

Zusammenhänge in der Reihe der Sexualhormone

von L. Ruzicka.

(25. VII. 36.)

Man betrachtet es wohl als eine Selbstverständlichkeit, dass die Vitamine und Hormone bei beiden Geschlechtern identisch sind und gleichartige Wirkungen ausüben, mit Ausnahme der Sexualhormone, die differenziert sein sollten. Es war daher eines der überraschendsten Ergebnisse der biochemischen Forschung, dass es nicht nur geschlechts-spezifische, sondern auch geschlechts-unspezifische Sexualhormone gibt. Diese Begriffe sind aber keineswegs eindeutig; denn die Spezifität wird sowohl durch das Vorkommen im Organismus wie auch die Art der physiologischen Wirkung bedingt, und der Chemiker wird ausserdem nach der Spezifität der chemischen Konstitution der Hormone fragen. Nach allen bisherigen Kenntnissen wird man als geschlechtsspezifische Sexualhormone diejenigen bezeichnen, welche die Entwicklung des Organismus in einer geschlechtlichen Richtung bedingen. Diese Definition lässt es offen, ob die sogenannten geschlechts-spezifischen Hormone nicht auch gewisse physiologische Eigenschaften des andersgeschlechtlichen Hormons aufweisen könnten, oder aber, ob sie nicht auch im andersgeschlechtlichen Organismus vorkommen. Wir werden sehen, dass diese Unklarheiten der Definition nicht zufällige sind, sondern der wirklichen Sachlage entsprechen, und dass sie sich auch auf die Chemie der Sexualhormone ausdehnen.

Untersuchungen der letzten Jahre auf dem Gebiete der geschlechtsspezifischen Sexualhormone lieferten bemerkenswerte Beiträge zur Kenntnis der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung. Die Entwicklung in dieser Richtung setzte ein bei den weiblichen Sexualhormonen und dehnte sich bald auf das Gebiet der männlichen Hormone aus, wo die Ernte besonders reichhaltig ausfiel, nachdem es gelang, gerade die letztere Gruppe der Sexualhormone durch eine grössere Anzahl synthetischer Verbindungen zu bereichern. Man kam so schliesslich zum unerwarteten Ergebnis, dass es keine scharfen chemischen Grenzen gibt zwischen Verbindungen von männlicher und weiblicher Hormonwirkung. Diese Tatsache wirkt weniger überraschend, wenn man bedenkt, dass auch das natürliche Vorkommen der in ihrer Wirkung geschlechtsspezifischen Hormone nicht auf das betreffende Geschlecht beschränkt ist. Die Biologen haben übrigens schon lange

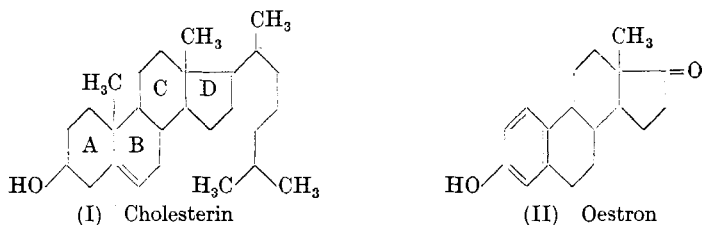
festgestellt, dass die geschlechtliche Entwicklung der Organismen keine ganz einseitige Bahnen verfolgt, trotz sehr weitgehender Spezialisierung der Organe in einer Richtung.

Das Fehlen einer scharfen biologischen und chemischen Grenze auf dem Gesamtgebiete der Sexualhormone wird weiter unterstrichen durch die besondere Wirkungsweise der sogenannten geschlechtsunspezifischen Hormone, die in der Hypophyse ihren Ursprung haben, durch die Blutbahn in die Geschlechtsdrüsen gelangen und dort die Erzeugung der geschlechtsspezifischen Hormone veranlassen. Diese gewissermassen übergeordneten Sexualhormone des Hypophysenvorderlappens erwiesen sich bisher einer chemischen Bearbeitung im Sinne einer Konstitutionsaufklärung als nicht zugänglich, sind aber vermutlich weder in ihrem chemischen Bau noch in ihrem Vorkommen deutlich geschlechtsspezifisch, wohl aber in ihrer Wirkung auf die Geschlechtsdrüsen, indem sie in jedem Geschlecht für die Bildung der charakteristischen Hormone verantwortlich sind.

Die nicht immer scharfen physiologischen Grenzen zwischen den einzelnen Gruppen der geschlechtsspezifischen Hormone kann man betrachten als die Folge von deren überaus engen chemischen Verwandtschaft: erweisen sie sich doch alle als verhältnismässig einfache Umwandlungsprodukte des Cholesterins. Infolge dessen bestehen auch enge Zusammenhänge in der Entwicklung der Chemie der verschiedenen Sexualhormone. Dass diese Entwicklung trotz der geringen für die chemische Untersuchung zur Verfügung stehenden Substanzmengen einen so überaus raschen Verlauf nahm, war in erster Linie einem glücklichen Zufalle zu verdanken. Die Sexualhormone wurden nämlich gerade in einem Momente chemisch reif, als die langjährigen Arbeiten zur Aufklärung der Konstitution des Cholesterins und der Gallensäuren einen so überraschenden Abschluss fanden. Die Sexualhormone waren nicht die einzigen Nutzniesser der plötzlich geklärten Cholesterinchemie; auch die Untersuchungen des Vitamins D und der Aglucone der herzwirksamen Glucoside wurden dadurch stark gefördert.

Nachdem die Arbeiten von *Windaus* auf dem Cholesterin- und die von *Wieland* auf dem Gallensäuregebiete zur Erkenntnis der Identität des tetracyclischen Ringsystems dieser Verbindungen führten, wirkten die speziellen Ergebnisse auf beiden Gebieten befruchtend aufeinander ein. Während das Schwergewicht der chemischen Arbeit anfangs beim Cholesterin lag, ging es bald zu den Gallensäuren über, die den chemischen Eingriffen mehr geeignete Angriffspunkte boten als das Cholesterin. Als nun 1932 die chemische Bearbeitung der Gallensäuren in eine Sackgasse zu münden drohte — es sei an die Schwierigkeiten der Unterbringung der zwei „heimat-

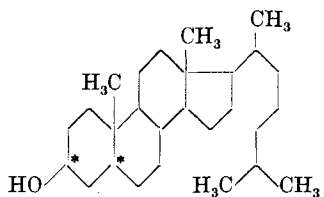
losen“ Kohlenstoffatome erinnert —, lieferte die Röntgenstrahlenanalyse der Sterine durch *Bernal* zusammen mit älteren Ergebnissen der Dehydrierung von Cholesterin und Gallensäuren durch *Diels* den erlösenden Ausweg, den zuerst *Rosenheim* und *King* erkannten. Durch gemeinsame Anstrengung aller genannten Arbeitsgruppen gelang es 1932 im Verlauf weniger Monate in der Formel I den gesicherten Ausdruck für die Konstitution des Cholesterins aufzustellen. Unterdessen hatten die Kenntnisse über die weiblichen Keimdrüsenhormone einen Punkt erreicht, der einen direkten Anschluss an die Cholesterinchemie erlaubte.



