

Über die Chemie und Physiologie der Androsterongruppe.

Von Dr. KURT TSCHERNING.

Organisch-chemisches Institut der Technischen Hochschule Danzig-Langfuhr.

(Eingeg. 5. Dezember 1935.)

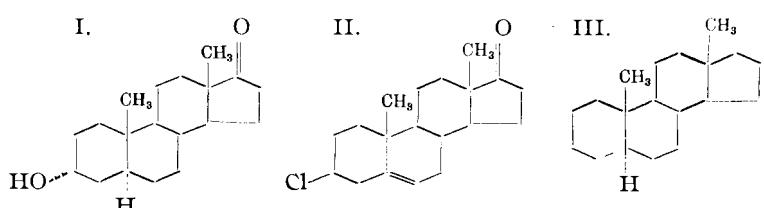
Vorgetragen auf der Tagung der Mittel- und Ostdeutschen Chemiedozenten in Halle am 19. Oktober 1935.

Bei der Erforschung der Hormone erscheint dem Physiologen, der die Wechselwirkungen zwischen einer innersekretorischen Drüse und ihren Erfolgsorganen studiert, die beobachtete physiologische Reaktion zunächst als eine einer bestimmten Drüse oder einem scharf umrissenen Organteil zugeordnete Einheit. Jedoch hat die eingehende chemische Bearbeitung der Hormon-Probleme schon des öfteren gezeigt, daß im Organismus häufig mehrere Stoffe anzutreffen sind, die dieselbe physiologische Testreaktion auszulösen vermögen, und daß andererseits körperfremde Substanzen auffindbar sind, die qualitativ gleiche physiologische Eigenschaften besitzen; so werden z. B. die Reaktionen des follikulären weiblichen Sexualhormons von mehreren körpereigenen Stoffen und von reinen Kunstdprodukten ausgelöst, während demgegenüber nach unseren heutigen Kenntnissen die Wirkung des „Gelben Körpers“ im Ovarium spezifisch an das Corpus-luteum-Hormon Progesteron gebunden ist.

Die in der letzten Zeit durchgeföhrten chemischen Untersuchungen über männliche sexuelle Prägungsstoffe haben auch für dieses Gebiet die Existenz verschiedener chemischer Individuen sichergestellt, die sämtlich die Regeneration eines Kapaunenkamms oder einer Vesiculardrüse von kastrierten Nagern bewirken. Man kann diese Stoffe nach ihrem zuerst entdeckten Vertreter, dem Androsteron, zu einer „Androsterongruppe“ zusammenfassen.

I. Über die natürlich vorkommenden Vertreter der Androsterongruppe.

Aus natürlichem Ausgangsmaterial sind bis heute drei in ihren Eigenschaften genau bekannte Kristallivate isoliert worden: Androsteron, Dehydroandrosteron und Testosteron. Ihre chemische Konstitution ist durch die Arbeiten von Butenandt, Laqueur und Ruzicka ermittelt worden.



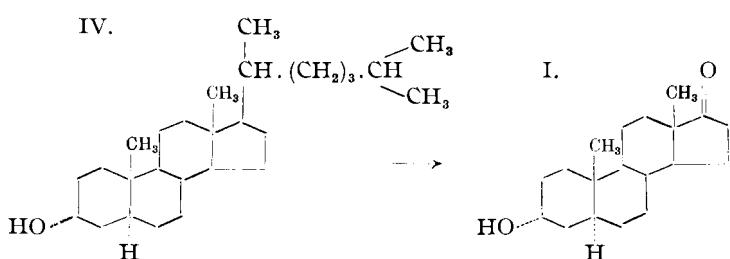
Für das Androsteron aus Männerharn (Schmp. 178° unkorrig.)¹⁾ wurde analytisch eine Summenformel $C_{19}H_{30}O_2$ ermittelt, die einem gesättigten tetracyclischen Oxyketon entspricht. Seine Eigenschaften fanden ihre beste Deutung durch die Strukturformel (I); diese Formel konnte durch die Untersuchung eines ebenfalls im Harn entdeckten Chlorketons $C_{19}H_{27}OCl$ (II)²⁾, das sich in Androsteron überführen ließ, weitgehend gestützt werden.

¹⁾ Butenandt u. Tscherning, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **229**, 167—192 [1934].

