

leicht Methanol. Das Umkristallisieren mußte bei all diesen Körpern schnell und schonend erfolgen. Schmp. 104° (unter Zers.).

33.84, 22.90 mg Sbst.: 69.54, 47.07 mg CO<sub>2</sub>, 12.78, 9.19 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Br (363). Ber. C 56.19, H 4.16. Gef. C 55.88, 56.06, H 4.21, 4.49.

Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Benzol-Lösung des Halb-acetal-esters und einmaliges Umkristallisieren aus reinem Benzol wurde durch Methylalkohol-Abspaltung der reine Keto-methylester zurück erhalten.

β-Diphenylen-β-brom-brenztraubensäure-methylester-äthyl-halbacetal wurde dargestellt durch 2-maliges schnelles Umkristallisieren von Methylester-methylhalbacetal aus wenig warmem Äthanol, also durch Umacetalisierung. Schöne lange, schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 102° (unter Zers.).

43.01 mg Sbst.: 90.95 mg CO<sub>2</sub>, 16.95 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Br (377). Ber. C 57.27, H 4.54. Gef. C 57.48, H 4.41.

β-Diphenylen-β-brom-brenztraubensäure-äthylester-methyl-halbacetal mit dem Schmp. 98° wurde durch 3-maliges Umkristallisieren von Äthylester-äthylhalbacetal aus möglichst wenig warmem Methanol erhalten (Umacetalisierung). Ausb. 55%.

30.74 mg Sbst.: 64.62 mg CO<sub>2</sub>, 12.87 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Br (377). Ber. C 57.27, H 4.54. Gef. C 57.33, H 4.68.

Durch 4-maliges Umkristallisieren aus warmem Eisessig wurde der Keto-äthylester erhalten, also das Halbacetal-Methanol wieder abgespalten, wodurch bewiesen wurde, daß keine Umesterung eingetreten war.

Katalyse der Umesterungen durch abgespaltenen Bromwasserstoff ist nicht anzunehmen, da beim Abdestillieren einer methylalkoholischen Lösung von Diphenylen-brom-brenztraubensäure-methylester nach 10 Min. langem Sieden im Destillat Bromwasserstoff weder mit Lackmus, noch mit Silbernitrat, noch mit der Beilstein-Probe nachzuweisen war. Erst nach  $\frac{1}{2}$  Stde. wurden die beiden letzten Reaktionen ganz schwach positiv.

### 365. Ulrich Westphal: Über Enol-Derivate des Progesterons und anderer $\alpha, \beta$ -ungesättigter Steroid-Ketone.

Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr u. d. Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 21. September 1937.)

Im Gebiete der Keimdrüsenhormone ist eine große Anzahl von Derivaten dargestellt worden, die in ihrer physiologischen Wirksamkeit charakteristische Eigenschaften aufweisen. Butenandt fand, daß Veresterung des Oestrons, z. B. durch Benzoylierung, die Wirkung im Allen-Doisy-Test später eintreten und über einen längeren Zeitraum anhalten läßt<sup>1</sup>); dieses als „protrahierte Wirksamkeit“ bezeichnete Verhalten wird bei der therapeutischen Verwendung des Oestradiol-benzoates klinisch verwertet. Entsprechende Versuche an männlichen Keimdrüsenhormonen ergaben ebenfalls eine protrahierte Wirkung der Ester<sup>2</sup>).

<sup>1)</sup> A. Butenandt, Ztschr. physiol. Chem. **191**, 149 [1930]; A. Butenandt u. I. Störmer, Ztschr. physiol. Chem. **208**, 132 [1932].

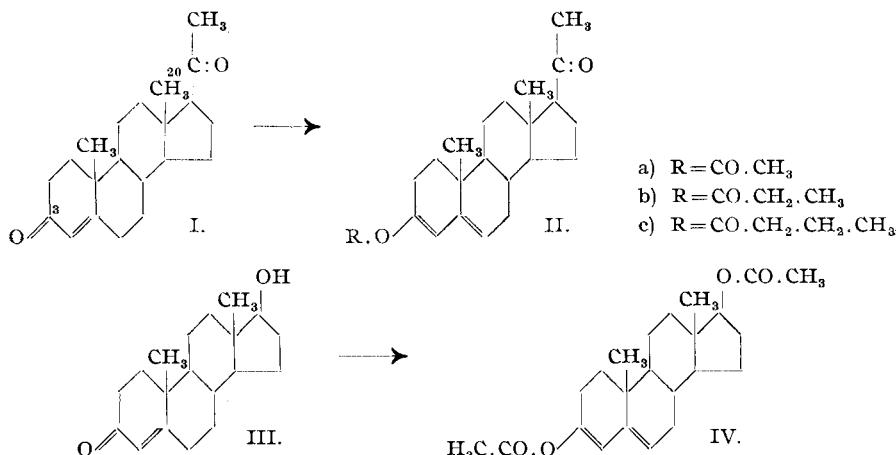
<sup>2)</sup> A. Butenandt u. K. Tscherning, Ztschr. physiol. Chem. **234**, 228 [1935]; K. Miescher, A. Wettstein u. E. Tschopp, Schweiz. med. Wschr. **66**, 763 [1936].

