

Zur weiteren Identifizierung wurden 100 mg des so erhaltenen Hydrierungsproduktes durch 5 Min. langes Kochen mit einer Mischung von 2 ccm Pyridin und 2 ccm Essigsäure-anhydrid acetyliert. Das reine Acetat vom Schmp. 144—146° zeigte mit aus Stigmasterin bereitetem Pregnenolon-acetat vom Schmp. 146° keine Depression bei der Mischprobe.

Verseifung des 17-Cyan-3-acetoxy- $\Delta^{5,16}$ -androstadiens zum 17-Cyan- $\Delta^{5,16}$ -androstadien-ol-(3).

300 mg des ungesättigten Nitril-acetates (IV) wurden in 10 ccm Alkohol gelöst, 0.1 g Natronlauge in 1 ccm Wasser hinzugefügt und die Mischung 10 Min. gekocht. Anschließend wurde in Wasser eingegossen und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Aus verd. Aceton krystallisierten 210 mg Rohprodukt in Nadeln vom Schmp. 172°, die bei 149° stark sinterten. Nach dem Umkrystallisieren aus Essigester schmilzt das 17-Cyan- $\Delta^{5,16}$ -androstadien-ol-(3) scharf bei 176°. Da die Krystalle sehr fest gebundenes Krystallwasser enthielten, wurde im Wasserstrahlvakuum bei 220—230° sublimiert und die so erhaltenen Nadeln zur Analyse verwendet.

5.012 mg Sbst.: 14.835 mg CO₂, 4.060 mg H₂O. — 2.575 mg Sbst.: 0.100 ccm N (26°, 737 mm).

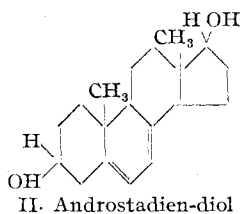
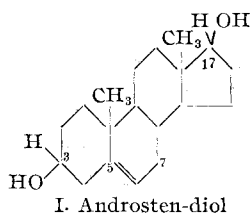
C₂₀H₂₇ON. Ber. C 80.76, H 9.15, N 4.71. Gef. C 80.77, H 9.07, N 4.30.

Man erhält das freie 17-Cyan- $\Delta^{5,16}$ -androstadien-ol-(3) auch bei nicht genügend langer Einwirkung des Grignard-Reagens auf 17-Cyan-3-acetoxy- $\Delta^{5,16}$ -androstadien bei dessen Umsetzung mit CH₃MgBr.

35. Karl Dimroth und Josef Paland: Über die Ultraviolettbestrahlung des $\Delta^{5,7}$ -Androstadien-diols-(3.17).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitätslaborat. Göttingen u. d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 22. Dezember 1938.)

Vor kurzem haben Butenandt, Hausmann und Paland¹⁾ aus Δ^5 -Androsten-diol-(3.17) (I) das $\Delta^{5,7}$ -Androstadien-diol-(3.17) (II) dargestellt. Sie haben dabei denselben Weg eingeschlagen, der von A. Windaus, H. Lettré und F. Schenck²⁾ zur Bereitung des 7-Dehydro-cholesterins benützt worden ist, und der inzwischen auch zur Darstellung anderer ähnlich gebauter Sterine aus den Δ^5 -ungesättigten Verbindungen geführt hat.



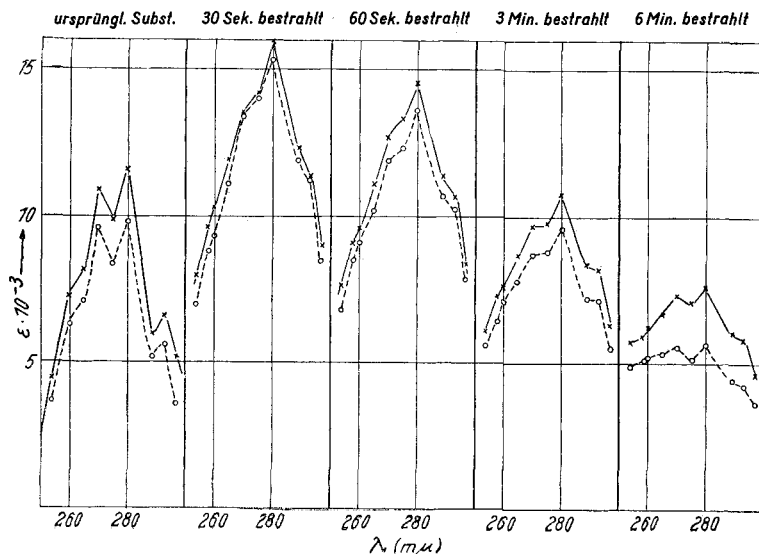
Das Androstadien-diol (II) besitzt ein hervorragendes Interesse für den physiologisch arbeitenden Chemiker, da es einerseits den Keimdrüsen-

¹⁾ B. 71, 1316 [1938].