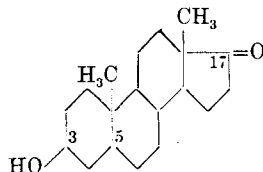
Die Isolierung und chemische Bearbeitung eines Hormons wird erst möglich, wenn es gelungen ist, irgendeine Nachweismethode ausfindig zu machen, mit deren Hilfe sich das Hormon in dem Organextrakt möglichst quantitativ bestimmen lässt, und die daher als Wegweiser bei der Anreicherung des Hormons dienen kann. Bei den ersten zwei in reiner Form bekannt gewordenen, in ihrer Konstitution aufgeklärten und synthetisch bereiteten Hormonen, dem Adrenalin und Thyroxin, war die Isolierung durch das Vorhandensein chemischer Nachweismethoden sehr erleichtert, weiter auch durch den Umstand, dass diese Hormone in relativ hohem Prozentsatz in den betreffenden Organen, der Nebenniere und der Schilddrüse, anwesend sind. Bei der Isolierung der anderen Hormone war man auf biologische Testmethoden angewiesen. Die Grundlage für die Auffindung einer solchen Testmethode eines Hormons bildet die operative Entfernung derjenigen Körperdrüse, die das zu untersuchende Hormon produziert. Es ist dies ein Eingriff, der auf dem Gebiete der Sexualdrüsen schon seit langem her als Kastration bekannt ist. Es bestand nun im Prinzip die Aufgabe, irgendeine der Änderungen, die der kastrierte Organismus erleidet, dadurch rückgängig zu machen, dass man demselben das in der entfernten Drüse vorkommende Hormon wieder verabreicht, z. B. durch Injektion eines Extraktes der Drüse. Auf solchen Grundlagen beruht der 1923 an der kastrierten weiblichen Maus von *Allen* und *Doisy* für das Ovarialhormon und der 1929 am kastrierten Hahn (Kapaun) durch *Koch*, *Gallagher* und *Moore* für das Testikelhormon ausgearbeitete quantitative Test (sogenannter Hahnenkammtest).

Mit Hilfe des *Allen-Doisy*-Tests gelang es 1929 unabhängig *Doisy* und *Butenandt* aus Schwangerenurharn ein weibliches Sexualhormon der Bruttoformel $C_{18}H_{22}O_2$ in reiner Form zu isolieren, dem jetzt international die Bezeichnung Oestron zukommt. Die chemische Bearbeitung dieses Hormons durch die Schulen von *Butenandt*, *Doisy* und *Marrian* führte zur Erkenntnis der Anwesenheit von vier Kohlenstoffringen, ferner eines phenolischen Hydroxyls und einer Ketogruppe, die wahrscheinlich in einem Fünfringe ihren Sitz haben sollte. Die Orientierung der Oestronmolekel bei der Spreitung in monomolekularer Schicht auf Wasser führten *Adam* und *Danieli* zur Annahme einer Lage der beiden Sauerstoffatome an entgegengesetzten Enden des Ringgerüstes. Da ein tetracyclisches Ringsystem im Tierreich damals nur bei den Sterinen und den Gallensäuren bekannt war, wurde allgemein angenommen, dass wahrscheinlich auch dem Oestron das gleiche Ringsystem zugrunde liege. Diese Hypothese findet den einfachsten Ausdruck in der zuerst von *Butenandt* vorgeschlagenen Formel II für Oestron. Alle später durchgeführten chemischen Umsetzungen stehen mit derselben im Einklang, insbesondere gelang es *Cook* und Mitarbeitern, die letzten Zweifel an der Richtigkeit dieser Formel zu beheben, an der nur noch zu prüfen bleibt, ob sie auch in sterischer Beziehung mit Cholesterin übereinstimmt.

Das erste männliche Hormon, das Androsteron, konnte mit Hilfe des Hahnenkammtestes 1931 von *Butenandt* und *Tscherning* aus männlichem Harn isoliert werden. Die überaus schwierige Zugänglichkeit erlaubte zunächst nicht eine einwandfreie Unterscheidung zwischen den Bruttoformeln $C_{18}H_{28}O_2$ und $C_{19}H_{30}O_2$, wohl aber die Feststellung, dass Androsteron neben einer Ketogruppe ein alkoholisches Hydroxyl enthält. Wollte man auch dieses Hormon als einfaches Derivat eines Sterins betrachten, so kam nur die kohlenstoffreichere Formel in Betracht, denn diese stellt ein Abbauprodukt eines hydrierten Sterins (III) dar, in welchem wie bei Oestron die lange Seitenkette entfernt worden ist, der Ring A dagegen unverändert erhalten blieb. Die so abgeleitete Formel IV wurde daher von *Butenandt* für Androsteron in Erwägung gezogen.



(III) Dihydro-cholesterin (Cholestanol)
oder ein Stereoisomeres



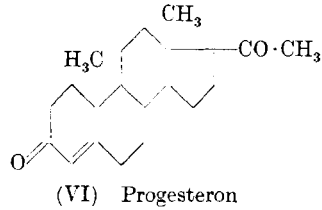
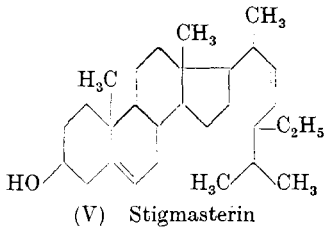
(IV) Androsteron oder
ein Stereoisomeres

Die geringen verfügbaren Mengen dieses Hormons erlaubten jedoch nicht die Auffindung irgend einer Stütze für dessen Konstitution. Es wurden daher 1933 gemeinsam mit *M. W. Goldberg*, *J. Meyer* und *H. Brünnger* Arbeiten begonnen, um mit Hilfe von künstlich bereiteten Vergleichssubstanzen eine Klärung herbeizuführen.

