

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:  $\Delta^1$ -3-Oxo-bisnor-*allo*-cholensäure, Schmp. 235° (unt. Zers.), Absorptionsmaximum bei 240  $\mu$ .

3.497 mg Sbst.: 9.830 mg CO<sub>2</sub>, 2.990 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>. 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 $\Delta^4$ -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, C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, ein zweiter männlicher Prägungsstoff entdeckt, das Dehydro-androsteron, C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub><sup>1)</sup>. Durch analytische Untersuchungen und durch die Darstellung des Dehydro-androsterons aus Cholesterin konnte seine chemische Konstitution eindeutig im Sinne der Formel (I) als  $\Delta^5$ -3-Oxy-ätiocholenon-(17) erkannt werden<sup>2)</sup>. 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)<sup>3)</sup>.

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 Ruzicka<sup>4)</sup>, in unserem Arbeitskreis durch vorsichtige Dehydrierung des Dehydro-androsterons das Androstendion (II), C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>, Schmp. 169° (unkorr.),  $[\alpha]_D^{18} = +185^\circ$ , hergestellt<sup>5)</sup>, das man vielleicht

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

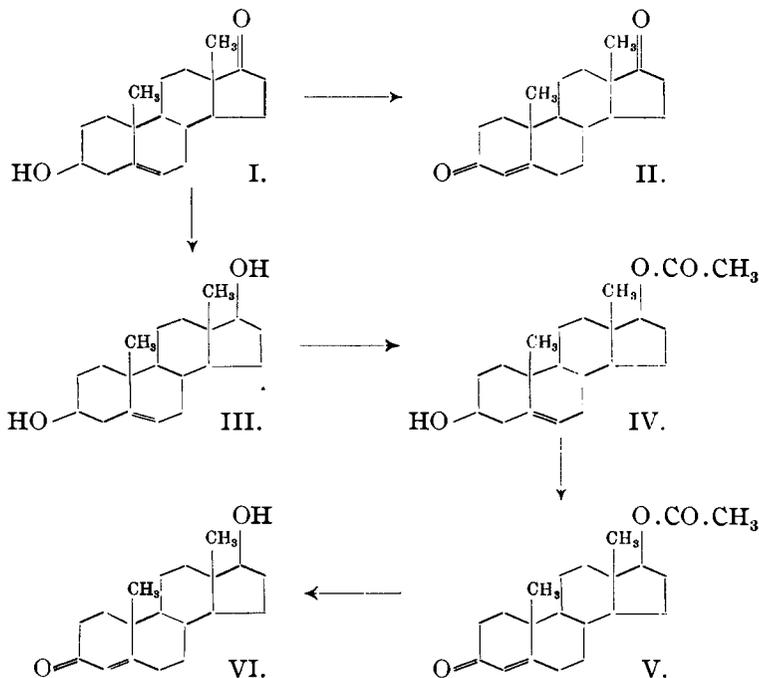
<sup>2)</sup> Butenandt, Vortrag Berlin 16. Januar 1935, Dtsch. medizin. Wochschr. **1935**, 781, 823; Schoeller, Serini u. Gehrke, Naturwiss. **23**, 337 [1935]; Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 986 [1935]; Oppenauer, Nature **135**, 1039 [1935].

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

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

<sup>5)</sup> Butenandt u. Kudzusz, Ztschr. physiol. Chem. (im Druck).

als erstes physiologisches Zwischenprodukt bei der Abwandlung des Dehydroandrosterons zu Östron und zu Androsteron ansehen darf. Darauf weist nicht nur seine Konstitution, sondern auch seine interessante physiologische Wirksamkeit<sup>6)</sup> hin: Androstendion ist ein männlicher Prägungstoff von hoher physiologischer Aktivität; es ist im Hahnenkamm-Test ebenso wirksam wie Androsteron, d. h. dreifach wirksamer als Dehydroandrosteron. Bemerkenswerterweise fanden wir, daß es in seiner Wirksamkeit auf die Vesiculardrüse der Nager (bei Verabreichung der gleichen Anzahl Kapaunen-Einheiten) alle bisher bekannten Vertreter der Androsteron-Gruppe übertrifft; dies ist von besonderer Bedeutung im Hinblick auf den wiederholt erhobenen Befund<sup>7)</sup>, daß ein Hoden-Extrakt stärker auf die Vesiculardrüse der Nager wirkt als reines Androsteron, wenn man von beiden die Aktivität der gleichen Anzahl Kapaunen-Einheiten vergleicht. Die nahe Beziehung des Androstendions zum Follikel-Hormon Östron, in das es durch Abspaltung von Methan übergehen würde, gibt sich ebenfalls im physiologischen Verhalten zu erkennen: Androstendion ist am kastrierten weiblichen Nagetier praktisch wirkungslos, an der infantilen weiblichen Maus oder Ratte vermag es hingegen eindeutig die Reaktion des Follikel-Hormons (Vaginalöffnung und Brunst) auszulösen. Dehydroandrosteron zeigt am infantilen weiblichen Nagetier ein ähnliches Verhalten, beide Stoffe werden wahrscheinlich im Sinne der früher entwickelten Anschauung<sup>3)</sup> im Ovarium in Östron übergeführt.