Derivate mit starker und protrahierter Wirksamkeit sind bisher nur von im Molekül vorliegenden alkoholischen oder phenolischen Oxygruppen beschrieben worden; bei den Abkömmlingen der Ketogruppe (Oxim, Semicarbazone) zeigte sich nur geringe oder keine physiologische Wirkung<sup>3)</sup>. Von dem Schwangerschaftshormon Progesteron<sup>4)</sup> (I), das als funktionelle Gruppen nur zwei Carbonylsauerstoffatome besitzt, wurden bisher keine wirksamen Derivate dargestellt. Die Erreichung dieses Ziels wurde auf dem Wege über die Enolester angestrebt und bereits kurz mitgeteilt<sup>5)</sup>.

Die Darstellung von Enolestern aus Ketonen der alicyclischen Reihe wurde erstmalig von C. Mannich durchgeführt<sup>6)</sup>; bei 2-tägigem Kochen von Cyclohexanon mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat entstand das entsprechende Enolacetat. In anderen Fällen ließen sich die Enolester cyclischer Ketone mit den Säureanhydriden allein durch Erhitzen auf 175—250° gewinnen.

Die Darstellungsweise der Enolester von Mannich wandte ich vor 2 Jahren auf das Cholestenon an; inzwischen berichteten jedoch L. Ruzicka und W. H. Fischer<sup>7)</sup>, in analoger Weise das Enolacetat des Cholestenons erhalten zu haben. H. H. Inhoffen<sup>8)</sup> bereitete das Cholestenon-enol-acetat durch Kochen des Ketons mit einer Mischung von Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid.

In entsprechender Weise stellte ich vom Progesteron (I) und Testosteron (III) Enolderivate (II, IV) dar. Das Testosteron lieferte dabei in



praktisch quantitativer Ausbeute ein Diacetat (IV), dessen Schmp. nach Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln bei 153—155°<sup>9)</sup> lag<sup>10)</sup>.

<sup>3)</sup> A. Butenandt, Ztschr. angew. Chem. **44**, 905 [1931]; R. Deanesly u. A. S. Parkes, Biochem. Journ. **31**, 1161 [1937].

<sup>4)</sup> zusammenfassende Darstellung bei U. Westphal, Ergebn. Physiol. exper. Pharmakol. **37**, 273 [1935]. <sup>5)</sup> U. Westphal, Naturwiss. **24**, 696 [1936].

<sup>6)</sup> B. **39**, 1594 [1906]; C. Mannich u. V. H. Hâncu, B. **41**, 567 [1908].

<sup>7)</sup> Helv. chim. Acta **19**, 806 [1936]. <sup>8)</sup> B. **69**, 2141 [1936].

<sup>9)</sup> alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

<sup>10)</sup> Nach meiner kurzen Mitteilung hierüber (s. Anm. 5) berichteten auch L. Ruzicka u. W. H. Fischer (Helv. chim. Acta **19**, 1371 [1936]) über das gleiche Testosterondiacetat (mit einem Schmp. 150—151° [korrig.]) und andere Testosteron-enol-ester; die weiteren Versuche wurden daher auf das Progesteron beschränkt.

Acetat und Propionat des Progesterons (IIa, b) wurden durch Kochen mit den Säureanhydriden und -chloriden dargestellt, im Falle des *n*-Butyrates (IIc) erwies sich Erhitzen mit dem Anhydrid und Natriumbutyrat als günstiger.

Die Enolderivate stellen gut krystallisierende farblose Stoffe dar, die in Chloroform spielend, in Aceton gut, in Äthanol und Methanol verhältnismäßig schwerer löslich sind; mit Tetranitromethan liefern sie, im Gegensatz zum Testosteron und Progesteron, starke Gelb- bis Braunfärbung. Es sei erwähnt, daß die Beständigkeit des Enol-butyrate so gering ist, daß es sich auch in reinem Zustande beim Lagern über mehrere Monate von selbst zersetzt; dies stimmt damit überein, daß auch der Enol-buttersäure-ester des Cyclohexanons so leicht verseifbar ist, daß seine Darstellung in besonders vorsichtiger Weise vorgenommen werden muß<sup>11)</sup>. Die Gewinnung eines krystallisierten Stearin-säure-enol-esters gelang nicht. Die Daten der erhaltenen Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

