

# Beiträge zur Chemie der Progesterongruppe

Von der  
Technischen Hochschule der Freien Stadt Danzig  
zur Erlangung der Würde eines  
Doktors der technischen Wissenschaften  
(Dr. rer. techn.)  
genehmigte  
Dissertation.

Vorgelegt von  
Gerhard Fleischer  
aus Dresden.

Referent: Prof. Dr. A. Butenandt  
Korreferent: Prof. Dr. E. Glimm  
Tag der Promotion: 22. Juni 1936.

---

Buch- und Kunstdruckerei



Wilh. Postberg, Bottrop i. W.

1 9 3 6

II 38809

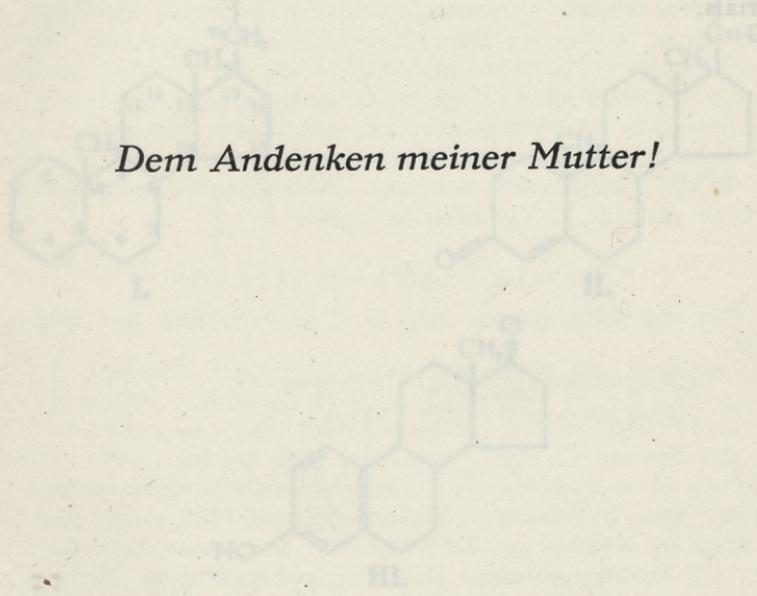


B-ka GPG

Z/G-127/57

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. Butenandt im Organisch-chemischen Institut der Kaiserlichen Hochschule zu Danzig in der Zeit vom Oktober 1934 bis Februar 1936 ausgeführt. Während Professor Dr. Butenandt hinsichtlich der Föderung und Unterstützung meiner Arbeit durch Ansehen und Ratsschlägen zu großem Dank verpflichtet sein mag, so erlaube ich mir, insbesondere Herrn Professor Dr. Schoeller, danke ich für die Überlassung des Ausgangsmaterials.

*Dem Andenken meiner Mutter!*



Es sei zunächst eine ganz kurze Zusammenfassung unserer bisherigen Kenntnisse vom Progesteron (I) gegeben.

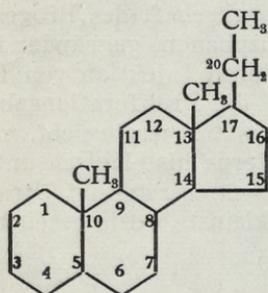
**Physiologie des Progesterons.**

Das Progesteron gehört in die Gruppe der Keimdrüsenhormone (2). Seine Produktionsstätte sind die Gelbkörper (Corpus luteum), die sich als Drüsen mit innerer Sekretion nach dem Follikelbruch aus den Eibläschen bilden. Progesteron (II) und Follikelhormon (Oestron) (III) sind unentbehrliche Faktoren für den nor-

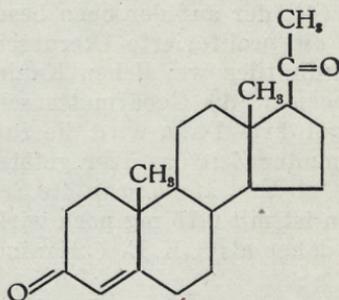
Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. Butenandt im Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule zu Danzig in der Zeit vom Oktober 1934 bis Februar 1936 ausgeführt. Herrn Professor Dr. Butenandt bin ich für stete Förderung und Unterstützung meiner Arbeit durch Anregungen und Ratschläge zu großem Dank verpflichtet.

Der Schering-Kahlbaum A.G. Berlin, insbesondere Herrn Professor Dr. Schoeller, danke ich für die Überlassung des Ausgangsmaterials.

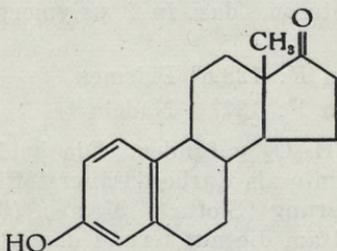
Die Verbindungen der „Progesterongruppe“ seien dadurch charakterisiert, daß ihnen allen das gleiche Kohlenstoffskelett zugrunde liegt, das durch die Formel (I) gegeben ist, in der von der Bindungsart der asym. C-Atome zunächst abgesehen werden soll. Das Corpus luteum Hormon Progesteron (II) ist, soweit wir bis heute genaue Kenntnisse auf diesem Gebiet haben, die einzige physiologisch wichtige Verbindung dieser Gruppe.



I.



II.



III.

Es sei zunächst eine ganz kurze Zusammenfassung unserer bisherigen Kenntnisse vom Progesteron (1) gegeben.

### Physiologie des Progesterons.

Das Progesteron gehört in die Gruppe der Keimdrüsenhormone (2). Seine Produktionsstätten sind die Gelbkörper (Corpora lutea), die sich als Drüsen mit innerer Sekretion nach dem Follikelsprung aus den Eibläschen bilden. Progesteron (II) und Follikelhormon (Östron) (III) sind unentbehrliche Faktoren für den nor-

malen Ablauf des weiblichen Genitalzyklus. Und zwar bewirkt das Östron, neben seinen anderen mannigfaltigen Aufgaben, starkes Dickenwachstum der Uterusschleimhaut (Proliferationsphase). Die proliferierte Schleimhaut wird durch das Progesteron in einen drüsigen Zustand versetzt (Sekretionsphase). Hierdurch ist die Möglichkeit zur Einnistung eines befruchteten Eies gegeben. Erfolgt eine solche nicht, dann wird die Schleimhaut im Vorgang der Menstruation abgestoßen.

Das Progesteron wurde 1934 von Butenandt, Westphal u. Hohlweg; Slotta, Ruschig u. Fels; Hartmann u. Wettstein; Allen u. Wintersteiner (3) aus Schweineovarien (40 Ovarien enthalten etwa 1 mg Hormon) kristallisiert erhalten. Wegbereitend war dabei ein von Corner u. Allen ausgearbeiteter und von Clauberg modifizierter Test (4), der auf der oben beschriebenen Eigenschaft des Progesterons, die proliferierte Uterusschleimhaut umzubauen, gegründet ist: Am infantilen weiblichen Kaninchen wird durch Injektion von Follikelhormon die Gebärmutter Schleimhaut in die Proliferationsphase übergeführt. Dann wird die zu prüfende Substanz verabreicht, nach bestimmter Zeit das Tier getötet, und am Uterus histologisch untersucht, ob Umwandlung in die Sekretionsphase eingetreten ist. Progesteron ist mit 0,75 mg noch wirksam. Diese kleinste Dosis bezeichnet man daher als 1 K. E. („Kanincheneinheit“).

