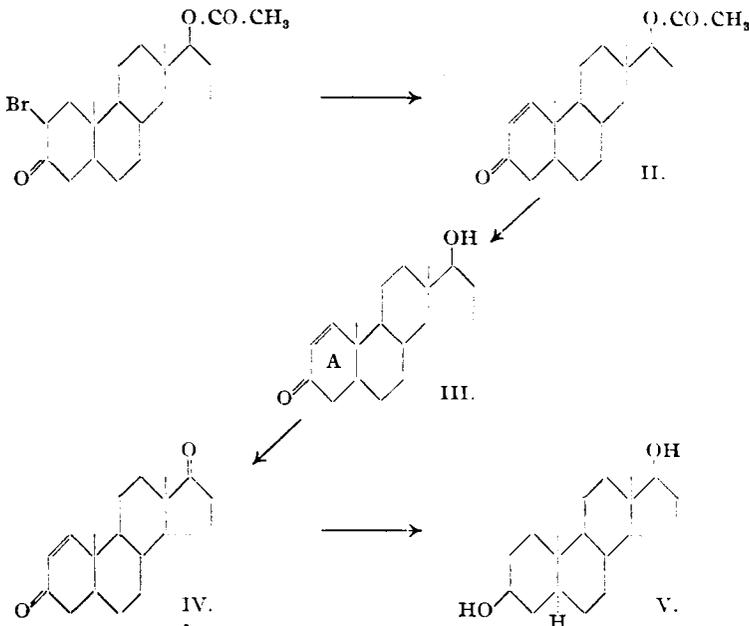


### 38. Adolf Butenandt und Heinz Dannenberg: Über das wahre $\Delta^1$ -Androsten-ol-(17)-on-(3), ein Isomeres des Testosterons.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]  
(Eingegangen am 17. Februar 1940.)

Vor  $1\frac{1}{2}$  Jahren haben wir über ein „ $\Delta^1$ -Androsten-ol-(17)-on-(3)“ berichtet<sup>1)</sup>, dem nach unseren damaligen Kenntnissen die Konstitution III zuerteilt wurde. Inzwischen haben wir zeigen können, daß bei der Behandlung von 2-Brom-ketonen der Steroide vom allgemeinen Typus I mit Kaliumacetat in Eisessig unter Abspaltung von Bromwasserstoff eine in ihrem Wesen noch nicht geklärte Umlagerung im Molekül eintritt<sup>2)</sup>; für die durch diese Reaktion entstehenden Stoffe wurde die Bezeichnung „hetero- $\Delta^1$ “-Verbindungen vorgeschlagen<sup>2)</sup>. Auch das oben erwähnte „ $\Delta^1$ -Androstenolon“ vom Schmp. 158—159° ist ein Vertreter der hetero-Reihe, da zu seiner Darstellung eine Abspaltung von Bromwasserstoff aus 2-Brom-androstandion-(3.17) bzw. 2-Brom-androstan-ol-(17)-on-(3) vorgenommen wurde.



Die Abspaltung von Bromwasserstoff aus den Verbindungen des Typus I erfolgt ohne Umlagerung, wenn man sie mit Collidin zum Sieden erhitzt<sup>2)</sup>. Unter Verwendung dieser Methodik haben wir jetzt auch das wahre  $\Delta^1$ -Androsten-ol-(17)-on-(3) (III) darstellen können, das sich vom männlichen Keimdrüsenhormon Testosteron nur in der Lage der Doppelbindung im Ring A unterscheidet. Als Ausgangsmaterial diente das früher beschriebene 2-Brom-androstan-ol-(17)-on-(3)-acetat<sup>1)</sup> (I) vom Schmp. 177—178°. Erhitzt man dieses 1 Stde. mit Collidin, so entsteht in einer Ausbeute von 64% das  $\Delta^1$ -Androsten-ol-(17)-on-(3)-acetat (II) vom Schmp. 122°, das durch

<sup>1)</sup> A. Butenandt u. H. Dannenberg, B. **71**, 1681 [1938].