	Progesteron-enol-			Testosteron-
	-acetat	-propionat	- <i>n</i> -butyrat	diacetat
Schmelzpunkt . . . . .	138°	134—136°	116—118°	153—155°
$[\alpha]_D^{20}$ (in Chloroform) . . . . .	—41.9°	—40.6°	—37.8°	—151°
U.-V.-Absorptionsmaximum .	240 m $\mu$	—	—	240 m $\mu$
K. E. <sup>12)</sup> . . . . .	1.2 mg	5 mg	6 mg	125 γ

Bei der durch die Acylierung erzwungenen Enolisierung des Progesterons (I) bildet nur eins der beiden Carbonylsauerstoffatome die Enolgruppierung aus. Es darf mit Sicherheit angenommen werden, daß dies am C-Atom 3 geschieht, da die Enolisierungstendenz der Ketogruppe am Sechsring durch die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ständige Doppelbindung noch verstärkt wird; da andererseits bei acyclischen einfachen Ketonen eine acylierende Enolisierung bisher nicht durchführbar war<sup>13)</sup>, ist sie auch für die Oxogruppe am C<sub>20</sub> sehr unwahrscheinlich. Auch für die bei der Acylierung des  $\Delta^4$ -Androsten-dions-(3.17) erhaltenen Mono-enol-ester ist eine Enolgruppierung am C<sub>3</sub> wahrscheinlich<sup>14)</sup>, obwohl sich bei Fünfringketonen eine Enolisierung, wenn auch mit größerer Schwierigkeit als beim Sechsring, erzwingen läßt<sup>6)</sup>.

Aus dem Ultraviolet-Absorptionsspektrum der erhaltenen Enolester<sup>15)</sup> mit einem Maximum bei etwa 240 m $\mu$  (Fig. 1) ergibt sich, daß die beiden Äthylenbindungen der doppelt ungesättigten Enolgruppierung in Konjugation stehen; zur Klärung der früher<sup>6)</sup> offengelassenen Frage ihrer Lage im Ring-System wurde das Cholestenon-enol-acetat herangezogen, da eine Übertragung der an dieser Verbindung erhobenen Befunde auf die vorliegenden Enolester bei der Gleichartigkeit der entsprechenden Molekülteile zulässig erscheint.

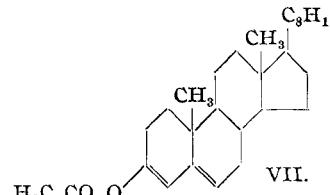
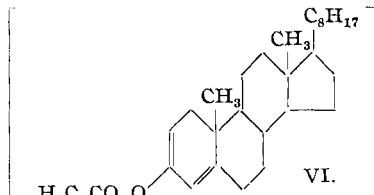
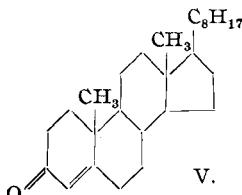
<sup>11)</sup> B. **41**, 574 [1908].

<sup>12)</sup> K. E. = 1 Kanincheneinheit bzw. 1 Kapauneneinheit.

<sup>13)</sup> W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 2. Aufl., Leipzig 1934, Bd. I, S. 182. <sup>14)</sup> Helv. chim. Acta **19**, 807, 1372 [1936].

<sup>15)</sup> Die Messung der Absorptionsspektren wurde von Hrn. Dr. Hagedorn u. Hrn. cand. chem. Eckhardt im Allgem. chem. Laborat. d. Universität Göttingen durchgeführt.

Für dieses Enolderivat des Cholestenons hat Inhoffen<sup>8)</sup> durch Bromierungsversuche sehr wahrscheinlich gemacht, daß sich die beiden Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen 3—4 und 5—6 befinden, daß also bei der Enolisierung des Cholestenons (V) eine Verschiebung in den Ring B hinein stattfindet (VII).



Ich versuchte, über die Lage der Doppelbindungen, die nach dem Absorptionsspektrum (Fig. 1) in Konjugation stehen, durch Einwirkung von Maleinsäureanhydrid Aufschluß zu gewinnen. Auf Grund der Bredtschen Regel dürfte die Verbindung VII keine glatte Addition zeigen, da das entstandene Addukt eine Doppelbindung enthalten würde, die von einem Brückenkopf ausgeht. Ein Stoff der Formel VI dagegen sollte in normaler Weise Maleinsäureanhydrid addieren. Es ergab sich, daß das Cholestenon-enol-acetat unter milden Bedingungen kein Maleinsäureanhydrid anlagerte. Wurde jedoch die Umsetzung bei höherer Temperatur über viele Stunden vollzogen, so reagierte ein gewisser Anteil unter Bildung eines schwach gelblichen, außerordentlich schwerlöslichen pulverigen Produktes, das bei etwa 260° (unter Zers.) schmilzt und ein Molekulargewicht von etwa 1800 aufweist<sup>16)</sup>; es bildet ein äußerst schwerlösliches Natriumsalz und unterscheidet sich in allen Eigenschaften von den bekannten<sup>17)</sup> Maleinsäureanhydrid-Addukten der Sterine. Die sich aus diesen Be-