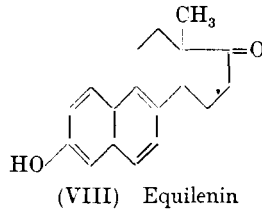
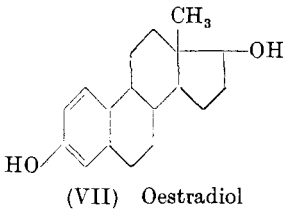
Von einem Körper der Formel IV mit 7 asymmetrischen Kohlenstoffatomen sind 128 Stereoisomere denkbar, von denen besonders vier in Betracht kamen, die sich an den Kohlenstoffatomen 3 und 5 des Steringerüstes (vgl. III und IV) voneinander unterscheiden und sich von den präparativ zugänglichen vier Stereoisomeren der Formel III ableiten lassen: vom Cholestanol, epi-Cholestanol, Koprostanol und epi-Koprostanol (vgl. die Formulierung auf S. 101). Ein Weg zum stufenweisen Abbau der langen Seitenkette bei diesen hydrierten Sterinen war nicht bekannt. Von sauren Ausgangsstoffen zur Bereitung eines Oxyketons der Formel IV war nur das eine Isomere, die Lithocholsäure, bekannt. Obwohl für einen solchen Abbau gangbare Methoden prinzipiell zur Verfügung standen, musste auf Benützung dieses Weges verzichtet werden, da er nur zu einem der gewünschten Stereoisomeren IV geführt hätte, und zwar, wie sich später gezeigt hat, zu dem von epi-Koprostanol-Typus. Es musste also eine Methode zur Entfernung der langen Seitenkette bei den Sterinen selbst gefunden werden, welchen Weg im Prinzip vielleicht auch die Natur bei der Bereitung der Sexualhormone befolgt. Nach einigen Vorversuchen wählten wir die Oxydation der Acetate der vier hydrierten Sterine III mit Chromsäure. Es war einem nicht voraussehenden glücklichen Zufalle zu verdanken, dass doch eine geringe Menge Ausgangsmaterial zum Acetat eines Oxyketons IV abgebaut wird, ohne dass vollständige Zerstörung der sauerstoffhaltigen Ringe eintritt. Nach der Verseifung der Acetatgruppe konnte man so zu den vier gesuchten Oxyketonen $C_{19}H_{30}O_2$ gelangen, unter denen sich unerwarteterweise das aus epi-Cholestanol entstandene als identisch mit dem Androsteron erwies. Damit war der erste Beweis für die Zugehörigkeit eines Sexualhormons zur Sterinreihe erbracht.

Später konnten unabhängig voneinander *Butenandt* und *Fernholz* das Problem der Konstitutionsaufklärung des Corpus Luteum-Hormons Progesteron gleichfalls durch künstliche Herstellung lösen. Für dieses ungesättigte Diketon der Bruttoformel $C_{21}H_{30}O_2$ kam man zur hypothetischen Formel VI als einfachsten Ausdruck unter der Annahme, dass auch hier ein Sterinderivat vorliege. Da bei einem solchen Körper die Kohlenstoffatome 3 und 5 kein Asymmetriezentrum bilden, konnte hier von einem sterisch beliebigen, sonst geeigneten Ausgangsstoff ausgegangen werden. Vor allem kam das Stigmasterin (V) in Betracht, das tatsächlich durch eine stufen-

weise Umwandlung in ein mit Progesteron identisches Diketon übergeführt werden konnte.

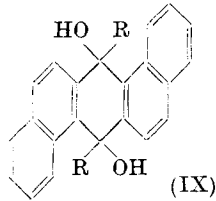


Bei allen drei Untergruppen der Sexualhormone, von denen wir eben die zuerst bekannt gewordenen Vertreter kennen gelernt haben, wurde die Frage behandelt, ob diese Stoffe als die einzigen Hormone ihrer Wirkungsgruppe in der Natur vorkommen, und weiter, ob es rein künstliche Verbindungen gibt, denen gleichfalls Hormoneigenschaften zukommen. *Butenandt* konnte zeigen, dass das Reduktionsprodukt des Oestrone, bei dem die Ketogruppe in eine sekundäre Hydroxylgruppe umgewandelt ist (VII), die Wirksamkeit des Oestrone um das mehrfache übersteigt. Dieser als Oestradiol bezeichnete Körper wurde später von *Doisy* aus Ovarien isoliert, stellt also das eigentliche Ovarialhormon dar, während Oestron vielleicht als ein Produkt sekundärer biologischer Bedeutung aufzufassen ist. Während also die Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen zu einer Steigerung der Wirksamkeit des Oestrone führt, hat der Entzug von Wasserstoff den umgekehrten Effekt. Die schematisch als Dehydrierungsprodukte des Oestrone aufzufassenden, von *Girard* im Stutenharn aufgefundenen Hormone, von denen wir als Beispiel Equilenin (VIII) erwähnen, sind weniger wirksam als Oestron.



Man sieht also, dass es verschiedene Verbindungen der Oestran-Gruppe gibt, denen die spezifische Wirkung eines Follikelhormons zukommt. Noch überraschender war die Feststellung, dass auch Verbindungen, die einer ganz anderen Körperklasse angehören, oestrogene Eigenschaften aufweisen können. Unter den synthetischen Verbindungen verweisen wir auf die von *Cook* und *Dodds* untersuchten Dialkyl-dioxydihydro-dibenzanthracene (IX), die zwar

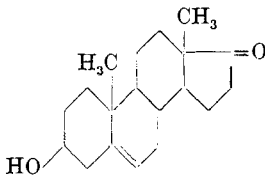
in quantitativer Beziehung weit hinter Oestron zurückbleiben, aber qualitativ in wesentlichen Punkten ähnlich den natürlichen Hormonen wirken.



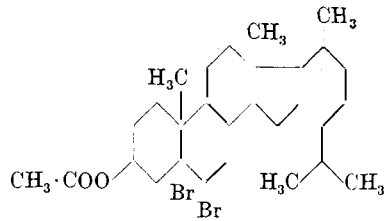
Völlig unerwartet kam aber die kürzliche Mitteilung von *Andrew* und *Fenger*, denen es gelang, aus Ovarien einen Körper der ungefähren Zusammensetzung $C_{20}H_{41}O_2N$ zu isolieren, der nicht nur wirksamer sei als Oestron, sondern auch einen länger andauernden Oestrus erzeugen soll.

Da Androsteron bisher nicht in Testikeln, sondern nur im Harn nachgewiesen werden konnte, war die Beantwortung der Frage nötig, ob dieser Verbindung alle hormonalen Wirkungen des Testikel-extraktes zukommen. Eingehende Untersuchungen in verschiedenen Laboratorien (*Laqueur, Parkes, Koch, Korenchevsky* u. a.) zeigten, dass wohl in qualitativer Beziehung eine weitgehende Ähnlichkeit herrscht, in quantitativer Hinsicht dagegen beträchtliche Abweichungen auftreten können. Besonders auffallend war der Unterschied in der Wirkung von Androsteron und Testikelextrakten auf das Wachstum des Kammes kastrierter Hähne einerseits und das Wachstum der sexuellen Adnexorgane kastrierter Ratten andererseits. Androsteron gleicht in dieser Beziehung völlig den meisten Hormon-extrakten aus Urin. Zum Vergleich wird ausgegangen von einer bestimmten Menge Androsteron (bzw. Urinextrakt) und Testikel-extrakt, die auf das Wachstum des Hahnenkammes den genau gleichen Effekt haben. Werden nun diese äquivalenten Dosen kastrierten Ratten verabreicht, so wird die Beobachtung gemacht, dass die Wirkung des Testikelextraktes diejenige des Androsterons (bzw. Urinextraktes) um das Mehrfache übersteigt. Androsteron kann also nicht das wesentliche Hormon der Testikel sein.

Butenandt gelang später die Isolierung eines zweiten männlichen Hormons aus Harn, des sogenannten Dehydro-androsterons (X), das ungesättigt ist und eine andere räumliche Lage des Hydroxyls in der Stellung 3 aufweist als Androsteron. Dieses Hormon konnte unter Benützung unserer Methode des Sterinabbaus gemeinsam mit *A. Wettstein* künstlich hergestellt werden durch Oxydation des Dibromids des Cholesterin-acetats (XI), gefolgt von nachheriger Entbromung des Oxydationsproduktes mittels Zink.