<sup>6)</sup> Über die Darstellung, physiologische Wirksamkeit und Bedeutung des Androstendions hat der eine von uns am 3. Juli 1935 vor der Hauptversammlung des Vereins Dtsch. Chemiker in Königsberg vorgetragen.

<sup>7)</sup> Dingemans, Freud, Laqueur, *Nature* **135**, 184 [1935].

Nachdem wir die Bedeutung des Androstendions als männlichen Prägungsstoff erkannt hatten, haben wir uns die Aufgabe gestellt, das  $\Delta^4$ -Androsten-ol-(17)-on-(3) (VI) zu bereiten, das sich vom Androstendion nur durch den Ersatz der Ketogruppe im Fünfring durch eine sekundäre Alkoholgruppe unterscheidet. Da bekanntlich<sup>8)</sup> durch die Reduktion der Carbonylgruppe am C<sub>17</sub> in der Reihe des Androsterons eine wesentliche Erhöhung der physiologischen Aktivität erzielt wird, war im Androstenolon (VI) ein Stoff mit äußerst hoher physiologischer Wirksamkeit zu erwarten.

Wir erreichten die Umwandlung des Dehydro-androsterons (I) in das  $\Delta^4$ -Androsten-ol-(17)-on-(3) (VI) auf folgendem Wege: Durch Reduktion des Dehydro-androsterons mit Natrium und Propylalkohol erhielten wir ein Androstendiol, C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, (III), vom Schmp. 177—178° (unkorr.) und einer optischen Drehung von  $[\alpha]_D^{18} = -55.5^\circ$ . Überraschenderweise zeigte dieses Diol im Hahnenkamm-Test eine äußerst geringe Aktivität; 1.2 mg riefen als Gesamtdosis noch kein einwandfreies Wachstum des Kammes hervor. Bei der Behandlung mit siedendem Essigsäure-anhydrid nimmt das Androstendiol (III) zwei Acetylgruppen auf, das sehr schön kristallisierende Diacetat zeigt einen Schmp. 158.5° (unkorr.) und eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{18} = -56.5^\circ$ . Durch partielle Verseifung vermochten wir das Diacetat in guter Ausbeute in das Androstendiol-monoacetat-(17) (IV) überzuführen, das in filzigen Nadeln vom Schmp. 146° (unkorr.) kristallisiert. Das Androstendiol-monoacetat (IV) wurde zum Schutz der Doppelbindung bromiert, mit kalter Chromsäure-Lösung dehydriert und nach beendeter Reaktion mit Zinkstaub oder Natriumjodid entbromt; es resultierte das Acetat des  $\Delta^4$ -Androsten-ol-(17)-on-(3) (V), das bei 138° (unkorr.) schmilzt, eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +87.5^\circ$  zeigt und nach der Verseifung das  $\Delta^4$ -Androstenol-(17)-on-(3), C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (VI), liefert. Dieses ungesättigte Oxy-keton kristallisiert in gefiederten Nadeln vom Schmp. 151° (unkorr.) und zeigt eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{18} = +104^\circ$ ; nach Behandlung mit Hydroxylamin liefert es ein Oxim vom Schmp. 215° (unkorr.). — Das Androstenolon ist erwartungsgemäß physiologisch sehr hoch wirksam; nach den bisherigen Versuchen liegt die Kapannen-Einheit bei 15—20  $\gamma$  (K.-E. des Androsterons = 150—200  $\gamma$ !), die quantitativen Auswertungen sind noch nicht abgeschlossen.

Wir glauben, daß unseren Befunden besondere Bedeutung zukommt im Hinblick auf eine sehr wichtige Arbeit von K. David, E. Dingemans, J. Freud und E. Laqueur<sup>9)</sup>, die einen dritten, natürlich vorkommenden, männlichen Prägungsstoff aus Stier-Hoden isoliert haben, der die beiden bisher bekannten in der physiologischen Wirksamkeit weit übertreffen soll. Die holländischen Autoren haben diesen Stoff Testosteron genannt und ihn durch seinen Schmp. 154—154.5° (korr.) und die optische Drehung  $[\alpha]_D = +109^\circ$  charakterisiert. Nähere Angaben finden sich bisher in der Literatur nicht; Hr. Laqueur hatte die große Freundlichkeit, dem einen von uns die inzwischen im Amsterdamer Laboratorium in der Charakterisierung des Testosterons erzielten Fortschritte persönlich mitzuteilen<sup>10)</sup>. Danach ist Testosteron mit Sicherheit ein Oxy-keton der Formel C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> oder C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>; es liefert ein Acetat vom Schmp. 140—141° (korr.), ein Oxim

<sup>8)</sup> Butenandt u. Tscherning, *Ztschr. physiol. Chem.* **234**, 224 [1935].