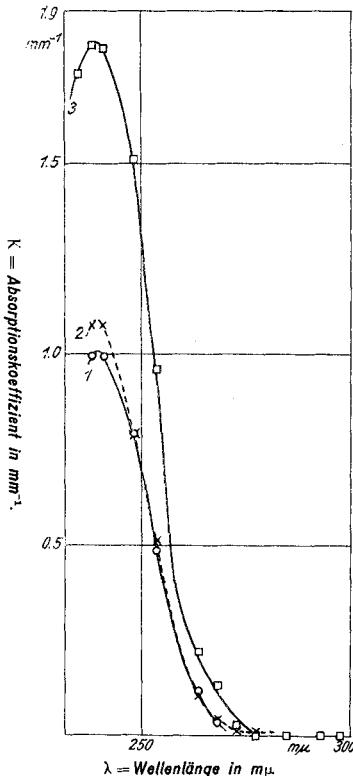


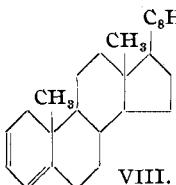
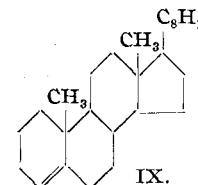
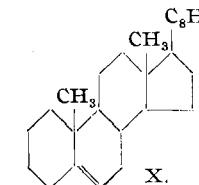
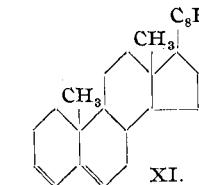
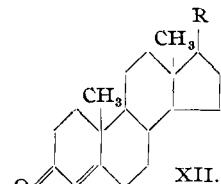
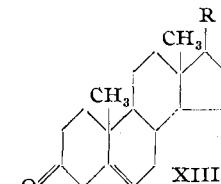
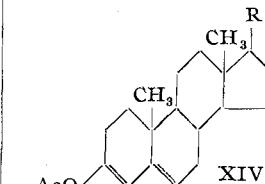
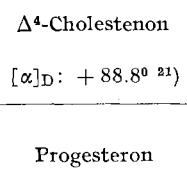
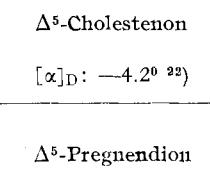
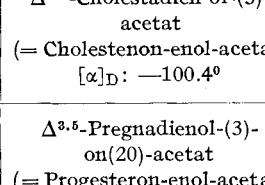
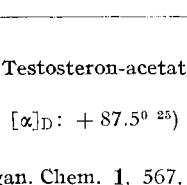
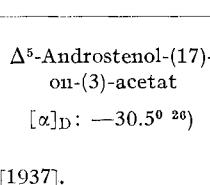
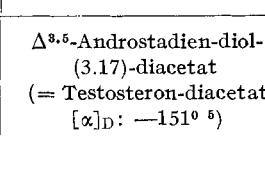
Fig. 1. Absorptionsspektren.  
 Kurve 1. —○— Progesteron-enol-acetat;  
 0.01-proz.-Lösung in Chloroform  
 Kurve 2. -x-x- Testosteron-diacetat;  
 0.01-proz.-Lösung in Chloroform  
 Kurve 3. —□— Cholestenon-enol-acetat;  
 0.02-proz.-Lösung in Chloroform

<sup>16)</sup> über einige Versuche zur Klärung der hier vorliegenden Reaktion soll später berichtet werden.

<sup>17)</sup> A. Windaus u. A. Lüttringhaus, B. **64**, 850 [1931]; H. H. Inhoffen, A. **508**, 81 [1933].

fundene ergebende Folgerung, daß — entsprechend der Formulierung von Inhoffen — dem Cholestenon-acetat nicht die Formel VI zukommen könne, sondern eine Konstitution VII, die für die anomale Reaktion mit Maleinsäureanhydrid verantwortlich sei, erhielt bald eine Stütze durch analoge Ergebnisse von H. E. Stavely und W. Bergmann<sup>18)</sup>. Diese Autoren fanden, daß das Cholesterylen (XI), dessen Doppelbindungen ebenso liegen wie im Cholestenon-acetat (VII), unter milden Bedingungen ebenfalls

Tabelle 2.