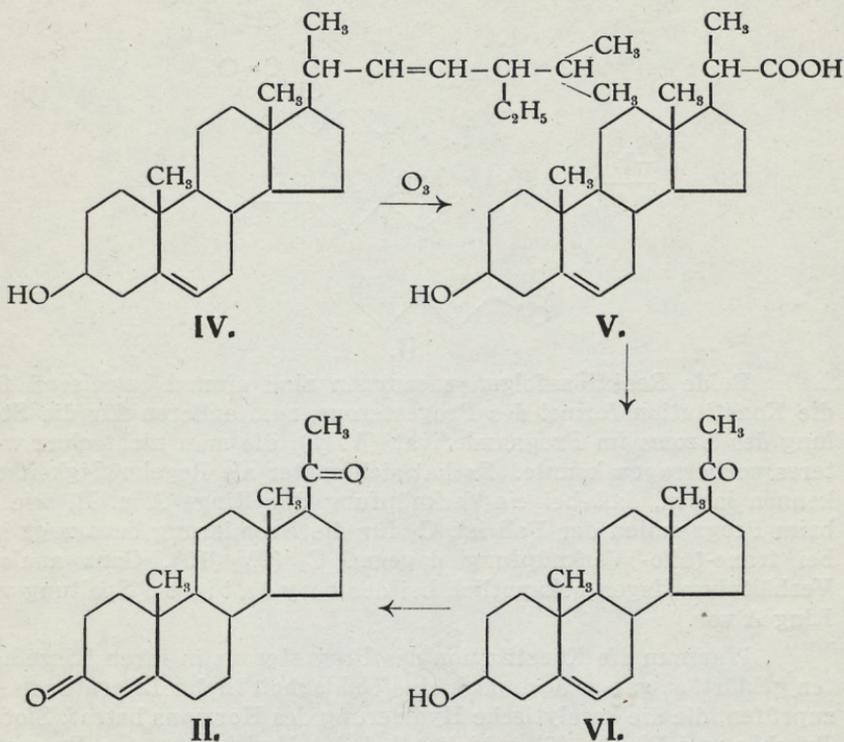
### Chemie des Progesterons.

Für das Progesteron, das in 2 polymorphen Modifikationen auftritt:

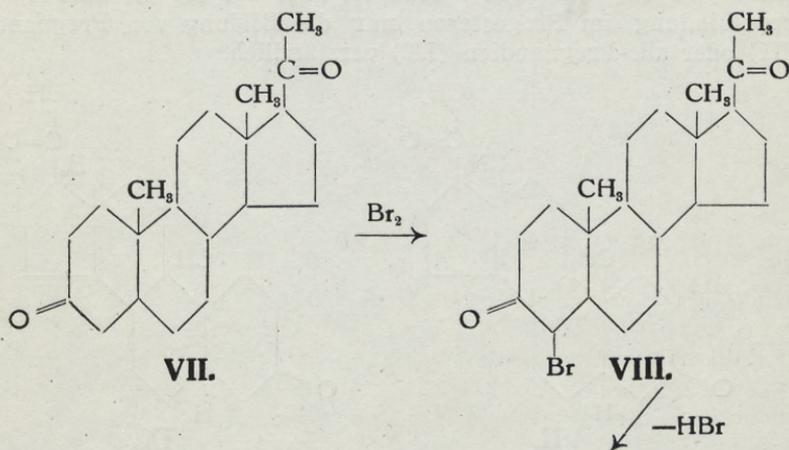
$\alpha$ -Progesteron F: 128,5° Prismen

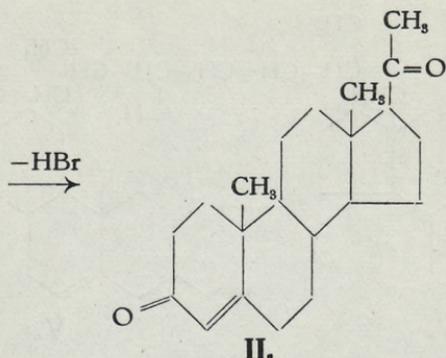
$\beta$ -Progesteron F: 122° Nadeln

wurde die Formel  $C_{21}H_{30}O_2$  gefunden. Die beiden Sauerstoffatome wurden mit Hydroxylamin als Carbonylsauerstoffe nachgewiesen (3), die katalytische Hydrierung (Slotta u. Mitarb. (6)) zeigte eine Doppelbindung im Molekül an, die auf Grund des Absorptionsspektrums (3) in  $\alpha$ ,  $\beta$ -Stellung zu einer Ketogruppe stehen muß. Nach diesen Befunden wurde für das Progesteron die Formel (II), zunächst noch arbeitshypothetisch, aufgestellt. Diese Formel eines  $\Delta_4$ -Pregnenons konnte durch 2 Darstellungsmethoden aus inaktiven bekannten Verbindungen gesichert werden. Der eine Weg, den Butenandt, Westphal u. Cobler, sowie Fernholz (7) gezeigt haben, geht vom Stigma-sterin (IV) aus, das durch Ozonabbau zunächst in  $\Delta_5$ -3-Oxybisor-Cholensäure (V) übergeführt wird. Letztere wird nach der Methode von Wieland zu  $\Delta_5$ -Pregnenol(—3)on(—20) (VI) abgebaut, das sich unter Schutz der Doppelbindung (die später von Ring B in Ring A wandert), zu Progesteron (II) dehydrieren läßt.



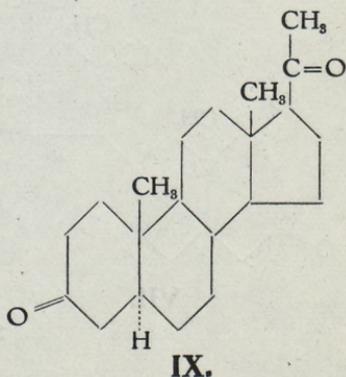
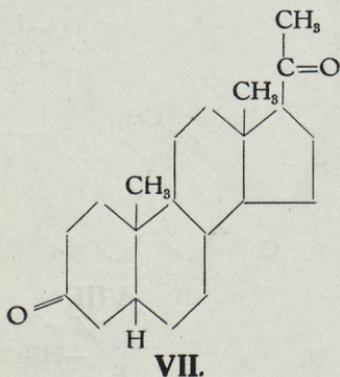
Den zweiten Weg beschritten Butenandt und Schmidt (8) (u. (5) J. Schmidt), indem sie Pregnan-dion (VII) in das 4-Bromderivat (VIII) überführten, und aus diesem Bromwasserstoff abspalteten:





Beide Reaktionsfolgen zusammen sind einmal beweisend für die Konstitutionsformel des Progesterons, zum anderen für die Stellung des Broms im Pregnanderivat (VIII), die man nicht ohne weiteres vorhersagen konnte. Es hat sich später als Regelmäßigkeit erkennen lassen, daß bei *cis*-Verknüpfung der Ringe A u. B, wie es beim Pregnandion der Fall ist, C<sub>4</sub> für die Bromierung bevorzugt ist, bei *trans*-(allo-)Verknüpfung dagegen C<sub>2</sub> (9) (10). Ganz analoge Verhältnisse liegen bekanntlich bei der o x y d a t i v e n Spaltung von Ring A vor.

War nun die Konstitution des Progesterons in ihren Einzelheiten geklärt, so gab es doch noch eine Unklarheit in der Literatur nachzuprüfen, die die katalytische Hydrierung des Hormons betraf. Slotta, Ruschig und Blanke (6) erhielten bei der Hydrierung von Progesteron ein Gemisch von Diolen, das sie durch gelinde Oxydation in ein Diketon vom Schmelzpunkt F:185° (188° korr.) überführten. Das gleiche Diketon erhielten sie in entsprechender Weise aus Δ<sub>5</sub>-Pregnenol (—3)on(—20) (VI). Nun ist aber bei der Hydrierung der Doppelbindung im Progesteron nur die Bildung von Pregnandion (VII) oder allo-Pregnandion (IX) verständlich.



Ihre Schmelzpunkte liegen bei 123° (VII) und 200,5° (IX) (beide unkorrekt). Der Klärung dieser Unstimmigkeit in der chemischen Bearbeitung des Progesterons ist der erste Teil der vorliegenden Arbeit gewidmet (11).