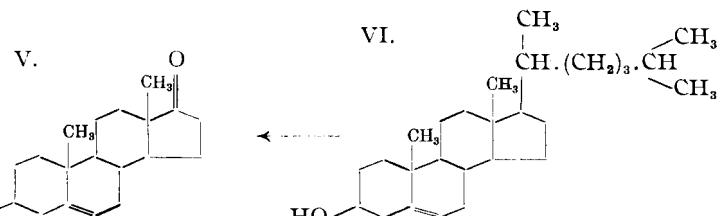
²⁾ Ruzicka, Goldberg, Meyer, Brüniger u. Eichenberger, Helv. chim. Acta **17**, 1389, 1395 [1934].

³⁾ Butenandt u. Dannenbaum, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **229**, 192 [1934].

Ein Vergleich des Grundkohlenwasserstoffs Androstan (III) mit dem Grundkohlenwasserstoff der Gallensäuren, dem Ätiocholan, erwies sicher ihre Verschiedenheit, so daß es wahrscheinlich wurde, daß das Androsteron nicht der Cholansäurereihe, sondern der allo-Cholansäurereihe zugehören mußte. Die analytisch weitgehend gesicherte Formel des Androsterons wurde in ihren Einzelheiten durch die Arbeiten von Ruzicka²⁾ endgültig festgelegt, der auf dem Wege eines oxydativen Abbaues von epi-Dihydrocholesterin(acetat) (IV) zeigen konnte, daß Androsteron mit 3-epi-Oxy-allo-ätiocholanon-(17) identisch ist.



Das Dehydroandrosteron (V) (Schmp. 148° unkorrig.)³⁾ wurde zuerst im Laufe der Untersuchungen des bereits vorhin erwähnten Chlorketons (II) erhalten, sodann auch im Harn neben dem Androsteron aufgefunden. Seine Konstitution ist durch die Überführung des Chlorketons (II) in Androsteron (I) eindeutig gegeben, bis auf die räumliche Stellung der Hydroxylgruppe und die Lage der Doppelbindung, die analog dem Cholesterin (VI) angenommen worden war. Heute ist es sicher erwiesen⁴⁾, daß das Dehydroandrosteron die Muttersubstanz des Chlorketons ist, und daß letzteres im Laufe der Harnaufarbeitung auf Androsteron durch eine Behandlung der Harnchargen mit hochkonzentrierter methylalkoholischer Salzsäure künstlich entstanden ist; die letzten Einzelheiten in der Konstitution des Dehydroandrosterons ergaben sich aus dem zuerst von W. Schoeller u. Mitarb.⁵⁾ erhobenen Befund, daß man durch oxydativen Abbau der Cholesterinseitenkette (VI) zu einem mit Dehydroandrosteron identischen Oxyketon (V) gelangt.

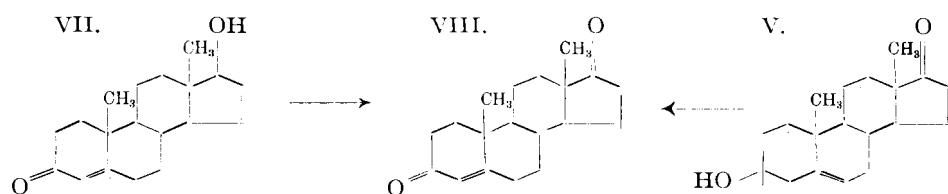


Die Darstellung des kristallisierten Testosterons (VII) (Schmp. 154° korrig.) aus Hoden ist erst vor wenigen Monaten dem Arbeitskreis um Laqueur gelungen⁶⁾. Damit bewahr-

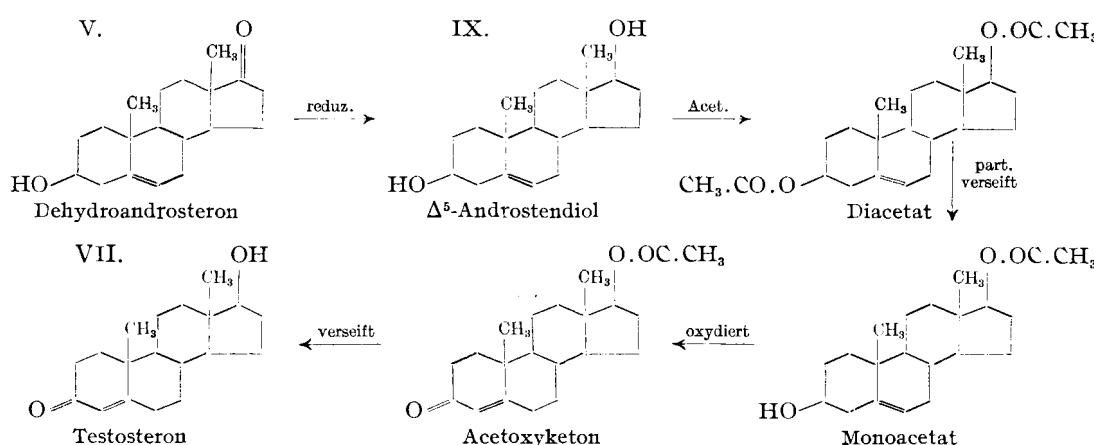
⁴⁾ Butenandt, Dannenbaum, Hanisch u. Kudszus, ebenda **237**, 57 [1935].