 <p>VIII.  <math>\Delta^{2,4}</math>-Cholestadien  (Schmp. 63°)  <math>[\alpha]_D: +114^\circ</math> <sup>18)</sup></p>	 <p>IX.  Pseudocholesten  <math>[\alpha]_D: +64.9^\circ</math> <sup>19)</sup></p>	 <p>X.  Cholesten  <math>[\alpha]_D: -56.3^\circ</math> <sup>20)</sup></p>	 <p>XI.  <math>\Delta^{3,5}</math>-Cholestadien  (= Cholesterylen)  (Schmp. 79—80°)  <math>[\alpha]_D: -103.8^\circ</math> <sup>18)</sup></p>
a) R = —C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  <p>XII.  <math>\Delta^4</math>-Cholestenon  <math>[\alpha]_D: +88.8^\circ</math> <sup>21)</sup></p>	 <p>XIII.  <math>\Delta^5</math>-Cholestenon  <math>[\alpha]_D: -4.2^\circ</math> <sup>22)</sup></p>	 <p>XIV.  <math>\Delta^{3,5}</math>-Cholestadien-ol-(3)-acetat  (= Cholestenon-enol-acetat)  <math>[\alpha]_D: -100.4^\circ</math></p>	
b) R = —CO·CH <sub>3</sub>  <p>Progesteron  <math>[\alpha]_D: +193.5^\circ</math> <sup>23)</sup></p>	 <p>Delta-5-Pregnendion  <math>[\alpha]_D: +65.5^\circ</math> <sup>24)</sup></p>		 <p>Delta-3,5-Pregnadienol-(3)-acetat  (= Progesteron-enol-acetat)  <math>[\alpha]_D: -41.9^\circ</math> <sup>5)</sup></p>
c) R = —O—CO·CH <sub>3</sub>  <p>Testosteron-acetat  <math>[\alpha]_D: +87.5^\circ</math> <sup>25)</sup></p>	 <p>Delta-5-Androstenol-(17)-on-(3)-acetat  <math>[\alpha]_D: -30.5^\circ</math> <sup>26)</sup></p>		 <p>Delta-3,5-Androstadien-diol-(3,17)-diacetat  (= Testosteron-diacetat)  <math>[\alpha]_D: -151^\circ</math> <sup>6)</sup></p>

<sup>18)</sup> Journ. organ. Chem. 1, 567, 575 [1937].

<sup>19)</sup> J. Mauthner, Monatsh. Chem. 28, 1113 [1907].

<sup>20)</sup> J. Mauthner, Monatsh. Chem. 27, 421 [1906].

<sup>21)</sup> vergl. Lettré-Inhoffen, Über Sterine, Gallensäuren usw., Stuttgart 1936, S. 21, Anm. 37. <sup>22)</sup> A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, B. 69, 882 [1936].

<sup>23)</sup> A. Butenandt u. U. Westphal, B. 67, 2085 [1934].

<sup>24)</sup> U. Westphal u. J. Schmidt-Thomé, B. 69, 889 [1936].

<sup>25)</sup> A. Butenandt u. G. Hanisch, Ztschr. physiol. Chem. 237, 89 [1935].

<sup>26)</sup> A. Butenandt u. G. Hanisch, B. 69, 2773 [1936].

keine Addition von Maleinsäureanhydrid ergibt, bei energischerer Einwirkung jedoch ein schwach gelbliches, amorphes Pulver liefert, das in seinen Eigenschaften dem von mir aus VII erhaltenen völlig entspricht. Demgegenüber gewannen sie von dem  $\Delta^{2,4}$ -Cholestadien (VIII) erwartungsgemäß schon unter verhältnismäßig milden Bedingungen ein normales Anlagerungsprodukt.

Eine weitere Stütze dafür, daß in den Enolestern der genannten  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Steroidketone die Doppelbindungen zwischen den Kohlenstoffatomen 3—4 und 5—6 liegen, ergibt sich aus dem Vergleich einiger in Tab. 2 zusammengestellter Drehwerte. Beim Übergang Pseudocholesten ( $\Delta^4$ ) (IX)  $\rightarrow$  Cholesten ( $\Delta^5$ ) (X)  $\rightarrow$  Cholesterylen ( $\Delta^{3,5}$ ) (XI) ändert sich die optische Drehung in negativer Richtung; das  $\Delta^{2,4}$ -Cholestadien (VIII) dagegen steht mit seiner hohen positiven Drehung am entgegengesetzten Ende dieser Reihe. Eine gleiche Änderung des Drehungssinnes zeigt sich beim Vergleich:  $\Delta^4$ -ungesättigtes Steroidketon (XII a—c)  $\rightarrow$   $\Delta^5$ -ungesättigtes Steroidketon (XIII a—c)  $\rightarrow$   $\Delta^{3,5}$ -Enolacetat (XIV a—c).