Die zweite Problemstellung betraf die Spezifität des Corpus-luteum-Hormons. Wie bei jedem Stoff mit bestimmten physiologischen Eigenschaften interessiert auch beim Progesteron, welche Zentren im Molekül für die Wirksamkeit verantwortlich sind, und ob es möglich ist, durch Variationen eine Wirksamkeitssteigerung zu erreichen. Im Gegensatz zum Androsteron und Östron, deren Wirksamkeit bei geringen Änderungen im Molekül qualitativ sehr oft erhalten bleibt (2), hat sich das Progesteron bisher als äußerst spezifisch gezeigt. Man kennt mit Sicherheit keinen zweiten Stoff, der die gleichen physiologischen Reaktionen auslöst wie das Progesteron. Untersucht wurden bis jetzt folgende Verbindungen:

### A. Aus der Progesterongruppe.

a) Isomere des Progesterons.			
1. $\Delta_1$ -allo-Pregnendion	(12)	1	mg
2. $\Delta_5$ -Pregnendion <sup>1)</sup>	(32)	1	mg
b) Hydrierungsprodukte des Progesterons.			
α) Dihydro-Progesterone			
3. $\Delta_4$ -Pregnenol(—20)on(—3)	(13) u. (5)	2,7	mg
-Azetat		1	mg
4. Pregnandion	(14)	50	mg
β) Tetrahydro-Progesterone			
5. allo-Pregnanol(—3)on(—20)	(5)	9,7	mg
6. Pregnanol(—20)on(—3)	(15)	9	mg
γ) Hexahydro-Progesterone			
7. Pregnandiol	(14)	70	mg
-Diazetat		50	mg
c) Andere Verbindungen			
8. $\Delta_5$ -Pregnenol(—3)on(—20)	(16)	25	mg
9. $\Delta_4$ -Pregnenon(—20)	(17)	0,75	mg
10. 17-Äthyl- $\Delta_5$ -Androstenol (—17)			
—on(—3) <sup>1)</sup>	(33)	7,5	mg

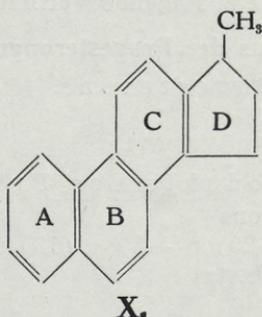
### B. Aus anderen Gruppen.

11. Androstendion	(18)	30	mg
12. $\Delta_4$ -3-Oxo-bisnor-Cholensäure	(19)	25	mg
13. Cholestenon	(20)	20	mg
14. Androsteron	(21)		

<sup>1)</sup> Erst nach Abschluß vorliegender Arbeit bekannt geworden.

Alle diese Verbindungen waren in den angegebenen Dosierungen unwirksam, es zeigte sich nicht die geringste Andeutung einer Wirksamkeit. Es schien interessant, Stoffe herzustellen, die vom Progesteron in etwas anderer Art abweichen als die beschriebenen. Interesse boten vor allen diejenigen Stoffe, die sich vom Progesteron durch Änderung an Asymmetriezentren unterscheiden. Hierzu sei folgende kurze Betrachtung eingeschoben:

Das Vierringsystem (Cyclo-pentano-perhydro-phenanthren), das außer den Sexualhormonen noch den Sterinen, Gallensäuren, vielen Agluconen der Herzgifte und Saponine, einer Gruppe von Krötengiften und sicher auch noch anderen Naturstoffen zukommt (bei Vitamin D, Tachysterin usw. ist Ring B geöffnet), gibt sich bei der Selendehydrierung zu erkennen, wobei der Dielssche Kohlenwasserstoff (1-Methyl-cyclo-penteno-phenanthren (X)) gebildet wird. (22)



In seiner gesättigten Form enthält es 6 asym. Kohlenstoffatome, nämlich an den Ringverknüpfungsstellen. Soweit man bisher Naturstoffe der aufgezählten Gruppen genauer untersucht hat, ließen sie sich in den meisten Fällen (Unklarheiten bestehen noch bei den Krötengiften) in bekannte Verbindungen überführen, nämlich in Derivate der Cholan- oder allo-Cholansäure (23a), des Ätio-Cholanons oder Ätio-allo-Cholanons (23b). Es ergibt sich damit Übereinstimmung dieser Naturstoffe in allen Asymmetriezentren außer am  $C_5$ , und wir haben Grund zu der Annahme, daß dies ein allgemeines Merkmal ist, und daß alle Naturstoffe mit dem Vierringsystem im wesentlichen nach dem gleichen Typ gebaut sind.<sup>1)</sup> Es ist wahrscheinlich, daß die tierische wie pflanzliche Zelle primär Sterine auf-

<sup>1)</sup> Nach Abschluß dieser Arbeit wurden Untersuchungen von Dimroth (35) bekannt, die es wahrscheinlich machen, daß im Lumisterin, dem ersten Bestrahlungsprodukt des Ergosterins, ein am asym. Atom  $C_{10}$  umgelagertes Ergosterin vorliegt. Ebenso ist für das Pyro-Calciferol, das Erhitzungsprodukt des Vitamin D, eine Isomerie an  $C_{10}$  und  $C_9$  wahrscheinlich.

baut und aus diesen dann sekundär die anderen Stoffe der genannten Körperklasse, wie Keimdrüsenhormone, Gallensäuren etc. bildet. Über die Art der Verknüpfung der einzelnen Ringe unterrichten die zahlreichen Arbeiten von Wieland und Windaus, die Röntgenmessungen von Bernal und die Analogien in den Hückelschen Untersuchungen über Dekalone und Hydrindanone (24).

Dieser kurze Ausblick in strukturechemische Fragen des Steringerüsts sollte zeigen, daß im Ringskelett des Progesterons, bei dem die Umlagerungsstelle  $C_5$  durch eine Doppelbindung aufgehoben ist, eine Raum-Isomerie experimentell schwer zu verwirklichen sein wird.

Wohl aber möglich erscheint eine solche an dem durch die Seitenkette gebildeten asym. C-Atom<sub>17</sub>, das durch die benachbarte Ketogruppe eine gewisse Neigung zur Umlagerung seiner Bindungen zeigen sollte. Versuche, diese Isomerie, die bei dem ähnlich gebauten allo-Pregnanol(—3)on(—20) schon von Butenandt u. Mamoli (25) aufgefunden war, auch beim  $\Delta_5$ -Pregnenol(—3)on(—20) und beim Progesteron zu verwirklichen, werden im folgenden beschrieben.

## I. Teil. Darstellung und Hydrierung von Progesteron.

### a) Neue Beobachtungen bei der Darstellung des Progesterons.

Das für vorliegende Arbeit benötigte Progesteron wurde auf beiden, bereits skizzierten, Wegen dargestellt. Die Methode von Butenandt und Schmidt (8) (5), die Pregnandion als Ausgangsmaterial hat, konnte genau nach der angegebenen Vorschrift wiederholt werden. Dagegen zeigten sich bei dem von Butenandt, Westphal u. Cobler angegebenen (7) Verfahren einmal Schwierigkeiten, wenn man von größeren Ansätzen ausging, zum anderen eine Reihe von neuen Beobachtungen. Die erste Stufe, der Ozonabbau des Stigmasterinazetats (unter Schutz der Doppelbindung durch Brom) nach Fernholz (26) zu 3-Azetoxy-bisnor-cholensäure ließ sich in den angegebenen Ausbeuten reproduzieren. Es wurde hier aber beobachtet, daß die Säure in 2 verschiedenen Kristallmodifikationen auftritt: neben der von Fernholz (26) beschriebenen Form vom Schmelzpunkt F:235—236° gibt es eine labile Form (aus Eisessig), die bei 224—226° schmilzt und nach kurzem Stehen in die höher schmelzende Form übergeht. Die Drehung der hochschmelzenden Säure wurde bestimmt zu  $[\alpha]_D^{20} = -73,5^\circ$  (Chloroform).

Die gleichen Verhältnisse liegen beim Methylester vor, der aus der Säure mittels Diazomethan bereitet wurde. Fernholz (26) beobachtete nur eine Form vom Schmelzpunkt F:138—139° (große Blättchen), die indessen, wie sich zeigen ließ, einer labilen Kristallmodifikation entspricht. Daneben wurde eine andere, stabile, vom Schmelzpunkt F:156—157° beobachtet (Prismen aus Methanol), die sich aus der niedrighschmelzenden Form häufig schon bei der Schmelzpunktsbest. bildete. Die Drehung war bei beiden Kristallmodifikationen innerhalb der Fehlergrenze gleich.