⁵⁾ Schoeller, Serini, Gehrke u. Logemann, Naturwiss. **23**, 337 [1935].

⁶⁾ David, Dingemanse, Freud u. Laqueur, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **233**, 281 [1935].



heitete sich eine auf Grund vergleichender physiologischer Auswertung von Harn- und Testespräparaten wiederholt ausgesprochene Vermutung, daß noch ein weiteres von Androsteron verschiedenes männliches Sexualhormon existieren müßte. Analytisch wurde das Testosteron von *David* als einfach ungesättigtes tetracyclisches Oxyketon C₁₉H₂₈O₂ erkannt, das bei vorsichtiger Oxydation ein Diketon ergibt, das nach seinen Eigenschaften mit dem auch aus Dehydroandrosteron darstellbaren Androstendion (VIII)⁷⁾ identisch war. Versuche im Danziger Arbeitskreis von *Butenandt*, die sich mit der Wirkungsspezifität und der Genese der Hormone beschäftigten und u. a. einen Austausch von Oxy- und Ketogruppe an den aus natürlichem Material isolierten männlichen Sexualhormonen anstreben, hatten zu dieser Zeit auf folgendem Wege zur Darstellung des Δ⁴-3-Oxo-ätiocholenol-(17) aus Dehydroandrosteron geführt⁸⁾:



Es ergab sich, daß das so bereitete Oxo-ätiocholenol mit Testosteron in allen Eigenschaften identisch war; damit war die Konstitution des Testosterons in allen Einzelheiten gesichert und ein Weg zu seiner leichten Darstellung gezeigt. Die Überführung von Dehydroandrosteron in Testosteron ist auf demselben Wege etwa gleichzeitig von *Wettstein*⁹⁾ durchgeführt worden.

Die physiologische Wirkung eines männlichen Sexualhormons wird heute stets im Vergleich mit dem Androsteron ermittelt. Gemessen an der Wirkung auf den Kapaunenkamm, in einem Testverfahren¹⁰⁾, das für Androsteron die K. E. zu 150 γ—200 γ ergibt, besitzt das Dehydroandrosteron nur etwa 1/3 dieser Aktivität, während das Testosteron etwa 6—7mal so wirksam ist.

II. Über die Spezifität der Androsteronwirkung.

1. Prüfung im Hahnenkammtest.

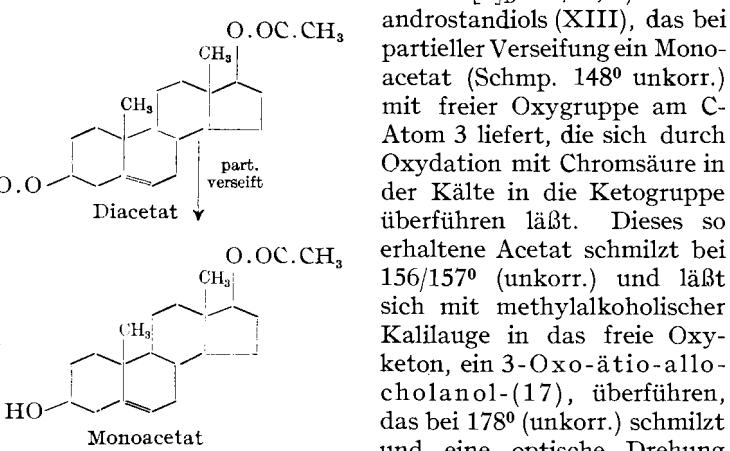
Um über die Spezifität der Androsteronwirkung Auskunft zu erhalten, wurde zunächst die physiologische Wirksamkeit in ihrer Abhängigkeit von der Stellung und sterischen Lage der Oxy- und Ketogruppe im Ringskelett

der drei natürlich vorkommenden Hormone näher untersucht. Die bisher vorliegenden gesicherten Ergebnisse sind in Tabelle 1 (S. 14/15) kurz zusammengefaßt.