²⁾ A. 520, 98 [1935].

hormonen, andererseits den antirachitischen Provitaminen nahesteht. Es unterscheidet sich von dem bisexuellen Prägestoff Androstendiol (I) dadurch, daß es eine Doppelbindung mehr enthält, die in Konjugation zu der schon vorhandenen getreten ist. Wie Butenandt und Mitarbeiter¹⁾ festgestellt haben, besitzt auch das Androstadien-diol noch sowohl männliche als auch weibliche Sexualhormon-Wirkung, allerdings in wesentlich geringerem Maße als das Androsten-diol.

Wir haben jetzt untersucht, ob das Androstadien-diol (II) auch als Provitamin wirksam sein kann und bei der Ultraviolettbestrahlung in ein antirachitisches Vitamin übergeht. Wegen der sehr schweren Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials wurden zuerst einige orientierende Bestrahlungsversuche nach einer früher ausgearbeiteten Methodik³⁾ vorgenommen: Wenn man Ergosterin und Androstadien-diol in der Küvette nebeneinander unter gleichen Bedingungen mit Quecksilberlicht bestrahlt und jeweils nach einer



Änderung der Ultraviolettabsorption während der Bestrahlung.

× × × × Ergosterin; o o o o Androstadien-diol.

$$\epsilon = \frac{1}{c \cdot d} \log \frac{J_0}{J}, \text{ Lösungsmittel Äther.}$$

bestimmten Bestrahlungsdauer die Absorptionsspektren aufnimmt⁴⁾, so findet man, daß sich beide Stoffe vollkommen gleich verhalten. Die molaren Absorptionskoeffizienten des Androsten-diols sind ein wenig niedriger als die des Ergosterins; im Laufe der Bestrahlung werden die Unterschiede etwas verwischt, der gleichartige Charakter des Bestrahlungsvorganges ist eindeutig zu erkennen (s. Abbild.). Man kann daher mit Sicherheit an-

³⁾ K. Dimroth, B. **70**, 1631 [1937].

⁴⁾ Die Spektren wurden von Hrn. Dr. Eckhardt und Hrn. cand. chem. Breywisch am Göttinger Institut aufgenommen, denen wir unseren besten Dank dafür aussprechen. ϵ ist berechnet nach $\epsilon = 1/c \cdot d \times \log J_0/J$, wobei c in Mol/l und d in cm angegeben ist. Lösungsmittel ist Äther.

nehmen, daß aus Androstadien-diol analoge Bestrahlungsprodukte entstehen wie aus Ergosterin und den anderen Provitaminen. Auch die Umwandlungsgeschwindigkeit durch das ultraviolette Licht ist etwa gleich groß wie beim Ergosterin, man wird also für eine maximale Vitaminausbeute ungefähr gleich lang wie beim Ergosterin bestrahlen müssen. Diese Tatsache hat uns deshalb besonders interessiert, weil vor kurzem Güntzel⁵⁾ am Göttinger Institut gefunden hat, daß das in der Seitenkette hydrierte Ergosterin, das 22-Dihydro-ergosterin, durch ultraviolettes Licht wesentlich schneller abgebaut wird als Ergosterin.

Zur physiologischen Prüfung haben wir 30 und 39 mg Androstadien-diol je etwa 45 Min. mit Magnesiumfurchenlicht bestrahlt. Die Spektren der rohen Bestrahlungsöle sind dem von bestrahltem vitaminhaltigen Ergosterin sehr ähnlich. Die Tierversuche, die Frl. v. Günther und Frl. Bröls durchgeföhrt haben, zeigen, daß mit 1 γ , 2 γ und 100 γ des rohen Bestrahlungsproduktes pro Tag und Ratte keinerlei antirachitische Wirkung erzielt werden kann. Das bestrahlte Androstadien-diol ist also sicher vollkommen unwirksam gegen Rachitis; der Ersatz der gesamten Seitenkette im Ergosterin durch eine Hydroxylgruppe zerstört die Vitamineigenschaften.