Die Tatsache, daß aus dem  $\Delta^4$ -ungesättigten Keton (V) bei der acetylierenden Enolisierung nicht ein Acetat vom Typus VI entsteht, sondern daß sich das System der konjugierten Doppelbindungen in den Ring B hinein verschiebt (VII), findet eine Parallel in dem Befund von Stavely und Bergmann<sup>18)</sup>, daß sich das  $\Delta^{2,4}$ -Cholestadien (VIII) unter der Wirkung von Säuren in das  $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien (= Cholesterylen, XI) umlagert; sie schließen daraus, daß ein System konjugierter Doppelbindungen weniger stabil ist, wenn es in einem Ringe gelegen ist, als wenn es sich über zwei Ringe erstreckt.

Im physiologischen Versuch zeigte das Testosteron-diacetat (IV) erwartungsgemäß eine protrahierte Wirksamkeit; die Kapauneneinheit wurde nach der Methodik von Butenandt und Tscherning<sup>27)</sup> zu etwa 125 γ gefunden, der Höchstwert ist etwa am 5. Tag nach der Injektion erreicht. Im Allen-Doisy-Test an der kastrierten Maus war mit 2 mg (in 4-facher Unterteilung in öliger Lösung) keinerlei Wirksamkeit festzustellen<sup>28)</sup>. Die Enolester des Progesterons erwiesen sich im Test am infantilen Kaninchen nach Clauberg<sup>29)</sup> als wirksam; die Art der Reaktion an der Uterusschleimhaut war praktisch von der des Progesterons nicht unterschieden, ihr Abklingen erfolgte etwa ebenso schnell wie beim Progesteron, eine protrahierte Wirkung konnte nicht festgestellt werden (s. Versuchsteil). In quantitativer Hinsicht sind die beschriebenen Progesteron-enoester dem Progesteron (1 K. E. = 0.6—0.7 mg) unterlegen (vergl. Tab. 1). Im Hinblick auf die starke Spezifität der Progesteronwirkung<sup>30)</sup> ist anzunehmen, daß die Aktivität der Derivate durch mehr oder weniger vollständige Spaltung im Organismus zustande kommt. Im Allen-Doisy-Test an der kastrierten Maus war das Progesteron-enol-acetat mit 2 mg (in 4-facher Unterteilung in öliger Lösung) völlig unwirksam.

Der Schering-Kahlbaum-A.-G., insbesondere Hrn. Prof. Dr. W. Schoeller, danke ich für die Unterstützung meiner Arbeit.

<sup>27)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **229**, 167 [1934].

<sup>28)</sup> vergl. Anm. 5; Helv. chim. Acta **19**, 1373 [1936]; Biochem. Journ. **31**, 1161 [1937].

<sup>29)</sup> Methodik nach A. Butenandt, U. Westphal u. W. Hohlweg, Ztschr. physiol. Chem. **227**, 84 [1934]. — Hrn. Dr. Hohlweg, Hauptlaborat. d. Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, bin ich für die Durchführung dieser Versuche zu bestem Dank verpflichtet.

<sup>30)</sup> vergl. U. Westphal, Neue Deutsche Klinik (im Druck).

### Beschreibung der Versuche.

#### Cholestenon-enol-acetat (VII).

Die Darstellung erfolgte nach der Methodik von Inhoffen<sup>8)</sup>; als günstig erwiesen sich die Anwendung geringerer Mengen Acetylierungsmittel, Erniedrigung der Reaktionstemperatur und Verkürzung der Einwirkungszeit. So wurden aus 16 g Cholestenon mit 20 ccm Essigsäureanhydrid und 20 ccm Acetylchlorid durch  $1\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen auf 95—105° (unter N<sub>2</sub>) nach Eindampfen im Vak., Aufnehmen in wenig Chloroform und Eingießen in etwa 250 ccm Alkohol 14 g reines Cholestenon-acetat vom Schmp. 78° gewonnen; nach Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmp. scharf bei 81°.

Optische Drehung: 25.3 mg Sbst., in 2 ccm absol. Chloroform,  $l = 1$  dm.  $\alpha_D^{20}$ : —1.27°;  $[\alpha]_D^{20}$ : —100.4°.

#### Diacetat des Testosterons (IV).

100 mg Testosteron (III) vom Schmp. 151—153° wurden in einem Gemisch von 2 ccm Essigsäureanhydrid und 3 ccm Acetylchlorid  $4\frac{1}{2}$  Stdn. unter Stickstoff bei Ausschluß der Luftfeuchtigkeit im Paraffinbade so erhitzt, daß die Lösung im gelinden Sieden blieb. Da das Acetylchlorid trotz Rückflußkühler langsam verdampfte, mußte die Temperatur hierbei allmählich von 100 bis auf 155° gesteigert werden. Das Reaktionsmittel wurde im Vak. abdestilliert und ein geringer Rest Essigsäureanhydrid durch 3-maliges Abdampfen mit Alkohol entfernt. Aus Alkohol kristallisierten direkt 96 mg vom Schmp. 151—54°; nach Behandeln mit Tierkohle und mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol, verd. Aceton, Essigester und Methanol bildete das Testosteron-diacetat rechtwinklige glänzende Blättchen vom Schmp. 153—155°. Der Misch-Schmp. mit Testosteron vom Schmp. 153° lag bei 130°. Mit Tetranitromethan in Chloroform-Lösung trat eine starke Gelbfärbung auf.