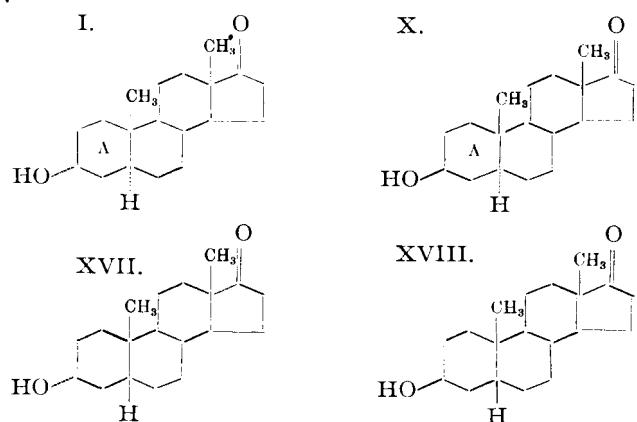
Bei der Darstellung des Androsterons durch oxydativen Abbau von epi-Dihydrocholesterol hatte *Ruzicka*¹¹⁾ in der gleichen Arbeitsreihe durch Abbau entsprechender Sterine die durch die Lage der Hydroxylgruppe zur Ebene des Ringes A und durch das Asymmetriezentrum am C-Atom 5 bedingten 3 isomeren Formen des Androsterons dargestellt.

Das in bezug auf die Stellung der Oxygruppe an C-Atom 3 dem Androsteron (I) isomere iso-Androsteron (X) erhält man am besten durch katalytische Hydrierung des Dehydroandrosterons mit Palladium in Methylalkohol¹²⁾. Es besitzt nur 1/7 der Androsteronwirksamkeit. Die beiden der Cholansäurerreihe zugehörigen Isomeren (XVII u. XVIII) sind selbst in der 14fachen Dosis des Androsterons noch völlig unwirksam¹¹⁾.

Das durch Vertauschung von Oxy- und Ketogruppe des Androsterons darzustellende Androstanol-(17)-on-(3) (XI) ist zugänglich über das Diacetat (Schmp. 123/124° unkor. [α]_D = +4,9°) des Isoandrostandiols (XIII), das bei partieller Verseifung ein Monoacetat (Schmp. 148° unkor.) mit freier Oxygruppe am C-Atom 3 liefert, die sich durch Oxydation mit Chromsäure in der Kälte in die Ketogruppe überführen läßt. Dieses so erhaltene Acetat schmilzt bei 156/157° (unkorr.) und läßt sich mit methylalkoholischer Kalilauge in das freie Oxyketon, ein 3-Oxo-ätiocholanol-(17), überführen, das bei 178° (unkorr.) schmilzt und eine optische Drehung von [α]_D = +32,4° besitzt¹³⁾.



Dasselbe Oxyketon erhält man auch als Hauptprodukt durch katalytische Hydrierung von Testosteron mit Palladium in Äther unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff. Dieses Isomere des Androsterons ist im Kapaunentest mit 50γ hoch wirksam.



Durch Reduktion von Androsteron mit Natrium-Propylalkohol¹⁴⁾ oder durch katalytische Hydrierung¹⁵⁾

¹¹⁾ Ruzicka u. Mitarb. Helv. chim. Acta **17**, 1393, 1395 [1934].

¹²⁾ Butenandt u. Cobler, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **234**, 218 [1935]; **237**, 57 [1935].

¹³⁾ Butenandt, Tscherning u. Hanisch, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2097 [1935].

¹⁴⁾ Butenandt u. Tscherning, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **234**, 224 [1935].

