

494. Adolf Butenandt und Günther Hanisch: Über Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3), ein Isomeres des Testosterons.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr u. d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 17. November 1936.)

Es wurde kürzlich eine Methode ermittelt, nach der man $\Delta^{5,6}$ -ungesättigte Ketone der Sterinreihe vom Typus I darstellen kann¹⁾. Sie besteht in einer Entbromung von 5.6-Dibrom-ketonen der Formel II mit Zinkstaub in völlig neutralem Medium. Nach dieser Methode wurden u. a. das Δ^5 -Cholestenon (Ia), Δ^5 -Androstendion (Ib) und das mit Progesteron isomere Δ^5 -Pregnen-dion²⁾ (Ic) hergestellt und einer physiologischen Prüfung unterzogen.

Wir haben uns bemüht, auch das Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3) der Formel III darzustellen, dem als Isomeren des Hoden-Inkretes Testosteron (IV) im Rahmen unserer Spezifitätsuntersuchungen besonderes Interesse zukommt. Zu diesem Zwecke haben wir in Abänderung unserer Testosteron-Synthese³⁾ das früher von uns beschriebene Δ^5 -Androsten-diol-(3.17)-monoacetat-(17) (V) bromiert, vorsichtig mit Chromsäure zum Dibromketon VI oxydiert und dieses in methylalkoholischer Lösung mit Zinkstaub zum Sieden erhitzt. Auf diese Weise erhielten wir das Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3) (III) in Gestalt seines Acetates, das nach Sinterung um 130° bei 147° (unkorr.) schmilzt und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -30.5° (in Alkohol) besitzt. Erwartungsgemäß zeigt das neue Acetat keine Absorption im Ultraviolett; unter der Einwirkung von Mineralsäure lagert es sich in Analogie zu den übrigen Δ^5 -ungesättigten Ketonen spielend leicht in das α , β -ungesättigte Testosteron-acetat vom Schmp. 138° um.

Leider haben wir uns vergeblich bemüht, das freie Δ^5 -Androstenolon selbst zu erhalten. Sein Acetat läßt sich wegen der außerordentlich großen Tendenz zur Verlagerung der Doppelbindung nach Δ^4 nicht in den freien Alkohol überführen. Aber auch die Versuche, das Oxo-dibrom-acetat VI vor der Entbromung zu verseifen oder umzuestern, um über das gebromte Oxyketon VII zum Δ^5 -Androstenolon zu gelangen, sind trotz mannigfacher Variation der Versuchsbedingungen fehlgeschlagen.

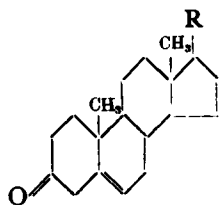
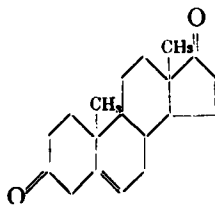
Da aus den bisher vorliegenden Erfahrungen in der Physiologie der Androsterongruppe hervorgeht, daß die Acetate qualitativ gleichartige Wirkungen entfalten wie die Oxyketone, haben wir uns mit der physiologischen Auswertung des Δ^5 -Androstenolon-acetates begnügt. Die Prüfung im Hahnenkamm-Test hat ergeben, daß die KE nach der Methode von Butenandt und Tscherning⁴⁾ bei etwa 125 γ liegt, d. h. diese Dosis bewirkt nach 2-maliger Injektion ein Wachstum des Kapaunenkammes um etwa 20% in der Fläche. Die Einheit des Testosteron-acetates liegt nach gleicher Technik bei etwa 50 γ , so daß durch die Verlagerung der Doppelbindung von Δ^5 nach Δ^4 eine Erhöhung der physiologischen Wirkung im Hahnenkamm-Test um das $2^{1/2}$ -fache erfolgt.

1) Butenandt u. Schmidt-Thomé, B. **69**, 882 [1936].

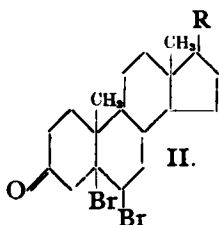
2) Westphal u. Schmidt-Thomé, B. **69**, 889 [1936].

3) Butenandt u. Hanisch, B. **68**, 1859 [1935]; Ztschr. physiol. Chem. **287**, 89 [1935].

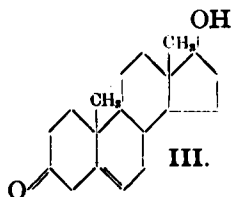
4) Ztschr. physiol. Chem. **229**, 167 [1934].