F:138/39°

Einw. 21,8 mg in 2 ccm Chlf.

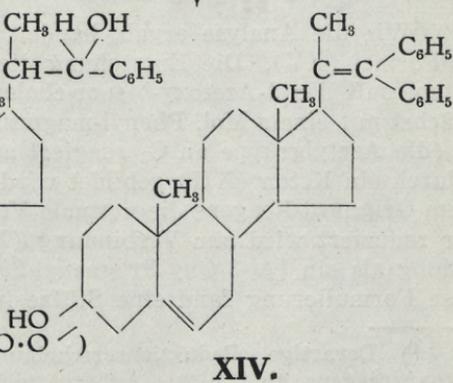
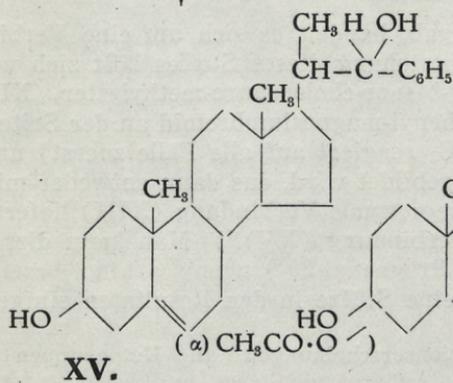
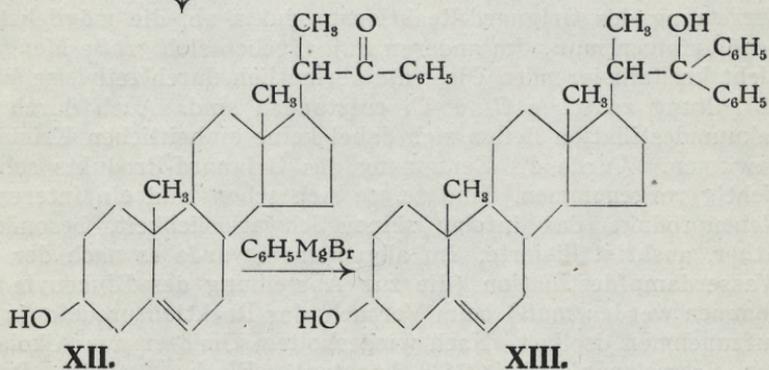
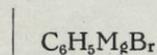
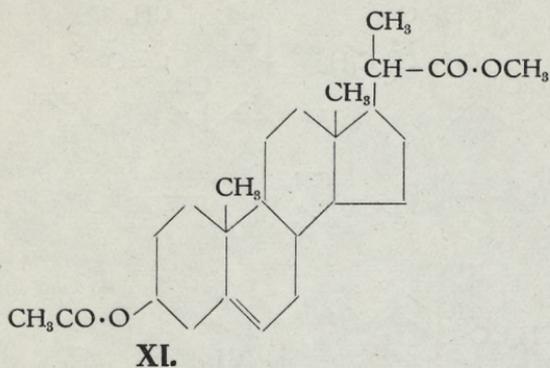
$\alpha = -0,68$   $[\alpha]_D^{20} = -62,5^\circ$

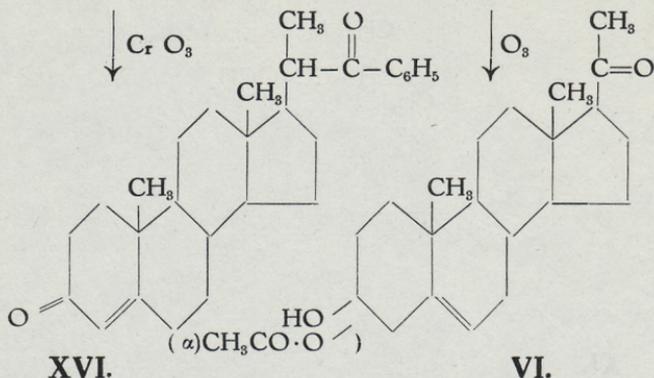
F:156/57°

24,8 mg in 2 ccm Chlf.

$\alpha = -0,78$   $[\alpha]_D^{20} = -61,3^\circ$

Der weitere Abbau zu  $\Delta_5$ -Pregnenolon ist durch folgende Formelreihe beschrieben (XI—XIV, VI):





Bei größeren Ansätzen hing die Ausbeute wesentlich von der Zersetzung des Grignard-Reaktionsprodukts ab, die möglichst schonend erfolgen muß. Im anderen Fall ergeben sich große Mengen von nicht kristallisierenden Ölen, die vermutlich durch teilweise Wasserabspaltung zwischen  $\text{C}_3$  u.  $\text{C}_4$  entstanden sind. Auch durch Hochvakuumdestillation ließen sich dabei keine einheitlichen Kristallisate gewinnen. Wurde die Zersetzung des Grignard-Produkts sehr vorsichtig vorgenommen, dann zeigte sich schon bald ein interessantes Nebenprodukt, das infolge seiner Schwerlöslichkeit, besonders in Äther, auskristallisierte. Im allgemeinen wurde es nach der ersten Wasserdampfdestillation (die zur Abtreibung des Biphenyls vorgenommen werden muß) beim Versuch, das Reaktionsprodukt in Äther aufzunehmen, isoliert. Nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol war der Schmelzpunkt bei  $243^\circ$  konstant. Flache 6-eckige Prismen, schwer löslich in den meisten Lösungsmitteln. Ausbeute etwa 8 % vom Gewicht des Ausgangsesters.

Wie die Analyse ergab, handelt es sich um eine Verbindung der Formel (XV). Die Entstehung dieses Stoffes läßt sich wohl so deuten, daß der 3-Azetoxy-bisnor-cholensäure-methylester (XI) sich zunächst mit einem Mol. Phenyl-magnesiumbromid an der Seitenkette  $\text{C}_{20}$  (die Azetylgruppe an  $\text{C}_3$  reagiert auf alle Fälle zuerst) umsetzt, wodurch ein Keton (XII) gebildet wird, das dann entweder mit weiterem Grignard-Reagens die normale Verbindung (XIII) liefert, oder aber reduziert wird zur Verbindung (XV).<sup>1)</sup> Man kann diese Verbindung als ein [ $\Delta_5$ -3-Oxy-Pregnenyl-20-] phenylcarbinol bezeichnen. Diese Formulierung fand eine Stütze in den Resultaten einiger che-

<sup>1)</sup> Derartige Reduktionserscheinungen an Ketogruppen durch Grignardreagens sind nichts Außergewöhnliches und schon öfter beobachtet worden. Vgl. z. B. Butenandt u. Schmidt-Thomé (33), Ruzicka u. Rosenberg (34).

mischer Umsetzungen. Einmal ließ sich durch Azetylieren (mit Essigs.-Anhydr. oder durch längeres Erhitzen mit Eisessig) ein Diazetat gewinnen, lange seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 220—221° (aus Alkohol), zum anderen ließ sich das Diol zu einem Diketon oxydieren (mit Chromsäure bei Zimmertemper.) Nadeln, F:227—228°. (XVI). Zu dessen Charakterisierung wurde ein Oxim vom Schmelzpunkt 208—209° bereitet, dessen in Bezug auf das Diketon erhöhte Löslichkeit bemerkenswert erscheint. Es schien interessant, das Diketon (XVI) auf physiologische Aktivität zu prüfen. Das Ergebnis war im Hahnenkammtest mit 2 mg, im Allen-Doisy-Test mit 2 mg (protr.) negativ.

