 mg 2-Brom-3-oxo-bisnor-*allo*-cholansäure, die aus Eisessig in Nadeln vom Schmp. 230° (unt. Zers.) krystallisierte.

4.310 mg Sbst.: 8.810 mg CO_2 , 2.56 mg H_2O .
 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Br}$. Ber. C 62.09, H 7.82.
 Gef. „ 61.51, „ 7.75.

Abspaltung von Bromwasserstoff aus 2-Brom-3-oxo-bisnor-*allo*-cholensäure: 200 mg der bromierten Säure wurden mit 7.5 ccm einer 21-proz. Kaliumacetat-Eisessig-Lösung 5 Stdn. auf 175—185° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die in wäßrigem Alkali löslichen Anteile des Äther-Extraktes wurden mit wenig Eisessig verrieben und 48 Stdn. sich selbst überlassen; es wurden 11 mg eines Krystallisates gewonnen, das aus Eisessig umgelöst wurde: Δ^1 -3-Oxo-bisnor-*allo*-cholensäure, Schmp. 235° (unt. Zers.), Absorptionsmaximum bei 240 μ .

3.497 mg Sbst.: 9.830 mg CO₂, 2.990 mg H₂O.

C₂₂H₃₂O₅. Ber. C 76.68, H 9.34.
Gef. „ 76.66, „ 9.56.

363. Adolf Butenandt und Günter Hanisch: Über die Umwandlung des Dehydro-androsterons in Δ^4 -Androsten-ol-(17)-on-(3) (Testosteron); ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin (Vorläuf. Mitteil.).

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

(Eingegangen am 24. August 1935.)

Vor 1 $\frac{1}{2}$ Jahren wurde im Männer-Harn neben Androsteron, C₁₉H₃₀O₂, ein zweiter männlicher Prägungsstoff entdeckt, das Dehydro-androsteron, C₁₉H₂₈O₂¹⁾. Durch analytische Untersuchungen und durch die Darstellung des Dehydro-androsterons aus Cholesterin konnte seine chemische Konstitution eindeutig im Sinne der Formel (I) als Δ^5 -3-Oxy-ätiocholenon-(17) erkannt werden²⁾. Da das Dehydro-androsteron (I) in seiner Konfiguration dem Cholesterin völlig entspricht, und da es in seinem Sättigungsgrad zwischen dem Follikel-Hormon (Östron) und dem Androsteron steht, wurde wiederholt auf seine Bedeutung für die Genese der Keimdrüsen-Hormone hingewiesen: wir betrachten das durch oxydativen Abbau der Seitenkette aus Cholesterin entstehende Dehydro-androsteron als Muttersubstanz sowohl für die „Östron-Gruppe“ (Follikel-Hormone) als auch für die „Androsteron-Gruppe“ (Testikel-Hormone)³⁾.

Um diese Hypothese experimentell zu prüfen, wurde u. a. das Dehydro-androsteron verschiedenartigen chemischen Abwandlungen unterworfen und die dadurch hervorgerufene Änderung der physiologischen Wirksamkeit studiert; im Laufe dieser Untersuchungen wurde bereits im April dieses Jahres, unabhängig von Ruzicka⁴⁾, in unserem Arbeitskreis durch vorsichtige Dehydrierung des Dehydro-androsterons das Androstendion (II), C₁₉H₂₆O₂, Schmp. 169° (unkorr.), $[\alpha]_D^{18} = +185^\circ$, hergestellt⁵⁾, das man vielleicht

¹⁾ Butenandt u. Dannenbaum, Ztschr. physiol. Chem. **229**, 192 [1934].

²⁾ Butenandt, Vortrag Berlin 16. Januar 1935, Dtsch. medizin. Wochschr. **1935**, 781, 823; Schoeller, Serini u. Gehrke, Naturwiss. **23**, 337 [1935]; Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 986 [1935]; Oppenauer, Nature **135**, 1039 [1935].

³⁾ Butenandt, Verhandl. Dtsch. Gesellsch. inner. Mediz., **46**, 291 [1934]; Wien. klin. Wochschr. **1934**, Nr. 29/30; Mitteil. Univers.-Bund., Göttingen, **15**, H. 2 [1934]; Dtsch. medizin. Wochschr. **1935**, 781.

⁴⁾ Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 986 [1935].

⁵⁾ Butenandt u. Kudzus, Ztschr. physiol. Chem. (im Druck).