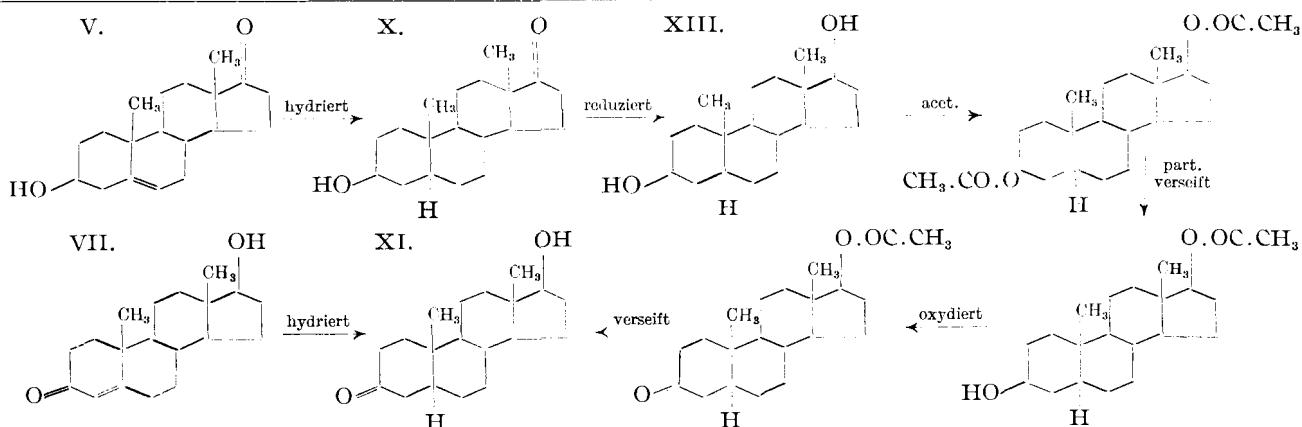
¹⁵⁾ Ruzicka, Goldberg u. Meyer, Helv. chim. Acta **18**, 210 [1935].

⁷⁾ Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 987 [1935]; Butenandt u. Kudszus, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **237**, 75 [1935].

⁸⁾ Butenandt u. Hanisch, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1859 [1935]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **237**, 89 [1935].

⁹⁾ Schweiz. med. Wschr. **1935**, 912; Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 1264 [1935].

¹⁰⁾ Butenandt u. Tscherning, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **229**, 167 [1934].



lässt sich das Androstandiol (XII) gewinnen, das 3- bis 4mal aktiver als das Oxyketon ist.

Im Gegensatz hierzu ist das iso-Androstandiol (XIII) vom Schmelzpunkt 163/164° (unkorr.), das sich nur durch die Stellung der OH-Gruppe an C-Atom 3 vom Androstandiol unterscheidet, nicht wesentlich wirksamer als iso-Androsteron, das ihm entsprechende Oxyketon. Das Diol ist durch Reduktion von iso-Androsteron mit Natrium-Propylalkohol oder Aluminiumamalgam zu erhalten¹⁶⁾.

Im Falle des Δ^5 -Androstendiols (IX)¹⁷⁾, das durch Reduktion des Dehydroandrosterons gewonnen wird, ist das Verhältnis der physiologischen Wirksamkeiten von Oxyketon und Diol im Hahnenkammtest noch wesentlich weiter zuungunsten des letzteren verschoben.

Besonders kraß tritt dieser Aktivitätsunterschied bei dem Reduktionsprodukt (XIV) des Testosterons zutage. Man erhält diesen ungesättigten Dialkohol durch Reduktion des Testosterons mit Aluminiumisopropylat nach Meerwein¹⁸⁾ als einen bei 155° (unkorr.) schmelzenden Stoff, der in dicht verfilzten Nadeln kristallisiert¹⁶⁾. Die Einheitlichkeit dieses so erhaltenen Kristallisates ist wegen seiner nicht leichten Zugänglichkeit noch nicht sicher erwiesen. Da dieses Diol ein, wenn auch erst aus sehr stark mit Wasser versetzter Lösung fallendes Digitonid zu bilden vermag, ist es sehr wahrscheinlich, daß die an C-Atom 3 entstandene OH-Gruppe in der Cholesterinstellung steht, also der im Dehydroandrosteron vorliegenden entspricht. Aus der Tatsache, daß der erhaltene Dialkohol nicht mit dem Reduktionsprodukt des Dehydroandrosterons, dem Δ^5 -Androstendiol, identisch ist, kann man folgern, daß die Doppelbindung in ihrer ursprünglichen Stellung zwischen C-Atom 4 und C-Atom 5 verblieben ist. Für diese Annahme spricht auch die Farbreaktion dieses Δ^4 -Androstendiols (XIV) mit Trichloressigsäure nach Rosenheim¹⁹⁾, die für Δ^4 ungesättigte Sterinalkohole vom Typ des allo-Cholesterins charakteristisch sein soll. Während das Testosteron die höchstwirksame bekannte Substanz ist, besitzt sein Reduktionsprodukt selbst mit 10facher Dosis noch keinerlei Wirkung auf den Kapaunenkamm.