Das normale Grignard-Produkt der Formel (XIVa) wurde zu dem bis dahin unbekanntem freien Alkohol (XIV) verseift. Er kristallisiert aus Alkohol in prachtvollen Tafeln vom Schmelzpunkt F:112°. In allen anderen Lösungsmitteln ist er sehr leicht löslich. Azetylierung führte zu dem Azetat (XIVa) zurück. Die Ozonspaltung des freien Alkohols, unter Schutz der Doppelbindung durch Brom, gab die gleiche Ausbeute an  $\Delta_5$ -Pregnenolon wie beim Azetat. Ozon greift also die freie OH-Gruppe in C<sub>3</sub> nicht wesentlich an.

Die Ozonspaltung der Verbindung (XIVa) zu  $\Delta_5$ -Pregnenolon sowie die Oxydation dieser Verbindung zu Progesteron verliefen normal.

#### **b) Katalyt. Hydrierung von $\Delta_5$ -Pregnenol(—3)on(—20)-Azetat (11).**

Die katalytische Hydrierung von  $\Delta_5$ -Pregnenolon-Azetat wurde mit Platin-Mohr in Eisessig durchgeführt. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff war die Reaktion beendet. Das Gemisch von Diolen wurde nicht getrennt, sondern anschließend mit Chromsäure oxydiert. Dieses Oxydationsprodukt zeigte schon roh einen Schmelzpunkt von 193—197°. Durch Umlösen aus Alkohol und Azeton wurde reines allo-Pregnanolon (IX) vom Schmelzpunkt 200,5° (unkorr.) erhalten. Ein anderer Stoff ließ sich nicht nachweisen. Dieser Befund entspricht der Erwartung und steht im Gegensatz zu dem von Slotta u. Mitarb., die einen Schmelzpunkt F:185° für das Oxydationsprodukt festgestellt haben.

#### **c) Katalyt. Hydrierung des Progestérons.**

Progesteron (II) wurde der katalytischen Hydrierung unter Verwendung von Platinoxid als Katalysator unterworfen, wobei in eisessigsaurer Lösung gearbeitet wurde. In der Methodik der Katalysatordarstellung sowohl wie der Hydrierung wurde weitgehende Anlehnung an die Angaben von Slotta erstrebt, da es sich, wie bereits erwähnt, um eine Nachprüfung der Slotta'schen Ergebnisse handelte.

Nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff war die Hydrierung beendet. Die Hydrierungsprodukte, ein Gemisch verschiedener Diole, wurden ohne Trennung mit Chromsäure bei Zimmertemperatur oxydiert. Das Oxydationsprodukt zeigte roh einen ganz unscharfen Schmelzpunkt und deutete dadurch auf das Vorliegen eines Diketon-Gemisches hin. Häufiges Umkristallisieren aus wechselnden Lösungsmitteln führte zu einer Trennung von allo-Pregnandion (IX) vom Schmelzpunkt 200,5° und leichter löslichem Pregnandion, F:123° (VII), wobei auch fraktionierte Sublimation im Hochvakuum zu Hilfe genommen wurde. Das allo-Pregnandion wurde außerdem in ein Mono-Semicarbazon vom Zersetzungspunkt 245° (unkorr.) übergeführt. Unter den gewählten Versuchsbedingungen sind allo-Pregnandion und Pregnandion etwa im Verhältnis 2,5:1 entstanden.

Auch bei der katalyt. Hydrierung des Progesterons ist demnach der Verlauf erwartungsgemäß und entgegen den Slotta'schen Angaben verlaufen. Ein Diketon vom Schmelzpunkt F:188° (korr.) hat sich nicht auffinden lassen, seine Entstehung wäre auch nicht zu erklären.

#### d) Darstellung eines allo-Pregnandiols (—3, —20).

Um die Diole, die bei vorstehenden Hydrierungsreaktionen entstehen, kennenzulernen, wurde zunächst ein allo-Pregnandiol bereitet. Diese Verbindung verdiente noch aus einem anderen Grunde Interesse. Hartmann und Locher (27) berichteten 1934 von der Isolierung eines allo-Pregnandiols, F:248—248,5° (korr.), aus Schwangerenharn, das dort somit neben Pregnandiol auftritt. Es war zu untersuchen, ob man durch Reduktion von allo-Pregnanol (—3)on (—20) (28) zu dem von den Schweizer Autoren beschriebenen allo-Pregnandiol gelangt. Zu diesem und dem erst genannten Zweck wurde allo-Pregnanolon mit Natrium und Propylalkohol reduziert. Das Reaktionsprodukt ergab nach häufigem Umkristallisieren einen Schmelzpunkt 215—216°. Durch Azetylieren in bekannter Weise wurde ein Diazetat bereitet, das konstant bei 165—166° schmolz. Das Diazetat von natürlich vorkommendem allo-Pregnandion hat dagegen einen Schmelzpunkt F: 141,5—142,5° (korr.). Es ergibt sich, daß beide Diole nicht identisch sind. Von dem aus allo-Pregnanolon dargestellten ist sicher, daß die OH-Gruppe an C<sub>3</sub> sich in gleicher Stellung befindet wie bei den Sterinen und in epi-Stellung zu der des Androsterons. Ob beide allo-Pregnandiole sich an C<sub>3</sub> oder C<sub>20</sub> unterscheiden, oder vielleicht keine von beiden Stellungen gemeinsam haben, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Die Oxydation des dargestellten allo-Pregnandiols zu einem Diketon war nötig, um sicher zu sein, daß bei der Reduktion mit Na-

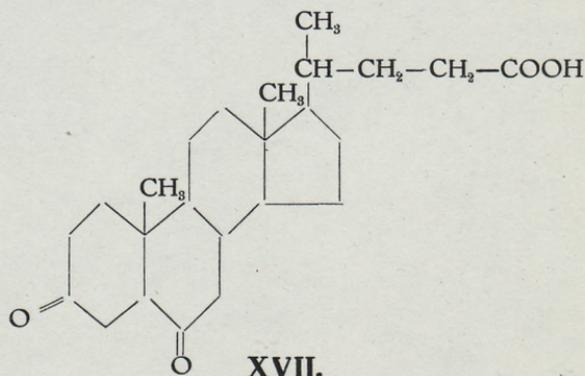
triumpropylat keine Umlagerung an dem asym. Atom C<sub>17</sub> eingetreten war. Es wurde, wie üblich, mit Chromsäure in Eisessig oxidiert, das Reaktionsprodukt war nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol reines allo-Pregnandion, F:200,5°. Dies zeigt, daß die Reaktion normal verlaufen ist.

## II. Teil. Untersuchung von C<sub>17</sub>-Isomeren der Progesterongruppe.

Butenandt u. Mamoli berichteten (25), daß sie bei alkalischer Verseifung von allo-Pregnanol(—3)on—(20)-Azetat ein isomeres allo-Pregnanolon isolieren konnten, und zwar in einer Ausbeute bis zu etwa 30 %. Sowohl die freie Verbindung als auch ihr Azetat schmolzen erheblich tiefer als die normalen Verbindungen, zeigten auch im Gegensatz zu diesen einen positiven Wert der optischen Drehung, und der freie Alkohol ließ sich durch Oxydation mit Chromsäure in ein ebenfalls isomeres allo-Pregnandion überführen. Charakteristische Unterschiede wurden überdies bei der Fällung mit Digitonin beobachtet, die in folgenden Ergebnissen zusammengefaßt sind:

allo-Pregnanolon und Iso-allo-Pregnanolon geben augenblicklich schwer lösliche Additionsverbindungen. allo-Pregnanolon-Azetat und allo-Pregnandion (nicht aber Iso-allo-Pregnanolon-Azetat und Iso-allo-Pregnandion) lassen sich mit Digitonin fällen, die Fällung tritt aber erst innerhalb von 2 bzw. 4 Stunden nach Zusatz des Reagens' auf. Die Daten für die beiden Verbindungsreihen sind mit den im folgenden beschriebenen weiteren Ergebnissen am Schluß des allgemeinen Teils dieser Arbeit<sup>8</sup> zusammengefaßt (s. d.).

Andere Beobachtungen analoger Art, also solche, die eine Isomerisierung an einem asymmetr. C-Atom, dem eine Carbonylgruppe benachbart ist, betreffen, liegen in der Literatur schon häufiger vor.