I a. R = C₆H₁₇I c. R = -CO.CH₃

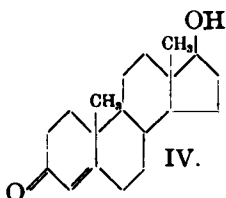
I b.



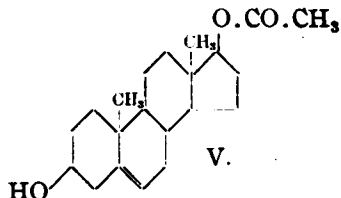
II.



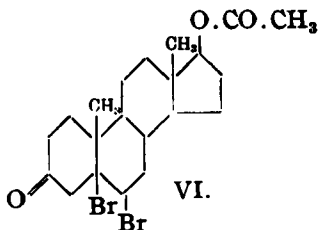
III.



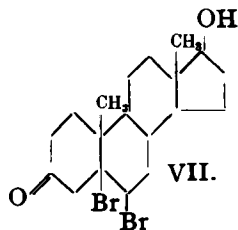
IV.



V.



VI.



VII.

An der Vesikulardrüse der infantilen Ratte erweist sich das Δ^5 -Androstenolon-acetat ebenfalls als hoch wirksam. Die Einheit liegt bei etwa 50 γ , d. h., daß eine tägliche Dosis von 50 γ über 8 Tage die Vesikulardrüse der infantilen Ratten zur vollständigen Ausbildung und Sekretionsbereitschaft bringt.⁵⁾ Testosteron-acetat vermag denselben Effekt mit 25 γ , Testosteron mit 100 γ als Injektionsdosis auszulösen. Die Verlagerung der Doppelbindung von Δ^5 nach Δ^4 bewirkt demnach im Vesikulardrüsen-Test eine Erhöhung der physiologischen Wirksamkeit um das Doppelte.

⁵⁾ Definition und Technik s. Ztschr. physiol. Chem. **237**, 87 [1935].

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Δ^5 -Androstenol-(17)-on-(3)-acetates.

250 mg Androstendiol-(3.17)-monoacetat-(17) wurden in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 120.4 mg Brom in 15 ccm Eisessig und 94 mg Chromsäure in 25 ccm Eisessig versetzt und 15 Stdn. sich selbst überlassen. Danach wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit 1-n. Natronlauge, verd. Salzsäure und Wasser über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ihr Rückstand wurde in 20 ccm Methylalkohol mit 500 mg Zinkstaub 45 Min. zum Sieden erwärmt. Vom Zink wurde dann abfiltriert, das Filtrat zur Hälfte eingengt und durch Anspritzen mit warmem Wasser zur Krystallisation gebracht. Nach mehrmaligem Umlösen aus verd. Aceton wurde das Δ^5 -Androstenolonacetat in glänzenden Plättchen vom Schmp. 147° (unkorr.) erhalten, die von 130° an sinterten. Ausbeute 100 mg. Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$: -30.5° (in Alkohol).

3.290 mg Sbst.: 9.205 mg CO₂, 2.650 mg H₂O.

C₂₁H₃₀O₃. Ber. C 76.31, H 9.16. Gef. C 76.30, H 9.01.

Die beim Umkrystallisieren des Δ^5 -Androstenolonacetates erhaltenen Mutterlauge (verd. Alkohol und verd. Aceton) wurden vereinigt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde im Hochvak. sublimiert. Bei 130° und 0.001 mm sublimierte ein hellgelbes Öl, aus dem nach mehrmaligem Umlösen aus verd. Aceton ein Stoff in gefiederten Nadeln erhalten wurde, die konstant im Temperaturbereich von 165—170° zu sintern begannen und bei 180° schmolzen. Ausbeute 15 mg.

3.780 mg Sbst.: 10.200 mg CO₂, 2.870 mg H₂O.

C₂₂H₃₀O₄. Ber. C 73.69, H 8.44. Gef. C 73.59, H 8.49.

Es handelt sich vielleicht um einen Methyläther.

Umlagerung des Δ^5 -Androstenolonacetates in Testosteronacetat.

10 mg Δ^5 -Androstenolonacetat wurden in 2 ccm Methanol gelöst, mit 2 Tropfen 5-n. Salzsäure versetzt und mit warmem Wasser angespritzt. Es krystallisierten lange Nadeln vom Schmp. 138°. Eine Mischprobe mit Testosteronacetat gab keine Depression.

Die physiologischen Versuche sind von Frl. D. von Dresler und Frl. U. Meinerts in der Biochem. Abteil., Danzig-Langfuhr, durchgeführt. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G. danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten.