

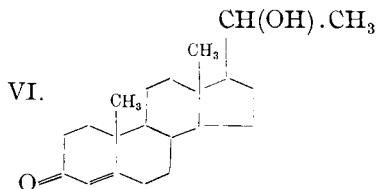
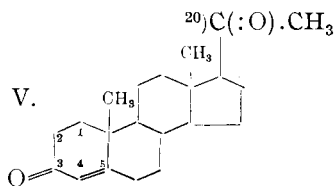
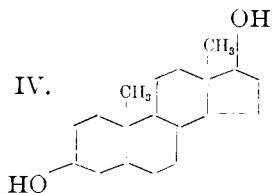
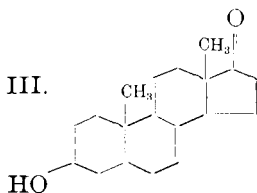
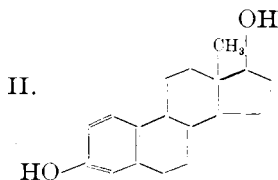
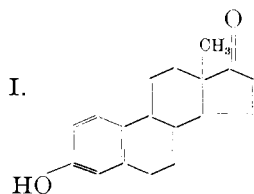
**418. Adolf Butenandt und Josef Schmidt:**  
**Über  $\Delta^4$ -Pregnenol-(20)-on-(3); ein Beitrag zur Spezifität der**  
**Corpus-luteum-Wirkung.**

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 20. November 1934.)

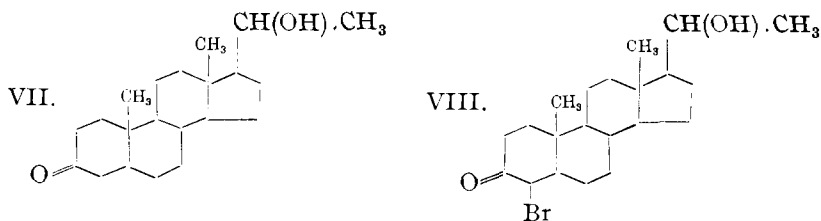
Alle bisher in der Konstitution bekannten Keimdrüsen-Hormone sind Ketone. Interessanterweise hat sich zeigen lassen, daß sowohl das Follikel-Hormon (I), als auch der männliche Prägnanzstoff Androsteron (III) durch Reduktion ihrer Ketogruppe zur sekundären Alkoholgruppe in „Dihydro-Derivate“ übergehen, die in ihrer physiologischen Wirksamkeit die natürlich vorkommenden Ketone weitgehend übertreffen: So haben Schwenk und Hildebrandt<sup>1)</sup> darüber berichtet, daß ein Dihydro-follikelhormon (II) vom Schmp. 168–170° etwa 6-mal so wirksam ist wie das entsprechende Keton (I), und K. Tscherning<sup>2)</sup> hat gefunden, daß das Androsteron (III) durch Behandlung mit Natrium in alkohol. Lösung in ein Dihydro-androsteron (IV) vom Schmp. 219° übergeht, das als solches und in Gestalt seines Acetates (Schmp. 159–160°) eine etwa 3-mal so starke Wirksamkeit entfaltet, wie das natürliche Hormon.

Auf Grund dieser Erfahrungen schien es uns von Interesse, die Wirkungs-Änderung zu untersuchen, die auftritt, wenn man im Corpus-luteum-Hormon (V) die Carbonylgruppe an C<sub>20</sub> in eine sekundäre Alkoholgruppe verwandelt; dieses „Dihydro-Derivat“ würde die Struktur eines



<sup>1)</sup> Naturwiss. **1933**, 177.

<sup>2)</sup> Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. für inner. Medizin XLVI. Kongreß, S. 293 [1934]; Wiener Klin. Wchschr. **1934**, No. 30; Forsch. u. Fortschr. **1934**, No. 22. Ausführliche Veröffentlichung erscheint in der Ztschr. physiol. Chem.



$\Delta^4$ -Pregnenol-(20)-on-(3),  $C_{21}H_{32}O_2$  (VI), besitzen; da es durch direkte Reduktion des Corpus-luteum-Hormons nicht leicht zugänglich ist, haben wir zu seiner Darstellung einen Umweg gewählt, der durch die kürzlich von uns veröffentlichte Überführung des Pregnandiols in Corpus-luteum-Hormon<sup>3)</sup> gegeben war: Das aus Pregnandiol von uns bereitete Pregnanolon-(3)<sup>4)</sup> (VII) läßt sich durch Behandlung mit Brom-Eisessig leicht in das gebromte Oxy-keton VIII überführen<sup>5)</sup>. Behandelt man diesen Stoff mit Pyridin in der Siedehitze, so wird unter Abspaltung von Bromwasserstoff in glatter Reaktion das  $\Delta^4$ -Pregnenolon-(3) (VI) gebildet.

Dieses Dihydro-Derivat des Corpus-luteum-Hormons krystallisiert in Prismen oder Nadeln vom Schmp.  $159^0$  (unkorr.) und zeigt eine optische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +89.7^0$ . Durch Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid geht es in ein Mono-acetat  $C_{21}H_{31}O(O.CO.CH_3)$  vom Schmp.  $138.5^0$  (unkorr.) über, das auch direkt zu erhalten ist, wenn man das Acetat des Pregnanolons-(3)<sup>4)</sup> (VII) durch Behandlung mit Brom-Eisessig in das bei  $167.5^0$  (unkorr.) schmelzende Acetat des 4-Brom-pregnanolons-(3) (VIII) überführt und aus diesem Stoff durch Behandlung mit Pyridin 1 Mol Bromwasserstoff abspaltet.

Hr. Dr. Hohlweg hat im Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, das  $\Delta^4$ -Pregnenolon-(3) (VI) und sein Acetat in ihrer physiologischen Wirksamkeit auf die proliferierte Schleimhaut des infantilen Kaninchens<sup>5)</sup> geprüft. Das Ergebnis war überraschend: Während das Corpus-luteum-Hormon (V) mit 0.5–0.75 mg eine eindeutige Umwandlung der Schleimhaut in die prägravid Form bewirkt, waren das um nur 2 Wasserstoffatome reichere  $\Delta^4$ -Pregnenolon-(3) und sein Acetat mit einer Gesamtdosis von 1 mg noch ohne jede erkennbare Wirkung. Höhere Dosen sollen noch geprüft werden.

Man erkennt aus diesem Befund die Sonderstellung des Corpus-luteum-Hormons im Vergleich mit den beiden anderen Keimdrüsen-Hormonen; in Übereinstimmung mit früher erörterten Befunden<sup>6)</sup> hat es den Anschein, daß die Corpus-luteum-Wirksamkeit besonders spezifisch ist. Wir beabsichtigen, dieser Frage durch die Untersuchung anderer Derivate des Corpus-luteum-Hormons weiter nachzugehen.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, der Rockefeller Foundation und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

<sup>3)</sup> B. 67, 1901 [1934].

<sup>4)</sup> B. 67, 1893 [1934].

<sup>5)</sup> Test nach Clauberg; vergl. Ztschr. physiol. Chem. 227, 84 [1934].

<sup>6)</sup> B. 67, 1614 [1934].

### Beschreibung der Versuche.

Bromierung des Pregnanol-(20)-on-(3)-acetates.

500 mg des Acetates<sup>4)</sup> wurden in 4 ccm Eisessig gelöst und bei 20° mit 6 Tropfen Eisessig-Bromwasserstoff und tropfenweise mit 0.655 ccm Brom-Eisessig-Lösung (1.05 Mol Br<sub>2</sub>) versetzt; es trat sofort Entfärbung der Brom-Lösung ein. Das Reaktionsprodukt wurde nach Beendigung des Umsatzes mit Wasser gefällt und aus reinem Alkohol umkrystallisiert; es wurde in farblosen Nadeln vom Schmp. 167.5° (unkorr.) erhalten. Ausbeute: 450 mg.

5.088 mg Sbst.: 2.270 mg AgBr.

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Br. Ber. Br 18.19. Gef. Br 18.98.

Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem gebromten Acetat des Pregnanolons-(3): 310 mg des gebromten Acetates wurden mit 5 ccm absol. Pyridin 14 Std. zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde konzentriert, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen der getrockneten ätherischen Lösung hinterblieb ein Öl, das in sehr wenig Alkohol gelöst und durch Abkühlen und Reiben zur Krystallisation gebracht wurde. Das in Nadeln krystallisierende ungesättigte Keto-acetat wurde aus reinem und aus verd. Alkohol umgelöst. Schmp. 138.5°. Ausbeute: 90 mg.

5.171 mg Sbst.: 14.590 mg CO<sub>2</sub>, 4.420 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.04, H 9.56.

Gef. „ 76.95, „ 9.56.

Abspaltung von Bromwasserstoff aus gebromtem Pregnanolon-(3): 550 mg bromiertes Pregnanolon-(3)<sup>3)</sup> wurden mit 8 ccm absol. Pyridin 12 Std. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung geschah wie vorstehend angegeben. Das Δ<sup>4</sup>-Pregnenolon-(3) (VI) krystallisiert aus reinem Alkohol in charakteristischen Prismen, aus verd. Alkohol in Nadeln. Schmp. 159° (unkorr.); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +89.7° (in absol. Alkohol). Ausbeute: 140 mg.

4.555 mg Sbst.: 13.280 mg CO<sub>2</sub>, 4.060 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.68, H 10.20.

Gef. „ 79.52, „ 9.97.

Acetat: 20 mg des Δ<sup>4</sup>-Pregnenolons-(3) wurden mit 2 ccm Essigsäure-anhydrid 10' zum Sieden erhitzt; das Acetat wurde aus verd. Alkohol umgelöst. Es ist identisch mit dem aus gebromten Pregnanolon-(3)-acetat mit Pyridin erhaltenen Produkt. Schmp. und Misch-Schmp. 138.5°. Ausbeute: 20 mg.