<sup>9)</sup> *Ztschr. physiol. Chem.* **233**, 281 [1935].

<sup>10)</sup> Sie werden in der *Acta brevia Neerl.* **4**, Heft 5/6 veröffentlicht werden.

vom Schmp. 221—222.5<sup>0</sup> (korr.) und weist im Ultraviolett eine für  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Ketone charakteristische Absorption auf. Durch milde Oxydation liefert Testosteron ein Diketon der möglichen Formel  $C_{19}H_{26}O_2$ , das mit Androstendion (II) identisch sein kann.

Aus diesen Angaben ist ersichtlich, daß das von uns aus Dehydroandrosteron dargestellte Androstenolon (VI) mit größter Wahrscheinlichkeit mit Testosteron identisch ist, umso mehr als im Amsterdamer Arbeitskreis auf Grund der analytischen Ergebnisse die gleiche Strukturformel für wahrscheinlich gehalten wird. Somit ist auf einem, ursprünglich aus anderer Zielsetzung in Angriff genommenen Arbeitsgang, von uns ein abschließender Beitrag zur Konstitution des Testosterons geliefert worden und ein einfacher Weg gezeigt, diesen Prägungsstoff aus Cholesterin (oder anderen Sterinen) künstlich darzustellen.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft, der Rockefeller-Foundation und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, für die Unterstützung unserer Arbeit.

### 364. Harry Raudnitz und Gertrud Perlmann: Über Santal, Pterocarpin und Homo-pterocarpin, die farblosen Begleiter des Santalins (II. Mitteil.).

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Deutsch. Universität Prag.]

(Eingegangen am 31. Juli 1935.)

Gelegentlich der Isolierung und Reindarstellung des Santalins, des roten Sandelholz-Farbstoffes<sup>1)</sup>, gelang uns auch die Abtrennung seiner ätherlöslichen, farblosen Begleiter, die bereits früher Gegenstand zahlreicher Untersuchungen waren. So berichtet Weidel<sup>2)</sup> zum erstenmal über eine in irisierenden Blättchen krystallisierende Substanz, die er durch Extraktion von Sandelholz mit verd. Alkali erhielt und Santal nannte. Auf Grund der Elementaranalyse seiner Verbindung, die nach dem Trocknen glanzlos wurde und einen Stich ins Schwefelgelbe hatte, gelangte er zur Formel  $C_8H_6O_3 + \frac{1}{2}H_2O$ . Spätere Versuche von O'Neill und Perkin<sup>3)</sup>, diese Substanz nach der Methode von Weidel aus Sandelholz zu isolieren, schlugen fehl, hingegen gelang es diesen Autoren, Santal vom Schmp. 222—223<sup>0</sup>, dem sie die Formel  $C_{16}H_{12}O_8 = C_{15}H_9O_5 \cdot OCH_3$  erteilten, aus Barholz zu gewinnen. Während Santal der Aufmerksamkeit späterer Bearbeiter entgangen zu sein scheint, konnten in der Folgezeit zwei weitere farblose Substanzen aus Sandelholz isoliert werden.

Cazeneuve<sup>4)</sup> erhielt aus dem mit gelöschtem Kalk vermengten Holz durch Extraktion mit alkohol-haltigem Äther eine von Santal verschiedene, in seidenglänzenden Nadeln krystallisierende Substanz, die er Pterocarpin nannte und der er die Formel  $C_{12}H_{10}O_3$  erteilte. In einer weiteren Untersuchung, die er gemeinsam mit Hugouneq<sup>5)</sup> ausführte, ergab sich, daß diese Verbindung nicht einheitlich war, sondern auf Grund der verschiedenen

<sup>1)</sup> B. 67, 1036 [1934].

<sup>2)</sup> Ztschr. Chem. 6, 83 [1870]; C. 1870, 59.

<sup>3)</sup> Journ. chem. Soc. London 118, 125 [1918].

<sup>4)</sup> Bull. Soc. chim. France [2] 23, 97; B. 7, 1798 [1874].

<sup>5)</sup> Ann. Chim. Phys. 6, 17, 124 [1889]; Compt. rend. Acad. Sciences 104, 1722 [1887], 107, 737 [1888]; Bull. Soc. chim. France [2] 48, 86 [1887].