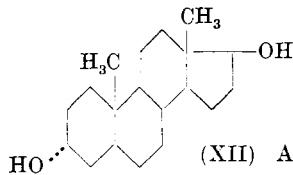


(X) Dehydro-androsteron



(XI) Cholesterin-acetat-dibromid

Dieses zweite männliche Hormon aus Harn zeigte jedoch gleichartige physiologische Eigenschaften wie Androsteron und war ausserdem schwächer wirksam als letzteres. Durch Hydrierung von Androsteron war zwar ein Diol (XII) zugänglich, dessen Wirkung auf den Hahnenkamm etwa die dreifache der des Androsterons betrug. Dieses Androstan-diol lässt sich schematisch mit dem Ovarialhormon Oestra-diol vergleichen, es kann aber in demselben ebenso wenig wie im Androsteron und im Dehydro-androsteron ein typisches Testikelhormon vorliegen, da seine Wirkung auf die Sexualdrüsen kastrierter Ratten verhältnismässig noch schwächer ist als die des Androsterons, wenn man diese Wirkung mit der beim Hahnenkamm hervorgebrachten quantitativ vergleicht.

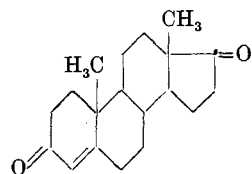


(XII) Androstan-diol

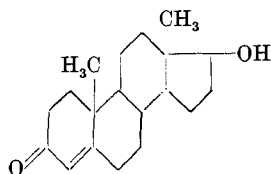
Es bestand aber auch noch ein bemerkenswerter Unterschied im chemischen Verhalten zwischen allen erwähnten gesättigten und ungesättigten Androsterinderivaten sowie den meisten Urinextrakten einerseits und Testikelextrakten andererseits (*Laqueur, Gallagher und Koch, Matsuzaki Kwanji*). Die männliche Hormonwirkung von Testikelextrakten wird durch Kochen mit Alkali zerstört, während die der meisten Urinextrakte dabei unverändert bleibt. Ebenso zeichnen sich Androsteron sowie Dehydro-androsteron durch ihre Beständigkeit gegen kochendes Alkali aus. Dagegen hat Dehydro-androsteron eine andere Eigenschaft mit dem hormonal wirkenden Bestandteil des Testikelextraktes gemeinsam, nämlich Zerstörbarkeit durch Kaliumpermanganat. Das Testikelhormon sollte danach ungesättigt und alkaliempfindlich sein.

Unter der Voraussetzung, dass auch das Testikelhormon ein Cholesterinderivat sei, konnte man die Anwesenheit einer α, β -ungesättigten Ketogruppe in demselben als wahrscheinlich annehmen,

da erfahrungsgemäss α, β -ungesättigte Ketone durch kochendes Alkali ziemlich leicht zerstört werden. Die einfachsten α, β -ungesättigten Ketone vom Androstantypus sind Androsten-dion (XIII) und Androsten-olon (XIV), und es wurde daher gemeinsam mit *A. Wettstein* die experimentelle Prüfung der Frage in Angriff genommen, ob in einer dieser beiden Verbindungen das Testikelhormon vorliegen könnte. Eine besondere Wahrscheinlichkeit sprach für das Androstenolon, da dasselbe ähnlich dem Androstan-diol und Oestradiol in der Stellung 17 die wirkungssteigernde Hydroxylgruppe aufweist. Das leichter zugängliche Androsten-dion bereiteten wir durch Oxydation von Dehydro-androsteron mit Chromsäure, unter vorübergehendem Schutz der Doppelbindung mittels Brom. *Tschopp* stellte fest, dass dieses Diketon auf den Hahnenkamm etwa gleich stark wirkt wie Androsteron; die Wirkung auf den Sexualtrakt kastrierter Ratten war aber eine vielfache derjenigen des Androsterons, wodurch unsere Arbeitshypothese eine erste Stütze erhielt.



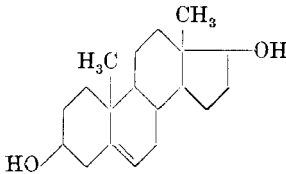
(XIII) Androsten-dion



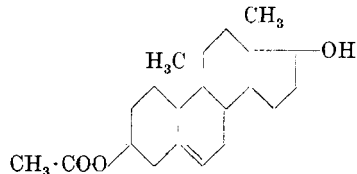
(XIV) Androstenolon (Testosteron)

In diesem Punkte begegnete sich unser synthetischer Weg zur Klärung des Problems des Testikelhormons mit dem von *Laqueur, David* und Mitarbeitern eingeschlagenen analytischen. Diesen Forschern gelang die Isolierung eines krystallisierten Hormons aus Testikeln, das Testosteron benannt und anfangs für ein neues Isomeres des Androsterons gehalten wurde. Das Testosteron war sowohl auf den Hahnenkamm-, als auch auf den Sexualtrakt wesentlich wirksamer als Androsten-dion, zeigte aber ein ähnliches charakteristisches Verhältnis zwischen Wirkung auf den Hahnenkamm und die Adnexdrüsen. Dies veranlasste die Prüfung der Konstitution des Testosterons im Sinne obiger Arbeitshypothese. *David* konnte tatsächlich bei der Oxydation des Testosterons mit Chromsäure zum Androsten-dion gelangen. Auch hier wurde der abschliessende Konstitutionsbeweis durch die künstliche Herstellung des Testosterons aus Cholesterin erbracht, die gemeinsam mit *Wettstein* und gleichzeitig auf demselben Wege auch von *Butenandt* und *Hanisch* durchgeführt werden konnte. Das Verfahren besteht in einer stufenweisen Umwandlung von Dehydro-androsteron in Testosteron. Die dabei erzielten Ausbeuten sind jedoch mässig; es sei daher hier die bald darauf gemeinsam mit *Wettstein* und *Kägi* angegebene verbesserte Synthese beschrieben, die — ausgehend von Dehydro-

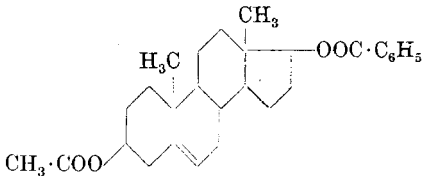
androsteron — gute Ausbeuten liefert und das Testosteron zu einem bequem zugänglichen Produkt macht. Ein wesentlicher Punkt dieser Verbesserung liegt in der Reduzierbarkeit des Dehydro-androsterons mit Nickel und Wasserstoff zum Androsten-diol (XV), ohne dass dabei gleichzeitig die Doppelbindung angegriffen wird. Man kann so das Acetat des Dehydro-androsterons zum 3-Monoacetat des Androstendiols (XVI) hydrieren. Dieses wird nun in Stellung 17 benzyliert (XVII). Die Einführung zweier verschiedener Estergruppen bildet die zweite wichtige Verbesserung; denn so hat man schliesslich in der Stellung 3 eine leicht verseifbare und in Stellung 17 eine schwer verseifbare Gruppierung. Es gelingt tatsächlich, bei der partiellen Verseifung des Acetat-benzoats in guter Ausbeute das 17-Monobenzoat des Androstendiols (XVIII) zu erhalten, welches nach Oxydation und alkalischer Verseifung Testosteron liefert.