<sup>2)</sup> A. Butenandt, L. Mamoli, H. Dannenberg, L. W. Masch u. J. Paland, B. **72**, 1617 [1939].

die Bereitung seines Oxims näher gekennzeichnet wurde. Das Acetat läßt sich durch Erhitzen mit methylalkohol. Kalilauge verseifen und in das freie  $\Delta^1$ -Androsten-ol-(17)-on-(3) (III) überführen, das bei 150° schmilzt, in Äthanol eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{25} : + 53.5^\circ$  zeigt und durch eine für  $\Delta^1$ -ungesättigte Steroidketone charakteristische<sup>3)</sup> Absorption im Ultraviolett ausgezeichnet ist, ( $\lambda$  max.  $\leq 230 \mu$ ,  $\epsilon = 10000$ , in Äthanol). Seine Konstitution wurde dadurch bewiesen, daß es durch vorsichtige Dehydrierung in  $\Delta^1$ -Androsten-dion-(3.17)<sup>2)</sup> (IV) und durch anschließende Reduktion mit Natrium und Isopropylalkohol in Iso-androstandiol-(3.17) (V)<sup>4)</sup> übergeführt wurde.

Die physiologische Auswertung des neuen Isomeren III des Testosterons hat ergeben, daß in ihm ein Stoff mit hoher androgener Wirksamkeit vorliegt. Im Fußgänger-Test<sup>5)</sup> am Kapaun genügen  $5 \times 0.5 \gamma$ , um ein Kammwachstum von 30% in der Fläche hervorzurufen. Nach der Auswertungstechnik von Butenandt und Tscherning<sup>6)</sup> bewirkt die Injektion von  $2 \times 300 \gamma$  ein Flächenwachstum des Kapaunenkammes um etwa 20%. Mit  $8 \times 250 \gamma$  wird die Vesikulardrüse infantiler Rattenmännchen zur Sekretionsbereitschaft aufgebaut. Diese Zahlen zeigen, daß das  $\Delta^1$ -Androstenolon nach der Auswertung im Fußgänger-Test zu den bisher höchstwirksamen Verbindungen der Androsteronreihe gehört. In den übrigen Testen wird es jedoch von dem Hodenhormon Testosteron in der Wirksamkeit weit übertroffen. Somit bestätigt die Auswertung des  $\Delta^1$ -Androstenolons die an dem zugehörigen Diketon Androstendion (IV) gesammelten Erfahrungen<sup>2)</sup>, das am Hahnenkamm in gleicher Größenordnung wirksam ist, die Sekretionsbereitschaft der Vesikulardrüse infantiler Ratten aber erst mit  $8 \times 500 \gamma$  herbeiführt.

Von besonderem Interesse war die Auswertung des  $\Delta^1$ -Androstenolons im Allen-Doisy-Test an der kastrierten weiblichen Maus. Hier erwies es sich mit  $4 \times 500 \gamma$  ohne Wirksamkeit. Damit ist erneut gezeigt, daß die früher den  $\Delta^1$ -ungesättigten Verbindungen der Androstanreihe zugeschriebene hohe oestrogene Wirksamkeit auf die mit ihnen isomeren „hetero- $\Delta^1$ “-Verbindungen beschränkt ist.

Die physiologischen Auswertungen wurden von Frl. U. Meinerts durchgeführt. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering A.-G., Berlin, danken wir für ihre Unterstützung.

### Beschreibung der Versuche.

#### $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat.

813 mg 2-Brom-androstanol-(17)-on-(3)-acetat (Schmp. 177—178°) wurden in 4 ccm Collidin 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung in 70 ccm 2-n.Salzsäure gegossen und mehrfach ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit n-Salzsäure durchgeschüttelt, dann mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Der dunkelgelb gefärbte, ölige Ätherrückstand wurde in Hexan aufgenommen und über Aluminiumoxyd

<sup>3)</sup> H. Dannenberg, Über die Ultraviolettabsorption der Steroide, Abh. d. Preuß. Akad. d. Wiss. (im Druck).

<sup>4)</sup> A. Butenandt, K. Tscherning u. G. Hanisch, B. 68, 2097 [1935].

<sup>5)</sup> H. E. Voss, Klin. Wschr. 16, 769 [1937].

<sup>6)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 229, 167 [1934].

(standardisiert nach Brockmann) chromatographiert. Im Hexanfiltrat und beim Eluieren mit Benzol wurde als Rückstand farbloses  $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat erhalten, das nach Umlösen aus verd. Aceton einen Schmp. von 117—118° zeigte. Ausb. 419.5 mg (64.0% d. Th.).

