

93. L. Mamoli und A. Vercellone: Biochemische Umwandlung von Δ^4 -Androstendion in Δ^4 -Testosteron. Ein Beitrag zur Genese des Keimdrüsenhormons. Vorläufige Mitteilung.

[Aus d. Istituto Sieroterapico Milanese u. d. Istituto di Perfezionamento in Chimica Industriale „Giuliana Ronzoni“, Milano.]

(Eingegangen am 11. Februar 1937.)

Durch die Isolierung der Keimdrüsenhormone in reinem Zustand, durch die Aufklärung ihres chemischen Aufbaus und ihre künstliche Darstellung aus den Sterinen lernte man die engen konstitutionellen Beziehungen dieser Hormone untereinander und zu den Sterinen kennen. Um diese Probleme haben sich die Arbeitskreise Allen, Butenandt, Doisy, Girard, Laqueur, Ruzicka, Slotta usw. besonders verdient gemacht¹⁾.

Es wurden Formelreihen ausgearbeitet, welche die Genese der Keimdrüsenhormone aus Sterinen und die Umwandlung der verschiedenen Hormone ineinander möglich erscheinen lassen²⁾. Wie und unter welchen Bedingungen derartige Vorgänge im Organismus stattfinden, ist unbekannt; viele Forscher waren von Anfang an der Ansicht, daß die Umwandlungen mittels biologischer Katalysatoren erfolgen müßten.

L. Mamoli und A. Vercellone³⁾ konnten als erste in vitro auf biochemischem Wege einen derartigen Übergang verwirklichen und haben somit den ersten experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese erbracht. Es gelang ihnen, Δ^5 -Dehydro-androsteron (I) zu Δ^5 -Androstendiol (II) unter Verwendung von gärender Hefe (Mailand, flockige Fermente) nach der von Neuberg und seiner Schule⁴⁾ ausgearbeiteten Methode zu reduzieren.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen bemerkte der eine von uns (A. Vercellone), daß das Cholestanon unter den Bedingungen, unter welchen die Reduktion des Δ^5 -Dehydro-androsterons stattfand, nicht reduziert wurde. Diese überraschende Tatsache veranlaßte uns zu der Annahme, daß die gärende Hefe, wenigstens unter den genannten Bedingungen, nicht imstande ist, in C3 befindlichen Carbonyl-Sauerstoff zu reduzieren, sondern nur an C17 befindlichen reduziert⁵⁾.

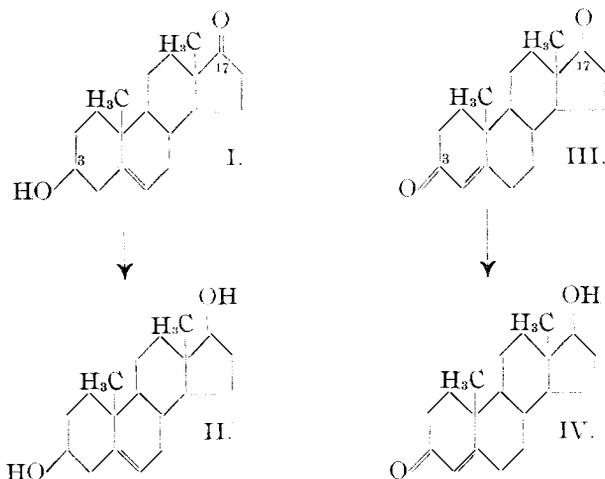
Wir glaubten daher, daß es möglich sein müßte, in einer einzigen Stufe auf biochemischem Wege jene Umwandlung des Δ^4 -Androstendions (III) in das von Laqueur isolierte Testikelhormon, das Δ^4 -Testosteron (IV), vor-

¹⁾ s. hauptsächlich die Arbeiten Butenandts und seiner Schule. Zusammenfassung bei Lettré u. Inhoffen: „Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe“, S. 233—275. Verlag Encke, Stuttgart 1936.

²⁾ A. Butenandt, Mitteil. d. Universitätsbundes Göttingen **15**, 2 [1934]; Dtsch. med. Wchschr. **20—21**, 781 [1935]; Naturwiss. **24—34**, 529 [1936]; A. Butenandt u. H. Kudzus, Ztschr. physiol. Chem. **237**, 75 [1935]; Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 986 [1935]; U. Westphal, Mschr. Geburtsh. **98**, 315 [1935]; K. Tscherning, Angew. Chem. **49**, II [1936]; Dannenbaum, Erg. Physiol., biol. Chem. u. exp. Pharmak. **38**, 796 [1936]. ³⁾ Ztschr. physiol. Chem. **245**, 93 [1937].

⁴⁾ Literatur bei C. Neuberg u. G. Gorr, „Phytochemische Reduktion“ in Oppenheimer-Pincussen, Methodik der Fermente, S. 1212 [1929].

⁵⁾ A. Ruzicka u. Goldberg (Helv. chim. Acta **19**, 1409 [1936]) haben Δ^5 -Androstendion mit Raney-Nickel katalytisch hydriert, indem sie die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff unterbrochen haben; dabei wurde der Carbonyl-Sauerstoff an C3 reduziert.



zunehmen, die auf rein chemischem Wege nur durch eine Reihe von Reaktionen möglich ist. Das Ergebnis entsprach unseren Erwartungen.

Wir ließen zu einer mit Hefe in Gärung versetzten Zuckerlösung das in Alkohol gelöste Δ^4 -Androstendion zutropfen. Der Rückstand des ätherischen Extraktes wurde bei 0,001 mm fraktioniert destilliert. Der zwischen 130—170° (Luftbad) übergegangene Teil lieferte nach mehrmaligem Umkrystallisieren mit guter Ausbeute eine Substanz vom konstanten Schmelzp. 150—151° (unkorr.). Die Mischprobe mit auf rein chemischem Wege erhaltenem⁶⁾ Δ^4 -Testosteron ergab keine Depression. Das Acetyl-Derivat schmolz bei 137—138° (unkorr.) und ergab mit Acetyl-testosteron keine Erniedrigung.

Butenandt⁷⁾ hatte angenommen, daß das Δ^4 -Testosteron im Organismus durch direkte Hydrierung des Δ^4 -Androstendions entsteht. Vorliegende Arbeit stützt diese Hypothese und zeigt gleichzeitig eine neue Methode zur künstlichen Darstellung des wirksamsten der bisher bekannten männlichen Sexualhormone.

Wir danken Hrn. Dr. Ercoli für die freundliche Überlassung von Δ^4 -Androstendion sowie Fr. Dr. Mazza von der „Distillerie Italiana“ für die gütige Überlassung der Hefe.

⁶⁾ Butenandt u. Hanisch, B. **68**, 1859 u. Ztschr. physiol. Chem. **237**, 89 [1935]. Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 1264 [1935].

⁷⁾ A. Butenandt, Naturwiss. **24**, 529 [1936].