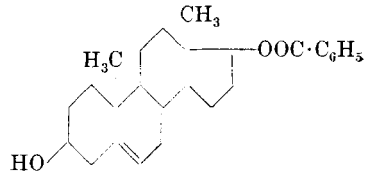
(XV) Androstendiol



(XVI) 3-Acetat des Androsten-diols



(XVII) 3-Acetat-17-benzoat des Androstendiols



(XVIII) 17-Benzoat des Androstendiols

Wenn man von dem neuerdings aufgefundenen stickstoffhaltigen oestrogenen Hormon absieht, weisen alle anderen in ihrer Konstitution aufgeklärten Sexualhormone das gemeinsame Merkmal auf, dass sie sich von Cholesterin ableiten lassen durch Abspaltung eines Teiles der Seitenketten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Hormonen bestehen darin, welcher Teil der Seitenketten abgespalten ist und ausserdem im Wasserstoffgehalt. In Anbetracht dieser einfachen Strukturprinzipien war die chemische Arbeit bei der Konstitutionsaufklärung ausserordentlich erleichtert. Nachdem einmal die Bruttoformel und die Funktion der Sauerstoffatome eines neu isolierten Hormons feststand, konnte die Konstitutionsformel abgeleitet und dann durch analytische oder synthetische Methoden bewiesen werden.

Diese überaus klaren schematischen Zusammenhänge zwischen den Sexualhormonen regen zu Gedankengängen an über deren Entstehung im Organismus. Will man dabei eine einzige Muttersubstanz annehmen, die in möglichst einfacher Weise zu den einzelnen Hormonen führt, so könnte man von Cholesterin ausgehen; Gallensäuren oder Koprosterin als Ausgangsstoffe würden zur Annahme umständlicherer Umwandlungsprozesse führen. In der Tabelle auf S. 100 ist eine hypothetische Genese der Sexualhormone aus Cholesterin angegeben worden.

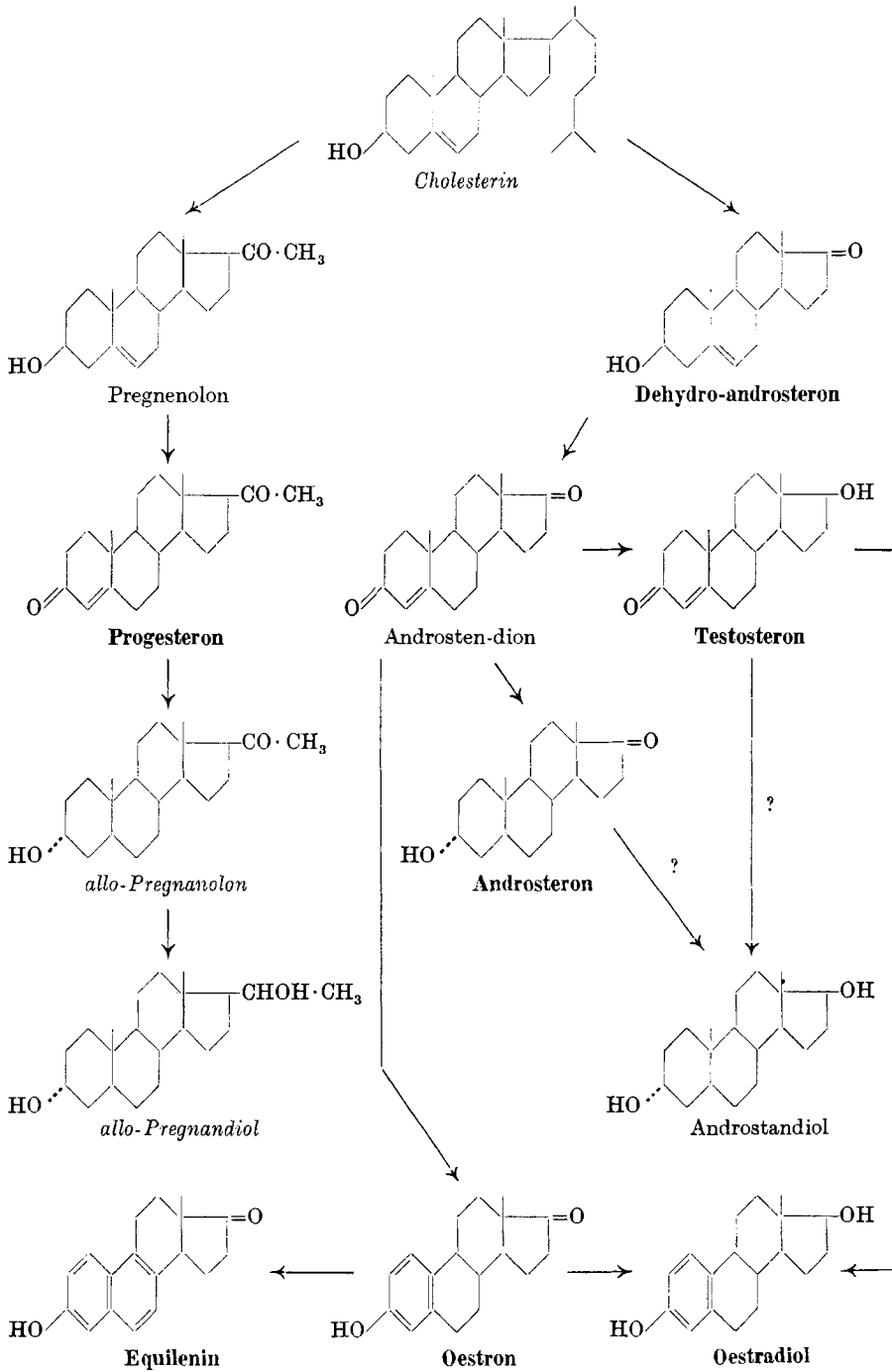
Zur Erläuterung sei erwähnt, dass in der Tabelle die in der Natur beobachteten Hormone durch **Fettdruck** hervorgehoben sind. Die im Organismus nachgewiesenen Stoffe ohne Hormoncharakter sind in *Kursivdruck* und Verbindungen, die man wohl synthetisch bereiten konnte, aber noch nicht in der Natur nachgewiesen hat, durch gewöhnlichen Druck angegeben.

Dem Cholesterin am nächsten stehen die Verbindungen der Progesterongruppe, die man bisher im Laboratorium noch nicht durch eine direkte Oxydation eines Sterins gewinnen konnte. Die einzelnen Stufen der anzunehmenden Umwandlungen in der Pregnan- und der Androstanreihe zeigen eine weitgehende Analogie (horizontale Reihen 2—5 der Tabelle). Die erste Stufe ist durch den vollständigen oder partiellen Abbau der langen Seitenkette charakterisiert unter Entstehung ungesättigter Oxyketone (Pregnenolon, Dehydroandrosteron). Eine zweite Stufe besteht in der Oxydation des 3-ständigen Hydroxyls zu einer Ketogruppe. In der Pregnanreihe erreicht die Natur beim Diketon das Optimum der physiologischen Wirkung, während in der Androstanreihe noch die Reduktion der 17-ständigen Ketogruppe nötig ist. Das Analogon des Testosterons in der Pregnanreihe mit Hydroxyl in der Stellung 20 ist von *Butenandt* künstlich bereitet worden und zeigte überraschenderweise keine Corpus Luteum-Hormonwirkung. Desgleichen sind auch die weiteren Reduktionsprodukte des Progesterons, das Pregnanolon und das Pregnandiol physiologisch unwirksam, während die analog gebauten Hydrierungsstufen in der Androstanreihe, Androsteron und Androstandiol, kräftige Hormonwirkung zeigen.