Zur vollkommenen Reinigung sublimiert man bei 220° im Wasserstrahlvakuum und krystallisiert aus verd. Aceton um. Man erhält dann  $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat vom Schmp. 122°.  $[\alpha]_D^{25}$ : + 47.2° (in Äthanol).

3.384 mg Sbst.: 9.420 mg CO<sub>2</sub>, 2.820 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 76.31, H 9.16. Gef. C 75.97, H 9.32.

$\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat-oxim: 30.8 mg  $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat wurden mit Hydroxylaminacetat (dargestellt aus 63 mg Hydroxylaminhydrochlorid + 92 mg Natriumacetat) 2 Stdn. in Äthanol auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Das Oxim wurde aus der Reaktionslösung mit Wasser gefällt und aus verd. Äthanol umgelöst; es krystallisiert mit 1 Mol. Krystallwasser, sintert bei 98° und schmilzt bei 112° unter Zersetzung.

4.194 mg Sbst.: 10.680 mg CO<sub>2</sub>, 3.430 mg H<sub>2</sub>O. — 3.921 mg Sbst.: 0.136 ccm N<sub>2</sub> (25°, 763 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>O. Ber. C 69.37, H 9.15, N 3.85. Gef. C 69.48, H 9.15, N 3.99.

### $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3).

58.5 mg  $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3)-acetat (Schmp. 122°) wurden zur Verseifung in 20 ccm 0.5-n.methylalkohol. Kalilauge 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die mit Wasser verd. Reaktionslösung wurde neutralisiert und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde aus Aceton-Hexan und verd. Aceton umgelöst. Es wurden 28.6 mg  $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3) in Blättchen vom Schmp. 150° (56.2% d. Th.) erhalten.  $[\alpha]_D^{18}$ : + 53.3° (in Äthanol). Absorptionsspektrum:  $\lambda$  max.  $\leq$  230 m $\mu$  (in Äthanol),  $\epsilon = 10000$ .

3.013 mg Sbst.: 8.555 mg CO<sub>2</sub>, 2.660 mg H<sub>2</sub>O, 0.005 mg Rest.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.11, H 9.79. Gef. C 78.50, H 9.89.

### Oxydation zum $\Delta^1$ -Androstendion-(3.17)<sup>2</sup>.

30 mg  $\Delta^1$ -Androstenol-(17)-on-(3) wurden in 5 ccm Eisessig mit 10.4 mg Chromsäure 90 Min. bei Zimmertemperatur oxydiert. Dann wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Neutralanteile ergaben nach Umlösen aus Hexan und verd. Aceton 8.1 mg  $\Delta^1$ -Androstendion-(3.17) vom Schmp. 138—139° und der Drehung  $[\alpha]_D^{18} = +144.0^\circ$  (in Äthanol). (Mischschmelzpunktversuch!)

Reduktion von  $\Delta^1$ -Androstendion-(3.17) mit Natrium und Isopropylalkohol.

128 mg  $\Delta^1$ -Androstendion-(3.17) wurden in 30 ccm Isopropylalkohol gelöst, dann wurde unter Sieden Natrium in kleinen Stückchen eingetragen, bis sich das Metall nicht mehr löste. Die Reaktionslösung wurde heiß in Wasser gegossen, mit Salzsäure neutralisiert und ausgeäthert. Der Ätherrückstand ergab nach Umlösen aus Aceton 70.0 mg Iso-androstandiol-(3.17)<sup>4</sup> vom Schmp. 163—164°. (Mischschmelzpunkt!)

Diacetat: 21.2 mg Iso-androstandiol-(3.17) wurden in 2 ccm Pyridin und 0.5 ccm Essigsäureanhydrid 24 Stdn. sich selbst überlassen, dann wurde in n-Salzsäure gegossen und ausgeäthert. Nach Umlösen aus verd. Aceton und verd. Äthanol wurden 9.2 mg Iso-androstandiol-(3.17)-diacetat vom Schmp. 122° erhalten.

2.768 mg Sbst.: 7.470 mg CO<sub>2</sub>, 2.420 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 73.35, H 9.64. Gef. C 73.73, H 9.80.