Die Vitamin-D-Wirkung ist nach allen bisher vorliegenden Ergebnissen sehr stark von der Konstitution abhängig. Von Windaus und seinen Schülern wurden mehrere Sterine dargestellt, die das gleiche Ringskelett wie Ergosterin besitzen und sich von ihm nur in der Seitenkette unterscheiden. Hierzu gehören folgende Stoffe:

7-Dehydro-cholesterin²⁾ R = —CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₃

22-Dihydro-ergosterin⁶⁾ R = —CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₃

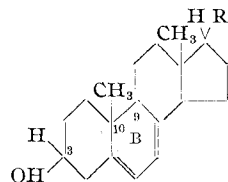
Ergosterin-oxyd-(22)⁷⁾ R = —CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₃

Ergosterin R = —CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₃

7-Dehydro-sitosterin⁸⁾ R = —CH₂.CH₂.CH₂.C₆H₁₅

7-Dehydro-stigmasterin⁹⁾ R = —CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₂.CH₃

$\Delta^{5,7}$ -Androstadien-diol-(3.17)¹⁾ R = —OH



Von diesen Sterinen haben nur die ersten fünf Provitamin-Eigenschaften. Das bestrahlte 7-Dehydro-stigmasterin ist fast gar nicht, das von Butenandt und Mitarb. dargestellte Androstadien-diol überhaupt nicht aktivierbar. Außerdem weiß man, daß Veränderungen im Ringskelett die

⁵⁾ Private Mitteil. von Hrn. Güntzel.

⁶⁾ A. Windaus u. R. Langer, A. **508**, 105 [1933].

⁷⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von Windaus, Linsal u. Buchholz.

⁸⁾ W. Wunderlich, Ztschr. physiol. Chem. **241**, 116 [1936].

⁹⁾ O. Linsert, Ztschr. physiol. Chem. **241**, 125 [1936].

Wirksamkeit stark beeinflussen. Es ist unbedingt notwendig, daß die konjugierten Doppelbindungen im Ring B wie im Ergosterin liegen, um aktivierbare Sterine zu erhalten. Die sterische Umlagerung am C₃ zum Epi-ergosterin¹⁰⁾ und am C₁₀ zum Lumisterin¹¹⁾ zerstört die Wirksamkeit nicht, während die am C₉ umgelagerten Pyro-vitamine¹¹⁾ nicht mehr aktiviert werden können.

36. Alberto Ercoli: Über die biologische Umwandlung von Androsten- zu Androstan-Derivaten.

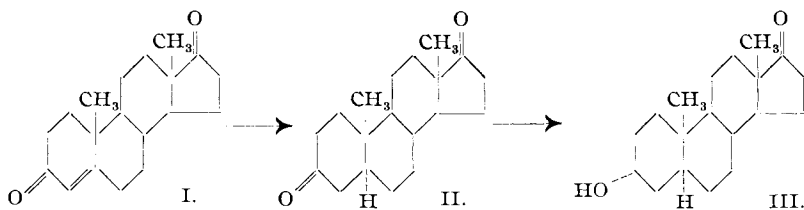
[Aus d. Istituto Sieroterapico Milanese, Mailand.]

(Eingegangen am 19. Dezember 1938.)

Im letzten Heft dieser Zeitschrift beschreiben L. Mamoli und G. Schramm¹⁾ die Bildung von Iso-Androstandiol neben *epi*-Ätiocholandiol durch Einwirkung eines in Fäulnis geratenen Stierhodenextraktes auf Testosteron. In ähnlicher Weise gelang es ihnen, das Androstandion zu einem Gemisch der stereoisomeren Keto-Alkohole Iso-androsteron und Androsteron zu hydrieren.

Da frühere, mit Androstendion und Testosteron angestellte Versuche nur zu Ätiocholan-Derivaten führten, bringen die Genannten ihren Befund als erstes Beispiel einer auf biologischem Wege erreichten Reduktion von Δ^4 -Androsten-on-(3)-Derivaten zu Androstan-Derivaten²⁾. Sie betonen die Wichtigkeit der Bildung des Androsterons, das als hauptsächlichstes biologisches Ausscheidungsprodukt der männlichen Keimdrüsenhormone angesehen werden kann.

Schon im Mai dieses Jahres hatte ich auf dem X. Internationalen Chemiker-Kongreß in Rom über die direkte biologische Umwandlung des Androstendions (I) in Androsteron (III) berichtet; bei dieser Umwandlung entsteht höchstwahrscheinlich Androstandion (II) als Zwischenprodukt.



Da dieser Teil meiner Mitteilung, die in den Akten des Kongresses veröffentlicht werden wird, nicht in dem kurzen Auszug³⁾ von „La Chimica e l'Industria“ erschienen ist, sollen inzwischen hier die experimentellen Einzelheiten beschrieben werden.

¹⁰⁾ A. Windaus, unveröffentlicht.

¹¹⁾ A. Windaus u. K. Dimroth, B. **70**, 376 [1937].

¹⁾ B. **71**, 2698 [1938].

²⁾ Die Reduktion einer Doppelbindung mit Hilfe von gärender Hefe gelang Mamoli u. Vercellone (B. **70**, 2079 [1937]) nur bei der Hydrierung von Δ^2 -Androstendion zum Iso-androstandiol.

³⁾ A. Ercoli, Chim. e Ind. [Milano] **20**, Nr. 5, d. X. Internat. Chem.-Kongreß gewidmet, 349 [1938].