Die Hormone der Oestranreihe sind am einfachsten durch Methanabspaltung ausgehend von den α, β -ungesättigten Ketonen der Androstangruppe abzuleiten; das Testikelhormon Testosteron würde so in das Ovarialhormon Oestradiol übergehen. Equilenin, als die bisher in der Natur beobachtete höchste Dehydrierungsstufe der Sexualhormone, könnte durch Wasserstoffabgabe aus Oestron entstanden sein.

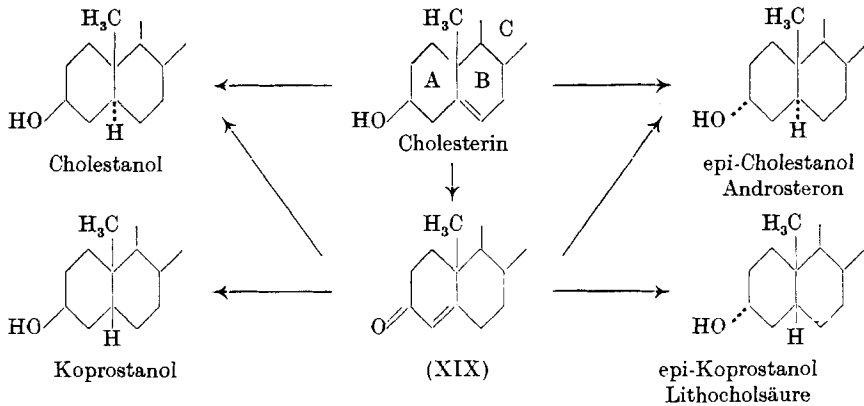
Wie weit die Natur solche, oder aber mehr oder weniger modifizierte Wege wandelt, können wir noch nicht entscheiden. Als vorläufige Arbeitshypothese für die experimentelle Weiterverfolgung der

Hypothetische Genese der Sexualhormone.



Genese der Sexualhormone dürfte das System vielleicht nicht bedeutungslos sein.

Im Zusammenhange mit den Arbeiten über die Sexualhormone steht auch die Aufklärung einer wichtigen Einzelheit in der Frage des Unterschiedes zwischen Cholesterin und den Gallensäuren. Es konnte gemeinsam mit *Goldberg* gezeigt werden, dass sich die Gallensäuren von Cholestanol nicht nur durch Stereoisomerie an der Verknüpfungsstelle (Kohlenstoffatom 5) der beiden ersten Sechsringe voneinander unterscheiden, sondern auch durch Stereoisomerie an der Hydroxylgruppe in Stellung 3. Die Gallensäuren leiten sich also nicht, wie man früher geneigt war anzunehmen, vom Koprostanol, sondern vom epi-Koprostanol ab. Wenn also in der Natur eine genetische Beziehung zwischen Sterinen und Gallensäuren bestehen sollte, worüber der endgültige Entscheid noch nicht gefallen ist, so könnte auch in diesem Falle eine α, β -ungesättigte Keto-Verbindung (XIX) als Zwischenstufe auftreten, wie aus folgender schematischen Formulierung des Überganges von Cholesterin in die vier schon erwähnten stereoisomeren gesättigten Formen ersichtlich ist:



Das Auftreten verschiedener Hormone einer Wirkungsgruppe in der Natur regt zur Prüfung der Zusammenhänge zwischen deren Konstitution und physiologischer Wirkung an. Eine solche Diskussion kann wesentlich vertieft werden durch Herstellung und physiologische Untersuchung einer möglichst grossen Anzahl synthetischer Verbindungen der gleichen chemischen Gruppe. In der Oestrangruppe sind solche synthetische Möglichkeiten ziemlich beschränkt, da im phenolischen Ring ausser Veresterungen und Verätherungen keine einfachen Abänderungen der Konstitution durchgeführt werden können, abgesehen von völliger Hydrierung, die nach *Schoeller*, *Schwenk* und *Hildebrandt* in die männliche Hormongruppe führt. In der Progestan- und der Androstanreihe lassen sich beide

sauerstoffhaltigen Ringe in mannigfacher Weise abändern; besonders variationsfähig ist der Ring A des Steringerüstes, der das ursprüngliche Hydroxyl enthielt.

In der Oestrangruppe ist man bisher über die Variationen, die schon die Natur hervorbringt, nicht hinausgekommen, wenn man von der Herstellung verschiedener Ester absieht. In der Pregnanreihe stellte es sich heraus, dass Absättigung der Doppelbindung und Reduktion der einzelnen Ketogruppen zu Hydroxylgruppen Vernichtung der typischen Wirkung des Corpus Luteum-Hormons zur Folge hat. Es wurde daraus auf eine besonders ausgeprägte Spezifität des Progesterons geschlossen, im Gegensatz zu den Hormonen der Androstrangruppe, wo analoge Modifizierungen der Konstitution nur eine Abschwächung oder Verstärkung der männlichen Hormonwirkung zur Folge haben.

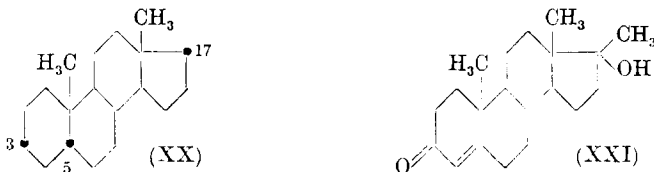
Es kann hier nicht auf alle Einzelheiten der Arbeiten eingegangen werden, die mit der Untersuchung der Beziehungen zwischen Sexualhormonwirkung und chemischer Konstitution zusammenhängen, sondern wir müssen uns darauf beschränken, einige Regelmässigkeiten hervorzuheben, die auf dem Gebiete der männlichen Hormone gemacht wurden. Die physiologischen Versuche sind in den Laboratorien der „Ciba“, Basel (*E. Tschopp*), des National Institute for Medical Research, London (*A. S. Parkes, R. K. Callow* u. a.) und des Lister Institute, London (*V. Korenchevsky* u. a.) ausgeführt worden.