Das Androstandion (XV) ist durch vorsichtige Oxydation des Androsterons mit Chromsäure in der Kälte zu erhalten²⁰⁾. Als Diketon ist es gleichsam der Schlüssel für die gesättigte Androsteron- und Isoandrosterongruppe. Bemerkenswerterweise ist das Androstandion beinahe so wirksam wie das Androsteron; die Einheitsdosis liegt bei 250 γ.

In der Reihe der ungesättigten Hormone nimmt das Androstendion (VIII) eine ähnliche Stellung ein. Es ist entsprechend dem gesättigten Diketon aus Dehydroandro-

steron mit Chromsäure darstellbar²¹⁾ und besitzt die gleiche Aktivität im Kapaumentest wie das Androsteron selbst.

Von besonderem Interesse erschien das Studium von Verbindungen, die mehr Oxy- oder Ketogruppen besitzen als die natürlichen Hormone. Bemerkenswerterweise erwies sich das Diacetat (Schmp. 218/219° unkor.) des 7-Oxo-androstendiols (XVI), das nach einer Methode von Windaus²²⁾ durch Chromsäureoxydation des Δ^5 -Androstendioldiacetates erhalten wird, im Hahnenkammtest mit 2 mg als völlig unwirksam. Einige Umwandlungsprodukte dieses Oxo-diols werden zurzeit untersucht.

Führt man im Testosteron (VII) eine Oxo-Gruppe in die 6-Stellung ein, so verschwindet die hohe Wirksamkeit des Testosterons ebenfalls: Nach unveröffentlichten Versuchen von B. Riegel erwies sich das Acetat des 6-Oxotestosterons (XIX) (Schmp. 194/198° unkor.) mit 1 mg als unwirksam im Hahnenkammtest, löste aber interessanterweise mit 4×500 γ die Reaktion des Follikelhormons im Allen-Doisy-Test an der kastrierten weiblichen Maus aus!

2. Prüfung an der Vesiculardrüse.

Betrachtet man die physiologische Wirksamkeit aller dieser Stoffe auf die Vesiculardrüse infantiler männlicher Ratten, so kann man nach den bisher vorliegenden Resultaten feststellen, daß sie alle qualitativ gleiche Eigenschaften besitzen. Eine vergleichende Übersicht der Gewichtsmengen der wirksamen Dosen gibt folgende Tabelle. Als Einheit wird die Tagesdosis bezeichnet, die, 1 mal täglich über 8 Tage verabfolgt, in der Lage ist, bis zum 9. Tag das unentwickelte Epithel der infantilen Vesiculardrüse in das sekretionsfähige Epithel eines normalen geschlechtsreifen Tieres umzuwandeln, was im histologischen Schnitt festzustellen ist.

Tabelle 2.

Geprüfter Stoff	Dosis im Vesiculardrüsentest mg	Die wirksame Dosis im Verhältnis von Kapaunen- zur Vesiculardüseneinheit
Androsteron (I).....	1,0	5:1
Androstandiol (XII).....	0,3	5—6:1
Androstandion (XV).....	etwa 0,7	2—3:1
Isoandrosteron (X).....	etwa 4,0	4:1
Isoandrostendiol (XIII).....	etwa 1,3	1:1
Dehydroandrosteron (V).....	3,0	5:1
Δ^5 -Androstendiol (IX).....	etwa 0,7	$\frac{1}{2}$:1
Androstendion (VIII).....	0,5	2—3:1
Testosteron (VII).....	etwa 0,1	3:1

Auch hier ist eine gewisse Schlüsselstellung der beiden Diketone unverkennbar. Diese wird noch besonders hervorgehoben, wenn man das Verhältnis der zu injizierenden Anzahl Kapauneneinheiten und der Vesiculardüseneinheit

¹⁶⁾ Butenandt, Tscherning u. Hanisch, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2097 [1935].

¹⁷⁾ Butenandt u. Hanisch, 68, 1861 [1935].

¹⁸⁾ Meerwein u. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 444, 221 [1925].

¹⁹⁾ Rosenheim, Biochem. Z. 23, 47 [1929].

²⁰⁾ Butenandt u. Tscherning, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 229, 189 [1934].

²¹⁾ Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta 18, 986 [1935]; Butenandt u. Hanisch, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1859 [1935].

²²⁾ Windaus, Liebigs Ann. Chem. 520, 98 [1935]; dargestellt von E. Haussmann.