Als ein Beispiel außerhalb der Sterin-Chemie sei die Umlagerung: l-Menthon/ d-Isomenthon genannt, die u. a. mit Schwefelsäure erfolgt. Analogiefälle noch verwandter Art, nämlich solche aus der Gallensäure-Chemie, liegen in den Untersuchungen vor, die Windaus und Bohne (29) an der Dehydro-Hyo-desoxy-cholsäure (XVII) gemacht haben, sowie Wieland und Dane (30) an der 3-Oxy-6-Keto-cholsäure. Die genannten Untersuchungen sind in Hinsicht auf das Studium der C<sub>17</sub>-Isomeren in der Progesteron-Gruppe besonders deshalb interessant, weil sie ergaben, daß das Gleichgewicht in diesen Fällen vollständig in Richtung der stabilen Verbindung verschoben ist, so daß es nicht mehr gelingt, aus der stabilen die labile Verbindung zurückzuerhalten. (Beim allo-Pregnanolon dagegen wird von beiden Seiten ein Gleichgewichtszustand angestrebt, in dem, wie erwähnt, die isomere Verbindung zu etwa 30 % vorliegt.) Von Windaus (29) wurde gefunden, daß die labile cis-Verbindung gegen kalte  $\frac{n}{5}$ -Soda-Lösung innerhalb 12 Stunden vollkommen beständig ist, nicht aber gegen  $\frac{n}{5}$ -KOH unter den gleichen Bedingungen, ebensowenig wie gegen Eisessig bei längerem Stehen. Bei kurzem Erwärmen oder bei der Destillation im Hochvakuum (4 mm) trat gleichfalls Umlagerung ein. Bei einer so großen Unbeständigkeit dieser Verbindung ist die Tatsache überraschend, daß die Oxydation, die von Hyo-desoxy-cholsäure zu ihr geführt hat, in schwefelsaurer Lösung (Reaktionsdauer 30') ausgeführt wurde.

### Darstellung von Iso- $\Delta_5$ -Pregnenol(—3)on(—20).

Die Umlagerung von  $\Delta_5$ -Pregnenol(—3)on(—20) wurde mit 5%iger methylalkohol. Kalilauge durch 2-stündiges Erhitzen ausgeführt. Auf Grund der opt. Drehung ließ sich die Anreicherung des isomeren Stoffes verfolgen. Es ergab sich, daß der größte Teil des Ausgangsmaterials (etwa 60—70 %) durch Kristallisation als reines  $\Delta_5$ -Pregnenolon wiederzugewinnen war. Die in den Mutterlaugen verbleibenden Anteile ließen sich sowohl durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln als auch durch Hochvakuum-Sublimation nicht mehr trennen, wenn ein bestimmtes Verhältnis von normalem zu Iso-Pregnenolon (wie sich später zeigte: 1:2) erreicht war. Um die beiden Verbindungen zu trennen, wurde zunächst ein gangbarer Weg in der Trennung der Azetate gefunden.

Das Gemisch beider Oxy-Ketone wurde azetyliert. Aus dem Reaktionsprodukt ließ sich durch sehr häufiges Umlösen aus Alkohol reines Iso- $\Delta_5$ -Pregnenol(—3)on(—20)-Azetat vom Schmp. 170 bis 171° erhalten. Es ist in Alkohol weniger löslich als das normale Azetat.  $[\alpha]_D^{20} = -126^{\circ}$  (Alkohol). Bemerkenswert ist, daß auch Pregnen-

olon-Azetat und Iso-Pregnenolon-Azetat im Verhältnis 1:2 eine Molekülverbindung geben mit dem ziemlich scharfen Schmelzpunkt F: 141—143°. Das Verhältnis beider Anteile wurde dabei wiederum durch die opt. Drehung ermittelt.

Beim Versuch, das Iso-Pregnenolon-Azetat zu verseifen, wurde jedesmal mehr oder weniger weitgehende Umlagerung zu der normalen Verbindung beobachtet. Es wurde dabei folgendermaßen gearbeitet:

1. Beim Erhitzen des Iso-Pregnenolon-Azetats in alkoholischer Schwefelsäure (2 Teile Alkohol, 1 Teil verd. Schwefels., 1 Stde. gekocht) trat Umlagerung bis zum Verhältnis etwa 1:1 ein.

2. Umesterung mit absol. methylkohol. Salzsäure bei Zimmertemperatur (65 Stunden) führte zum Gleichgewicht mit 80—85 % normaler Verbindung.

3. Später, nachdem bereits eine andere Darstellungsmethode des freien Iso-Pregnenolon mit Erfolg angewendet worden war, stellte sich heraus, daß unter noch mildereren Bedingungen als bei 1. und 2., nämlich durch  $1\frac{1}{4}$ std. Erhitzen mit alkohol. Oxalsäure (10 g kristall. Oxals. in 100 ccm 96%igem Alkohol) eine Verseifung ohne Umlagerung zu erreichen war. Dieser Versuch wurde aber nicht mit dem Azetat, sondern mit dem Iso-Pregnenolon-Semicarbazon ausgeführt, doch spricht nichts dagegen, daß das Azetat sich genau so verhält.

### Trennung der isomeren Oxy-Ketone mit Digitonin.

Wenngleich nach den Untersuchungen von Butenandt und Malmoli (25) sowohl normales als auch Iso-allo-Pregnanolon mit Digitonin eine augenblickliche Fällung gaben, war es von vornherein doch nicht abzusehen, wie sich unter den gleichen Bedingungen die beiden Pregnenolone verhielten. Nach den bisherigen Anschauungen hätte man bei beiden Verbindungen gleiche Fällbarkeit mit Digitonin erwarten sollen, da man als einzig verantwortliche Gruppe für diese Reaktion das freie alkoholische Hydroxyl an C<sub>3</sub> annahm. Die Fällbarkeit von allo-Pregnanolon-Azetat und allo-Pregnanolone sprachen schon entschieden gegen eine so eng gefaßte Annahme. Es zeigte sich in den Untersuchungen an den beiden Pregnenolonen eine weitere Ausnahme von dieser Regel. Das normale Pregnenolon gab, wie schon vorher beobachtet, eine augenblickliche Fällung mit Digitonin, während das Iso-Pregnenolon nicht reagierte. Dieser Befund, der zeigt, daß nicht allein das Hydroxyl an C<sub>3</sub> für die Fällbarkeit verantwortlich ist, sondern das der gesamte Molekülbau mit berücksichtigt werden muß, bot für die Trennung der beiden Isomeren einen gut gangbaren Weg.

Um Komplikationen auszuschließen, wurde angestrebt, einen möglichst geringen Überschuß über die vom normalen Pregnenolon verbrauchte Menge Digitonin zur Anwendung zu bringen. Dazu aber mußte das Verhältnis der beiden Isomeren im Gemisch bekannt sein. Da die Drehwerte von Pregnenolon ( $[\alpha]_n$ ), Pregnenolon-Azetat ( $[\alpha]_{na}$ ) und Iso-Pregnenolon-Azetat ( $[\alpha]_{ia}$ ) bekannt waren, war es nur erforderlich, irgend ein Gemisch der Oxy-Ketone, dessen Drehung ( $[\alpha]_g$ ) vorher bestimmt war, zu azetylieren und wiederum die opt. Drehung zu messen ( $[\alpha]_{ga}$ ). Aus diesen 5 Werten errechnet sich dann leicht einmal der Gehalt an beiden Oxy-Ketonen in dem vorliegenden Gemisch, zum anderen der ungefähre Wert der opt. Drehung des Iso-Pregnenolon nach den beiden einfachen Formeln:

$$\% \text{ Isostoff} = \frac{[\alpha]_{na} - [\alpha]_{ga}}{[\alpha]_{na} - [\alpha]_{ia}} \cdot 100$$

$$\text{Drehung von Iso-Pregnenolon } [\alpha]_x = \frac{[\alpha]_g - [\alpha]_n}{\% \text{ Isostoff}} \cdot 100 + [\alpha]_n$$

Die so errechnete spez. Drehung des Iso-Pregnenolons  $[\alpha]_x = -141^\circ$  steht mit der später experimentell ermittelten  $[\alpha]_D^{20} = -140,5^\circ$  in allerbesten Übereinstimmung. Und der so ermittelte Wert war ein guter Wegweiser bei der Anreicherung des Iso-Pregnenolon.