Es ist vor auszuschicken, dass nicht alle männlichen Hormonwirkungen im gleichen Sinne von den Änderungen der chemischen Konstitution beeinflusst werden. Unsere Betrachtungen müssen sich notwendigerweise beschränken auf irgend eine der bisher eingehender untersuchten männlichen Hormonwirkungen. Als solche wählen wir die gewichtssteigernde Wirkung auf die atrophierten sexuellen Adnexdrüsen kastrierter Ratten. Diese Wirkung lässt sich in wiederholten Versuchsreihen zwar nicht in so zuverlässiger Weise reproduzieren, wie die Beeinflussung des Wachstums des Hahnenkammes, sie ist aber für die Beurteilung des allgemeinen, und besonders des klinischen Wertes eines Hormons von grösserer Bedeutung. Wie schon hervor gehoben wurde, beobachtet man beträchtliche quantitative Unterschiede zwischen den Wirkungen einzelner Hormone auf den Hahnenkamm und die Adnexdrüsen. Weiter ist man auf die Differenzierung der quantitativen Wirkung eines Hormons bei einzelnen der Drüsen gestossen, z. B. wirkt Androsteron stärker auf die Prostata als auf die Samenblasen, während Androstan-diol eine gleichmässige Wirkung auf beide Organe zeigt. Immerhin sind die Unterschiede der Einwirkung eines Hormons auf Samenblase und Prostata nicht so gross, dass man sich bei der Aufstellung von Gesetzmässigkeiten auf

eines dieser Organe als Mass beschränken müsste. Wollte man dagegen auch die Beeinflussung des Hahnenkammes miteinbeziehen, so müssten die für Samenblasen und Prostata geltenden Regelmässigkeiten in verschiedenen Einzelheiten abgeändert werden.

Die Aufstellung solcher Regelmässigkeiten kann nur einen vorläufigen Wert haben zur Sichtung des Materials und als Anregung zu neuen Untersuchungen. Der Einfachheit halber wollen wir bei der Besprechung der bisherigen Resultate von einem Formelschema ausgehen (XX), in welchem diejenigen Stellen des Gerüsts besonders bezeichnet sind, an denen die Unterschiede zwischen den untersuchten Androsterinderivaten auftreten, nämlich die Kohlenstoffatome 3, 5 und 17. Diese Unterschiede bestehen in der Änderung der sterischen Lage der Substituenten an diesen drei Zentren, in der Änderung des funktionellen Charakters der Substituenten in den Stellungen 3 und 17, sowie in der Einführung einer Doppelbindung am Kohlenstoff 5.

Der Einfluss einer Doppelbindung in Stellung 5 ist unbedeutend; sie hat höchstens eine schwache Steigerung der Wirkung zur Folge. Wesentlich einflussreicher ist der räumliche Bau an jedem der drei genannten Asymmetriezentren. Die trans-Stellung der beiden Ringe A und B des Steringerüsts (also trans-Stellung des Wasserstoffs in 5 zum benachbarten Methyl) ist für die Hormonwirkung von ausschlaggebender Bedeutung, da bisher bei den wenigen untersuchten cis-Verbindungen (Koprostan- und epi-Koprostanreihe) überhaupt keine deutliche Hormonwirkung beobachtet wurde. Die „normale“ Stellung des Hydroxyls in 3, also die Hydroxylstellung der natürlichen Sterine, führt zu einer wesentlich geringeren Hormonwirkung als die epi-Stellung, ohne dass aber der Unterschied hier



so beträchtlich wird, wie bei den zwei sterischen Isomeren am Kohlenstoff 5. Sehr gross scheint dagegen wieder der Einfluss der räumlichen Lage des 17-ständigen Hydroxyls zu sein. Die im natürlichen Testosteron vorkommende sterische Lage dieses Hydroxyls, die auch bei allen bisher untersuchten synthetischen Bildungen bevorzugt wird, ist weitaus günstiger als die entgegengesetzte.

Die Einführung einer oder zweier Ketogruppen in die Stellungen 3 und 17 bewirkt keine prinzipiellen Änderungen gegenüber den analogen Hydroxylderivaten mit der physiologisch günstigen steri-

sehen Lage des Hydroxyls. Es ist aber doch ein gewisser Unterschied zwischen den Stellungen 3 und 17 zu beobachten: in 3 ist in der Regel die Ketogruppe dem Hydroxyl überlegen und in 17 ist das Umgekehrte der Fall.

Überraschend war nun das Resultat der Einführung einer tertiären Hydroxylgruppe in 3 oder 17, die durch Umsetzung der betreffenden Ketoderivate mit Methylmagnesiumjodid bewirkt werden kann. In der Stellung 3 führte dieselbe zu einer starken Abschwächung der Hormonwirkung, während in 17 eine Verstärkung gegenüber dem sekundären Hydroxyl zu beobachten war: das so bereitete Methyltestosteron (XXI) erwies sich als etwas wirksamer als Testosteron selbst.

Eine wesentlich stärkere Erhöhung der Testosteronwirkung konnte durch Veresterung des 17-ständigen Hydroxyls mit den niederen Fettsäuren bewirkt werden, wie in Zusammenarbeit mit *Miescher*, *Wettstein* und *Tschopp* in allerletzter Zeit festgestellt werden konnte¹⁾. Die Wirkung des Testosterons wird so aufs Mehrfache gesteigert; der günstigste Ester scheint vorläufig das Propionat zu sein.

Oftmalige Wiederholungen der gleichen physiologischen Versuche unter etwas geänderten Bedingungen, wie Abstammung und Alter der Tiere, Zeitdauer nach der Kastrierung derselben, Natur des zur Auflösung der zu untersuchenden Substanz verwendeten Lösungsmittels, führten manchmal zu beträchtlichen Quantitätsunterschieden im physiologischen Effekt. Die eben geschilderten Regelmässigkeiten dürften zwar im allgemeinen von diesen Schwankungen nicht beeinflusst sein; es bedarf aber doch noch vieler physiologischer Arbeit, bis die daraus gezogenen Schlussfolgerungen auf völlig sicherer quantitativer Grundlage stehen werden.

Von grosser Bedeutung bei der Beurteilung von quantitativen physiologischen Ergebnissen in der männlichen Hormonreihe ist eine Beobachtung von *Laqueur* und seiner Schule, wonach die Wirkung des Testosterons auf die männlichen Adnexdrüsen vervielfacht wird durch die Gegenwart eines an sich hormonal unwirksamen Stoffes, des sogenannten „X-Stoffes“, den diese Forscher nicht nur aus den Testikeln, sondern auch anderen Organen gewinnen konnten. Über die chemische Natur des „X-Stoffs“ konnte bisher nur die Vermutung geäussert werden, dass er vielleicht höheren Fettsäuren nahesteht. Tatsächlich konnten *Miescher*, *Wettstein* und *Tschopp* die Wirkung des Testosterons gleichfalls vervielfachen, wenn sie der zu injizierenden Hormonlösung eine gewisse Menge einer höheren

¹⁾ Vergl. die im Druck sich befindenden Veröffentlichungen von *Miescher*, *Wettstein* und *Tschopp* in No. 32 der Schweiz. Med. Wochenschr. (1936), sowie von *Ruzicka* und *Wettstein* im Oktoberheft der Helv. (1936).