Tabelle 1.

Name	Systematische Bezeichnung	Konstitutionsformel	Ungefährre Kapauneneinheit in γ	Verhältnis der Kapauneneinheiten graphisch dargestellt (Die Einheit ist die wirksame Dosis des Androsterons)
Androsteron	3-epi-Oxy-allo- äatio-cholanon-(17)		200	
iso-Androsteron	3-Oxy-allo- äatio-cholanon-(17)		1 400	
	3-epi-Oxy- äatio-cholanon-(17)			In der 14fachen Dosis des Androsterons noch unwirksam
	3-Oxy- äatio-cholanon-(17)			In der 14fachen Dosis des Androsterons noch unwirksam
Androstanol-(17)- on-(3)	3-Oxo-allo- äatio-cholanol-(17)		50	
Dehydro- androsteron	Δ^5 -3-Oxy- äatio-cholenon-(17)		600	
Testosteron	Δ^4 -3-Oxo- äatio-cholenol-(17)		30	

vergleicht, das beim Androstandion und Androstendion ganz auffallend zugunsten der letzteren verschoben ist^{23).}

Überraschenderweise fallen das iso-Androstandiol und das Δ^5 -Androstendiol aus der Reihe der bisher untersuchten Stoffe heraus. Bei diesen Diolen genügen schon 1 bzw. $1/2$ Kapauneneinheit, um bei täglich einmaliger Verabreichung

während 8 Tagen eine infantile Vesiculardrüse zur vollen Funktionsfähigkeit aufzubauen.

III. Über die Beziehungen der Androsteron-zur Östrongruppe.

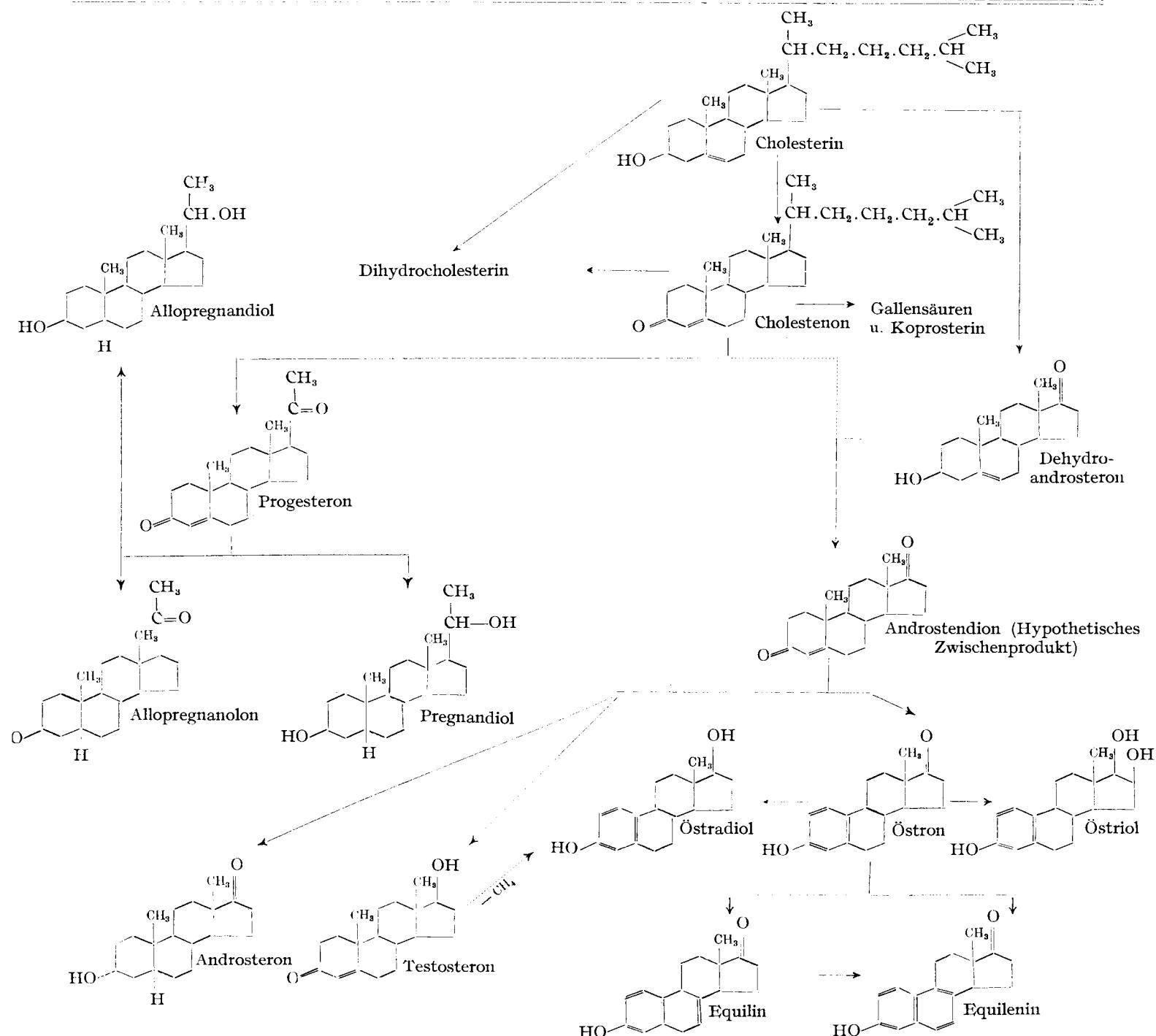
Die Tatsache, daß Androsteron und Östron sich im wesentlichen nur durch ihren Sättigungsgrad unterscheiden, legte den Gedanken nahe, die einzelnen Vertreter der An-