4.006 mg Sbst.: 10.900 mg CO<sub>2</sub>, 3.130 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 74.14, H 8.66. Gef. C 74.21, H 8.74.

Optische Drehung: 13.0 mg Sbst., in 2 ccm absol. Chloroform,  $l = 1$  dm.  $\alpha_D^{20}$ : —0.98°;  $[\alpha]_D^{20}$ : —151°.

Zur Verseifung des Testosteron-diacetates wurden 11 mg in einer Mischung von 2 ccm Alkohol und 1 ccm 5-n. währ. Schwefelsäure  $\frac{3}{4}$  Stdn. gekocht, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol lag reines Testosteron vor (Mischprobe).

#### Enol-acetat des Progesterons (IIa).

100 mg Progesteron (I) vom Schmp. 122° wurden in der für das Testosteron beschriebenen Weise in einer Mischung von 2 ccm Essigsäureanhydrid und 3 ccm Acetylchlorid 5 Stdn. erhitzt, indem die Temperatur des Paraffinbades allmählich von 100 auf 150° gesteigert wurde. Nach dem Verdampfen des Reaktionsmittels im Vak. wurde aus Alkohol ein kristallisiertes Produkt erhalten, das nach Behandeln mit Tierkohle und mehrmaligem Umkristallisieren aus reinem und verd. Alkohol, Aceton und Methanol glänzende rhombische Blättchen vom Schmp. 138° lieferte. Die Ausbeute an reinstem Enol-

acetat betrug 53 mg. Mit Tetranitromethan in Chloroformlösung trat starke Gelbfärbung auf.

4.991 mg Sbst.: 14.190 mg CO<sub>2</sub>, 3.990 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.47, H 9.05. Gef. C 77.54, H 8.94.

Optische Drehung: 16.7 mg Sbst., in 2 ccm absol. Chloroform,  $l = 1$  dm.  $\alpha_D^{20}:$  —0.35°;  $[\alpha]_D^{20}:$  —41.9°.

Die Verseifung des Progesteron-enol-acetates wurde in der beim Testosteron-diacetat beschriebenen Weise durchgeführt und lieferte reines Progesteron (Mischprobe).

#### Enol-propionat des Progesterons (IIb).

Die Bildung des Enol-propionates verlief nicht so glatt wie die der Acetate; das entstandene Produkt mußte durch sehr häufiges Umkristallisieren gereinigt werden. Verdünnen der Reaktionslösung mit absol. Xylool oder Toluol bot keinen Vorteil, Verkürzung der Reaktionszeit erwies sich als günstig. Zur Darstellung wurden 400 mg Progesteron in einer Mischung von 2.5 ccm Propionsäure-anhydrid und 2.5 ccm Propionylchlorid unter den oben angegebenen Bedingungen 1 Stde. auf 120° erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vak. wurde das Produkt ausgeäthert und die ätherische Lösung gründlich mit 1-*n*. Soda gewaschen. Aus verd. Alkohol wurde ein rohes Krystallisat erhalten, das bei 120—122° schmolz und mit Progesteron eine Schmp.-Erniedrigung von 20° zeigte. Nach Tierkohlebehandlung und häufigem Umkristallisieren aus verd. Aceton, Äthanol und Methanol lag der Schmp. konstant bei 134—136°. Die Chloroformlösung färbte sich mit Tetranitromethan stark gelb.

3.728 mg Sbst.: 10.595 mg CO<sub>2</sub>, 3.040 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.78, H 9.25. Gef. C 77.55, H 9.13.

Optische Drehung: 22.4 mg Sbst., in 2 ccm absol. Chloroform,  $l = 1$  dm.  $\alpha_D^{20}:$  —0.455°;  $[\alpha]_D^{20}:$  —40.6°.