Zur Digitoninfällung wurden die auf andere Weise nicht trennbaren Gemische von 1 Tl. Pregnenolon und 2 Tln. Iso-Pregnenolon verwendet. Aus den Mutterlaugen der Fällung konnte nach mehrmaligem Umkristallisieren reines Iso-Pregnenolon in guter Ausbeute (ungefähr 65% der Theorie) gewonnen werden. F:  $172-173^\circ$   $[\alpha]_D^{20} = -140,5^\circ$ . Im Gegensatz zu den Azetaten, bei denen das Iso-Pregnenolon-Azetat schwerer löslich ist und höher schmilzt als das normale Azetat, ist das freie Iso-Pregnenolon bedeutend leichter löslich als die entsprechende normale Verbindung. Durch Azetylierung läßt sich das Iso-Pregnenolon in das schon beschriebene Azetat vom Schmp.  $170-171^\circ$  überführen. Das Iso-Pregnenolon läßt sich ohne Umlagerung im Hochvakuum sublimieren ( $110-120^\circ$ , 0,08 mm Hg). Mit seinem Azetat zeigt es eine Depression (F:  $140-155^\circ$ ).

## Versuche zur Darstellung des Iso-Progesterons.

### a) Oxydation von Iso-Pregnenolon.

Um das an C<sub>17</sub> isomere Progesteron zu gewinnen, wurde zunächst die Oxydation des Iso-Pregnenolons auf dem bei der normalen Verbindung bezeichneten Weg (7) versucht: Nach Schutz der Doppelbindung durch Brom wurde mit Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur, in anderen Ansätzen bei  $0^\circ$ , oxydiert. Wurde anschlie-



Bend mit Zink/Eisessig entbromt, dann ließ sich das Reaktionsprodukt als normales Progesteron vom Schmp. 128° identifizieren. Es war also wieder Umlagerung eingetreten.

Bei Entbromung mit Zink/Methanol zeigten sich ganz andere Reaktionsprodukte. Wurde dabei nur eine halbe Stunde am Rückfluß mit Methanol und Zinkstaub gekocht, dann kristallisierte aus Azeton nicht umgesetztes Dibromid aus, das nach weiterem Umkristallisieren aus Azeton in prächtigen Nadeln herauskam. Zers. Pkt. 77—78°. Bei genügend langer Einwirkung von Methanol/Zink (mindestens 1 Stde.) trat vollständige Entbromung ein. Das Reaktionsprodukt, das erst nach der Hochvakuumdestillation bei 140° (10<sup>-3</sup> mm) zum teilweisen Kristallisieren zu bringen war, schmolz zwischen 207 und 216° und zeigte uneinheitlichen Charakter. Es konnte wegen Materialmangels nicht näher untersucht werden. Das Gesamtprodukt der Oxydation zeigte die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -72^{\circ.1}$ )

Bei einer einzigen Oxydation wurde ein Stoff von anderem Charakter gefaßt. Auch hier war die Entbromung zunächst in Methanol vorgenommen worden, anschließend aber mit Eisessig nacherhitzt worden. Der Stoff kristallisierte in schönen Nadeln, F: 159—161° (konstant), das Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 240  $\mu$ , das für ein  $\Delta_4$ -3-Oxoderivat charakteristisch ist.  $[\alpha]_D^{20} \sim +6^{\circ}$ . Die Analyse stimmte leidlich auf ein Pregnendion.

2,344 mg Subst.: 6,84 mg CO<sub>2</sub> 1,96 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,20 H 9,62

Gef. C 79,59 H 9,36

Alle Versuche, den Stoff noch einmal wiederzubekommen, schlugen fehl. Es ist möglich, daß er mit dem gesuchten Iso-Progesteron identisch war.

#### b) Umlagerung von Progesteron.

Nachdem die Oxydation von Iso-Pregnenolon nicht zu dem erhofften Erfolg der Isolierung des Iso-Progesterons geführt hatte, wurde der zweite noch mögliche Weg beschritten: die Alkalibehandlung von Progesteron selbst. Gleichzeitig damit konnte die Frage

<sup>1)</sup> Nach Abschluß dieser Arbeit wurden Untersuchungen von Butenandt und Schmidt-Thomé bekannt (33), nach denen beim Entbromen mit Methanol und Zinkstaub die Doppelbindung im Ring B erhalten bleibt und nicht, wie sonst, in Ring A verlegt wird. Demnach müßte bei der oben beschriebenen Entbromung mit Zink/Methanol in den öligen Reaktionsprodukten  $\Delta_5$ -iso-Pregnendion vorgelegen haben. Unter den Bedingungen aber, unter denen das Produkt vom Schmp. 159—161° entstanden war, mußte die Doppelbindung in Ring A gewandert sein, wie es auch das Absorptionsspektrum zeigte. Ebenso zeigte die Misch-Schmelzprobe mit  $\Delta_5$ -Pregnendion eine Depression.

gelöst werden, ob und wie weit Progesteron beim Erhitzen mit Alkali seine Wirksamkeit verliert.

Die Umlagerung wurde ganz analog zu der des Pregnenolon durchgeführt. Aus dem Reaktionsprodukt ließ sich zunächst durch Kristallisation etwa 25 % unverändertes Progesteron wiedergewinnen, ein weiterer Anteil ging im Hochvakuum über. Indessen war eine Isolierung des Iso-Progesterons durch Hochvakuum-Destillation ebensowenig zu erreichen wie durch fraktionierte Kristallisation. Daß ein anderer Stoff bei der Alkali-Behandlung in kleiner Menge gebildet war, ging aus der Abnahme der spez. Drehung hervor. Das Scheitern der Versuche war mitbedingt durch Mangel an dem kostbaren Material, das überdies infolge großer Löslichkeit das Arbeiten sehr erschwerte.

Versuche mit Digitonin führten zu dem Ergebnis, daß keine von beiden Verbindungen, auch nach 12-stündigem Stehen, eine Fällung ergab.

Zum Schluß wurde noch angestrebt, eine Trennung der beiden Isomeren über ihre Oxime zu erreichen. Auch hier genügte das Material zur Weiterverarbeitung der schwierig zu trennenden Gemische nicht. Die Versuche wiesen darauf hin, daß sich das Oxim des Iso-Progesterons in den Mutterlaugen anreicherte.

#### Zusammenfassung der normalen u. Iso-Verbindungen.

<b>Allo-Pregnanolon</b> F: 194.5° $[\alpha]_D = +90.8^\circ$ Azetat: F: 144.5°	<b>Allo-Pregnanidion</b> F: 200.5° $[\alpha]_D = +126.9^\circ$	$\Delta_5$ -Pregnenolon F: 190° $[\alpha]_D = +28.2^\circ$ Azetat: F: 146 – 147° $[\alpha]_D = +19.9^\circ$	$\Delta_4$ -Pregnanidion (Progesteron) F: 128,5° u. 121° $[\alpha]_D = +193,5^\circ$
<b>Iso-allo-Pregnanolon</b> F: 147–148° $[\alpha]_D = +6,1^\circ$ Azetat: F: 101°	<b>Iso-allo-Pregnanidion</b> F: 134 – 135° $[\alpha]_D = -14,6^\circ$	$\Delta_5$ -Iso-Pregnenolon F: 172 – 173° $[\alpha]_D = -140,5^\circ$ Azetat: F: 170 – 171° $[\alpha]_D = -126^\circ$	<b>Iso-Progesteron</b> F: 159 – 161° ? $[\alpha]_D + 6^\circ ?$

## Schlußbetrachtung.

Bei der großen Labilität des Iso-Progesterons, die vorliegende Versuchsergebnisse vor Augen führen, ist es wohl kaum denkbar, daß das Iso-Progesteron, wenn es einmal gefaßt werden sollte, eine andere Wirkung im Organismus entfaltet als die des normalen Progesterons.