²³⁾ Tschopp, Nature, London **136**, 258 [1935]; Ruzicka u. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 988 [1935]; Butenandt u. Kudszus, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **237**, 75 [1935].

Tabelle 1.

drosterongruppe auch auf ihre Follikelhormonwirksamkeit zu prüfen. Hierbei zeigte es sich, daß dem Δ^5 -Androsten-diol (IX) ebenfalls nach dieser Fichtung eine ganz besondere

Stellung zukommt. Es ist das erste einheitliche, in seiner chemischen Konstitution bekannte Kri-
stallisat, das männliche und weibliche Prägungs-



eigenschaften in sich vereinigt²⁴⁾. Dieser ungesättigte Dialkohol ist im *Allen-Doisy*-Test an der kastrierten weiblichen Maus mit 1,25 mg bei einmaliger Verabreichung, mit 150 γ in protrahierter Injektionstechnik (2 mal täglich über 2 Tage) voll wirksam, und bewirkt an der infantilen normalen weiblichen Ratte mit 35 γ (2 mal täglich über 3 Tage) vorzeitige Öffnung der Vagina mit unmittelbar anschließender Brunst. Das Δ⁵-Androstendiol besitzt also sowohl die charakteristischen Eigenschaften des Östrons, wie die des Androsterons.

Alle übrigen bisher untersuchten im Hahnenkammtest wirksamen Stoffe der Androsterongruppe sind im *Allen-Doisy*-Test an der Maus in Dosen bis zu 2 mg bei einmaliger Injektion völlig unwirksam. An der infantilen normalen weiblichen Ratte dagegen besitzen einige Vertreter der Androsterongruppe, vor allem diejenigen, deren gesättigtes System in Ring A oder B durch Eintritt einer Doppelbindung gestört ist, mit Dosen um 400 γ (2 mal täglich über 3 Tage verabreicht) eine einwandfreie Follikelhormon-

wirkung. Dieses Verhalten ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß das intakte Ovarium des infantilen Tieres in der Lage ist, diese Verbindungen zu Stoffen vom Östrontypus weiter zu dehydrieren, die dann ihrerseits die ihnen eigene physiologische Aktivität entfalten.

Überblickt man zusammenfassend das ganze Gebiet der natürlichen Keimdrüsenhormone unter Berücksichtigung der physiologischen Erfahrungen, die an den auf künstlichen Wegen dargestellten Stoffen gewonnen wurden, so kann man obiges Schema²⁵⁾ ihrer eventuellen Entstehung aus den Sterinen aufstellen.

Alle darin skizzierten Übergänge zu den einzelnen Stofftypen sind heute physiologisch und chemisch zwangsläufig verständlich. Doch bedarf es weiterer Untersuchungen in der hier dargelegten Richtung und vor allem der Auffindung entsprechender Zwischenstufen in natürlichem Material, um diese Vorstellungen weiter zu unterbauen. [A. 134.]

²⁴⁾ Butenandt, Mitt. des Universitätsbundes Göttingen 15, 17/27 [1934]; Dtsch. med. Wschr. 1935, 781; Butenandt u. Kudszus, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 84 [1935].