Fettsäure beimengen. Als besonders günstig erwiesen sich z. B. neben Palmitinsäure namentlich höhere Oxy-fettsäuren, von denen aber zur Erzielung des annähernd gleichen Effektes wie mit dem „X-Stoff“ eine wesentlich grössere Menge nötig war. Die quantitative Wirkung der oben erwähnten physiologisch besonders günstigen Testosteronester (wie Propionat) wird von zugesetzten Fettsäuren nicht beeinflusst, dagegen übersteigt die optimale Esterwirkung (beim Propionat und Acetat) sogar die durch den „X-Stoff“ gehobene Testosteronwirkung.

Wir haben uns bei der Besprechung der Hormonwirkungen auf die Erwähnung von Tierversuchen beschränkt. Von grösserer Bedeutung wäre es gewesen, etwas über die Wirkung dieser Stoffe beim Menschen zu sagen. Solche Wirkungen sind in verschiedener Beziehung unzweifelhaft festgestellt worden; aber es wird noch einige Zeit vergehen, bis man über die physiologischen Wirkungen beim Menschen in ähnlich vollständiger Weise urteilen können, wie es jetzt z. B. über die Untersuchungen bei den kastrierten Ratten möglich ist. Wir müssen daher verzichten, in diesem Rahmen auf die klinischen Hormonstudien einzugehen.

Es seien dagegen noch einige allgemeine Gesichtspunkte über die Bedeutung der Hormone und deren Stellung im Haushalte der Natur kurz berührt. Was ist eigentlich ein Hormon? Man kann die Frage aufwerfen, ob die vielen synthetischen Verbindungen, bei denen man Sexualhormonwirkung im gleichen oder sogar noch höheren Masse als bei den in der Natur vorkommenden Hormonen feststellen konnte, auch die Bezeichnung „Hormon“ verdienen oder aber nur die bescheidenere von „hormonartigen Verbindungen“. Wie müssig solche Fragestellungen sind, folgt aus den von verschiedenen Seiten gemachten Beobachtungen, dass eine Reihe der natürlichen und künstlichen männlichen Hormone, wie z. B. auch Testosteron, deutliche, wenn auch sehr geringe, oestrogene Wirkung hervorrufen. Vielleicht noch überraschender war die Beobachtung von *Parkes*, dass diesen gleichen Verbindungen, u. a. wieder Testosteron, eine ganz beträchtliche Corpus Luteum-Hormonwirkung zukommt, die in quantitativer Beziehung nur etwa 10 mal schwächer ist als die des Progesterons, während die oestrogene Wirkung der gleichen männlichen Hormone etwa tausendmal geringer ist als die des Oestrone. Somit ist auch die früher besonders hervorgehobene Spezifität des Corpus Luteum-Hormons vernichtet worden.

Was kann man in der ganzen Hormonfrage noch als unbedingt spezifisch bezeichnen? Nichts ausser den physiologischen Effekt, d. h. die typischen Wirkungen, welche von den chemischen Vertretern einer physiologischen Hormongruppe hervorgebracht werden. Es

ist weder die chemische Natur einer Hormongruppe noch die Beschränkung einer bestimmten chemischen Verbindung auf eine einzige Hormongruppe etwas streng Definiertes. *Emil Fischer* hat zur Veranschaulichung der Spezifität der Enzymwirkung einst das einfache Bild vom kunstvollen Schloss und dem dazu passenden einzigen Schlüssel benützt. Man war dann dazu übergegangen, dieses Bild auf immer weitere Gebiete anzuwenden, so auch auf die Hormone und Vitamine. Noch vor kurzer Zeit war man von der grösseren Spezifität der Vitamine überzeugt. Das Bestrahlungsprodukt des Ergosterins wurde einfach als Vitamin D bezeichnet. Man wurde bald auf gewisse Unterschiede in der Wirkung zwischen bestrahltem Ergosterin und natürlichem Vitamin D aufmerksam, und *Windaus* konnte neuerdings zeigen, dass das natürliche Vitamin D eine Methylgruppe und eine Doppelbindung weniger enthält als das künstlich bereitete Calciferol. Schon vorher ist es durch die *Reichstein*'schen Arbeiten bekannt geworden, dass es eine Reihe von Verbindungen mit typischer Vitamin C-Wirkung gibt.

Nicht nur im Tierreich, sondern auch bei den Pflanzen wurde man auf lebenswichtige Verbindungen aufmerksam, die durch andere Stoffe von ganz verschiedener Konstitution, aber gleicher Wirkung, ersetzt werden können. Es sei nur an die von *Kögl* aufgeklärten pflanzlichen Wuchshormone, die Auxine und das Hetero-auxin, erinnert. Aber auch bei den Enzymen stösst man auf Beobachtungen, die gegen eine allgemeine absolute Spezifität dieser wichtigen Wirkstoffe sprechen.

Man hat schon seit geraumer Zeit eingesehen, dass die scharfe Unterteilung zwischen Vitaminen und Hormonen unberechtigt ist, und man kann einen Schritt weiter gehen und sich fragen, ob es überhaupt einen tieferen Sinn hat, diese beiden Gruppen streng zu unterscheiden von anderen im Tier- und Pflanzenreich vorkommenden oder nur synthetisch zugänglichen chemischen Verbindungen. Man muss nur einmal überlegen, wie die Vitamine und Hormone zu ihrer Bedeutung in der Natur gekommen sein können. Überblickt man z. B. die ganze Reihe der Hormone, über deren chemischen Bau man einigermaßen unterrichtet ist, so handelt es sich um Verbindungen, die entweder mit den Eiweisstoffen und Aminosäuren oder aber dem Cholesterin zusammenhängen. Man könnte also vorläufig die Hormone als Umwandlungsprodukte von Eiweiss oder Cholesterin auffassen, an deren Anwesenheit im Organismus sich der Lebensprozess so sehr gewöhnt hat, dass sie für dessen normalen Verlauf unentbehrlich geworden sind.

Die Vitamine kann man, in Anlehnung an die geäußerte Auffassung über die Hormone, als an sich zufällige Pflanzenstoffe definieren, deren Anwesenheit für den tierischen Organismus durch An-

gewöhnung lebenswichtig geworden ist. Und es ist kein Grund ersichtlich, warum solche Verbindungen, zwischen deren Entstehung und Wirkung zunächst kein tieferer Zusammenhang bestand, unbedingt spezifisch und durch keine andere chemische Verbindung zu ersetzen sein sollten. Ein Merkmal bei den Vitaminen und Hormonen ist aber doch auffallend: die geringe Quantität, die in der Regel genügt zur Ausübung der wichtigen physiologischen Funktion. Allerdings kann auch dieses Quantitätsprinzip nicht streng definiert werden, da z. B. die von einem Organismus benötigten Mengen Vitamin C der Grössenordnung nach ungefähr gleichkommen können der zur Aufrechterhaltung des Lebens notwendigen Mengen gewisser Aminosäuren. Umgekehrt sind nicht einmal alle Säugetiere auf Vitamin C angewiesen. Will man also die Bezeichnung Vitamine und Hormone beibehalten, so sind dafür vor allem Zweckmässigkeits- und systematische Gründe massgebend.

Zürich, Laboratorium für organische Chemie
an der Eidg. Techn. Hochschule.

L'elettrolisi dei cloruri alcalini

di **F. Giordani.**

Manoscritto non pervenuto.