#### Enol-*n*-butyrat des Progesterons (IIc).

Die Darstellung des Butyrates durch Erhitzen mit dem Säureanhydrid und Säurechlorid erwies sich als undurchführbar; das Reaktionsprodukt verharzte dabei völlig. Es wurden daher 400 mg Progesteron und 500 mg Natriumbutyrat in 7 ccm *n*-Buttersäure-anhydrid unter den üblichen Bedingungen 2 Stdn. auf 195° erhitzt; nach dem Eindampfen, Ausäthern und Waschen der ätherischen Lösung mit wenig verd. Natronlauge wurde aus Methanol ein krystallisiertes Produkt (219 mg) vom Schmp. 105° erhalten, das nach Behandeln mit Tierkohle und häufigem Umkristallisieren aus verd. Methanol und Äthanol, am besten aus reinem Methylalkohol, konstant bei 116—118° schmolz. Durch Mischung mit Progesteron wurde der Schmp. um etwa 20° erniedrigt. Die Krystalle des Progesteron-enol-butyrates wachsen in charakteristischer Weise von einem Zentrum ausgehend strahlenförmig nach allen Seiten, die heranwachsenden Fäden bilden ein kugelförmiges Moosgeflecht. Sie lassen sich in trocknem Zustande nur schwierig handhaben, da sie durch Reibungselektrizität stark umhersprühen. Mit Tetranitromethan in Chloroformlösung tritt Braunfärbung auf.

3.156 mg Sbst.: 9.010 mg CO<sub>2</sub>, 2.760 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 78.07, H 9.44. Gef. C 77.90, H 9.79.

Optische Drehung: 24.9 mg Sbst., in 2 ccm absol. Chloroform,  $l = 1$  dm.  $\alpha_D^{20}:$  —0.47°;  $[\alpha]_D^{20}:$  —37.8°.

Auswertung des Testosteron-diacetates im Hahnenkammtest<sup>27)</sup>.

Dosis in einmaliger subkutaner Injektion in Sesamöl an je 3 Tiere verabreicht; Durchschnitt der Höchstwerte, die jeweils etwa am 5. Tag erreicht wurden:

Dosis .....	50 γ	100 γ	150 γ	200 γ
Flächenwachstum .....	9.2 %	11.1 %	26.3 %	37.6 %

Prüfung des Progesteron-enol-acetates im Clauberg-Test  
auf protrahierte Wirksamkeit.

Den infantilen Kaninchen wurde nach üblicher Vorbehandlung mit Follikelhormon<sup>28)</sup> das Progesteron-enol-acetat in öliger Lösung, über 5 Tage verteilt, injiziert. Die histologische Prüfung wurde an je 2 Tieren am 6., 9. und 12. Tage vorgenommen. Weder bei Verabreichung der K. E. (1.2 mg) noch bei 5-facher Überdosierung (6 mg) ließ sich am 9. Tag noch eine Reaktion an der Uterusschleimhaut erkennen. Vergleichsversuche mit Progesteron in entsprechender Dosierung (0.6 bzw. 3 mg) zeigten am 9. Tag ebenfalls keine bzw. ganz geringe Wirksamkeit. Am 12. Tage war das Ergebnis in allen Fällen völlig negativ.

---

**366. Ulrich Westphal und Heinrich Hellmann: Über Versuche  
zur partiellen Reduktion des Androstendions.**

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr u. d. Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 23. September 1937.)

Seit einiger Zeit haben wir uns mit Versuchen zur partiellen Reduktion des  $\Delta^4$ -Androsten-dions-(3.17) (I) beschäftigt, die uns hoffen ließen, zu Vertretern der Testosterongruppe zu gelangen. Wenn es gelingt, die Oxogruppe am C-Atom 3 vor der Anlagerung von Wasserstoff zu schützen und nur die Ketogruppe  $C_{17}$  zu reduzieren, muß man einen Stoff von der Struktur des Testosterons (IV) erhalten.

Das Ziel einer solchen Darstellung des Testosterons durch partielle Reduktion des Androstendions ist nun vor kurzer Zeit von L. Mamoli und A. Vercellone<sup>1)</sup> auf einem besonders eleganten Wege erreicht worden: diese Autoren ließen auf das ungesättigte Diketon gärende Hefe einwirken, die in spezifischer Weise nur die Oxogruppe am C-Atom 17 reduziert und in glatter Reaktion das Testosteron entstehen läßt.

Wir selbst führten die partielle Reduktion des Androstendions zum Testosteron in der Weise durch, daß wir die Ketogruppe  $C_3$  durch Semicarbazongbildung (II) schützen<sup>2)</sup> und darauf die Oxogruppe am C-Atom 17 reduzierten (III). Obwohl wir uns dessen bewußt sind, daß diese Darstellungsweise, die das Testosteron (IV) nur in geringer Ausbeute zu erhalten gestattet,

<sup>1)</sup> B. 70, 470 [1937].

<sup>2)</sup> Es sei erwähnt, daß Asahina u. Ishidate (B. 67, 1202 [1934]) bei der Darstellung des 10-Oxy-camphers aus dem *d*-Keto-pinsäure-ester ebenfalls die Semicarbazongruppierung zum Schutze der Ketogruppe gegen Reduktion mit Natrium und Alkohol verwendet haben.