Strukturchemische Ergänzungen zu dem Sterin-Problem lassen sich aus den angegebenen Versuchen vielleicht folgende machen:

Die Seitenkette an  $C_{17}$  greift bei den normalen Verbindungen der Progesterongruppe ebenso wie bei allen Sterinen etc. höchstwahrscheinlich in trans-Stellung zur Methylgruppe an, da trans-Verbindungen im allgemeinen energieärmer und damit stabiler als die zugehörigen cis-Verbindungen sind. Dieser Befund ergab sich schon aus den Arbeiten von Wieland (31), die von 12-Ketocholansäure (und ähnlich gebauten Verbindungen) zu Dehydronorcholen mit einem neuen, fünften Ring führten und für trans-Stellung zwischen Seitenkette und  $CH_3$ -Gruppe an  $C_{13}$  beweisend sein sollen.

## Beschreibung der Versuche.

### Darstellung von $\Delta_5$ -Pregnenol (—3)on(—20) und Isolierung von [ $\Delta_5$ -3-Oxy-pregnenyl-20-]phenyl-carbinol.

Das Grignard-Reagens von 30 g Mg und 130 ccm Brombenzol in 200 ccm abs. Äther wurde mit 13 g  $\Delta_5$ -3-Azet-oxy-bisnorcholeensäure-methylester (XI) zur Reaktion gebracht, anschließend 3 Stunden erhitzt, der Äther abgedampft und das Reaktionsprodukt zunächst 2 Stunden im Vakuum, dann noch 12 Stunden bei gewöhnlichem Druck auf dem Wasserbad erhitzt. (In einem anderen Ansatz wurde mit Toluol nacherhitzt, was aber zu den gleichen Ergebnissen führte.) Der Kolben wurde in einer Eis-Kochsalzmischung gut gekühlt und innen sehr viel Eis möglichst schnell zugegeben, damit keine Überhitzung an einzelnen Stellen eintrat. Unter diesen Vorichtsmaßnahmen schritt die Zersetzung langsam, über einige Stunden, fort. Anschließend wurde mit verd. Schwefelsäure bis zu saurer Reaktion versetzt und mit Äther gründlich ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde mit Wasserdampf das entstandene Biphenyl abdestilliert. Beim Versuch, das Reaktionsprodukt in Äther zu lösen, fielen etwa 1 g schwerlösliche weiße Kristalle an, die nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol den Schmelzpunkt 243° zeigten. Die Analyse stimmte auf ein [ $\Delta_5$ -3-Oxy-pregnenyl-20-]phenyl-carbinol (XV).

Subst. 5,019 mg: 15,13 mg CO<sub>2</sub> 4,48 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 82,29 H 9,87

Gef. C 82,21 H 9,99

Die in Äther gegangenen Anteile wurden nach Verdampfen des Äthers mit 10%igem methylalkohol. Ätzkali 12 Stunden erhitzt, danach mit verd. Schwefelsäure angesäuert, und eine zweite Wasserdampfdestillation angeschlossen, bei der noch eine Menge Biphenyl überging. Es wurde wieder ausgeäthert, der Äther gut getrocknet und abgedampft, das zurückbleibende braune Öl mit 100 ccm Eisessig 5 Stunden gekocht. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs wurde mit 50 ccm Essigsäure-Anhydr. ½ Stunde zum Sieden erhitzt, beim Erkalten kristallisierte der ungesättigte Alkohol (XIVa) größtenteils aus. Nach wiederholtem Umlösen aus Chloroform/Alkohol zeigte er den Schmelzpunkt 217°. Ausbeute an reiner Verbindung 5,5 g.

300 mg der reinen Verbindung (XIVa) wurden mit 75 ccm 3%iger methylalkohol. KOH 1 Stunde verseift. Das Verseifungsprodukt (XIV) wurde mit Wasser ausgefällt und abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. In Alkohol, Eisessig, Benzol und Petroläther war es sehr leicht löslich, aus Azeton kam es in schön ausgebildeten Tafeln vom Schmelzpunkt 112°. Ein kleiner Teil davon wurde wieder azetyliert. Der Versuch ergab das Ausgangs-Azetat (XIVa), F: 217°.

Bereitung von [ $\Delta_5$ -3-Oxy-pregnenyl-20-]phenyl-carbinol-Azetat.

54,1 mg des beschriebenen Diols (XV) wurden mit 5 ccm Essigs.-Anhydr. 30' gekocht. Beim Erkalten kristallisierten lange, seidenglänzende Nadeln aus. Nach Umlösen aus Alkohol war der Schmelzpunkt bei 220—221° konstant.

5,24 mg Subst.: 14,935 mg CO<sub>2</sub> 4,20 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,99 H 9,00  
Gef. C 77,74 H 8,97

Ebenso wurde das Diazetat erhalten durch längeres Erhitzen mit Eisessig (13 Stunden). Die Lösung blieb dabei vollständig farblos. Ausbeute fast quantitativ.

### Oxydation zum Diketon (XVI).

620 mg Diol (XV) wurden in 20 ccm Eisessig suspendiert und mit 0,0787 ccm Brom (1 Mol), gelöst in 5 ccm Eisessig, versetzt. Nach längerem Schütteln ging die Substanz in Lösung. Dann wurden 620 mg Chromsäure (6 O) in 18,5 ccm Eisessig zugegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur 12 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser ausgefällt und abgesaugt, dann mit 1 g Zink und 18 ccm Eisessig auf dem Wasserbad 15' lang erhitzt. Das Diketon (XVI) kam durch Anspritzen mit Wasser in kristallisierter Form heraus und wurde durch Umlösen aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 227—228° erhalten. Ausbeute an reiner Verbindung 280 mg.

4,635 mg Subst.: 14,035 mg CO<sub>2</sub> 3,660 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 83,17 H 8,99  
Gef. C 82,59 H 8,83

Oxim: 35 mg vom Diketon (XVI) wurden mit 80 mg Hydroxylamin-Azetat in 30 ccm Alkohol 1½ Stunden erhitzt, die Lösung dann eingengt und mit Wasser angespritzt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus verd. Alkohol blieb der Schmp. bei 208—209° konstant.

Ozonspaltung von 1-[ $\Delta_5$ -3-Oxy-ätio-cholenyl-]1-methyl-2-Di-phenyl-äthylen (XIV)

158,6 mg des verseiften Grignard-Reaktionsprodukts (XIV) wurden in 8 ccm Chloroform gelöst und mit 0,0172 ccm Brom in 2 ccm Chloroform versetzt. Dann wurde unter guter Kühlung 20' ozonisiert. Die Aufarbeitung geschah genau wie beim Azetat beschrieben (7). Ausbeute 41 mg reines Pregnenolon, F: 190°.

### Hydrierung von $\Delta_5$ -Pregnen-ol(-3)on(-20).

150 mg  $\Delta_5$ -Pregnenolon-Azetat wurden mit 316 mg Platinmohr in 120 ccm Eisessig hydriert. Die aufgenommene Wasserstoffmenge entsprach 2 Mol. Das Hydrierungsprodukt wurde durch 1-stündiges Kochen mit 40 ccm 5%igem methylalkohol. KOH verseift. Das mit Wasser gefällte und in Äther aufgenommene Verseifungsprodukt wurde in Eisessig-Lösung übergeführt und mit  $\text{CrO}_3$  ( $4\frac{1}{2}$  Atome Sauerstoff) bei Zimmertemperatur oxydiert. Ausbeute 90 mg Schmp. 193—197°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol und Azeton stieg der Schmp. auf 200,5°, und die Mischprobe mit allo-Pregnandion (IX) ergab keine Depression. In den Mutterlaugen konnte kein Pregnandion nachgewiesen werden.

### Hydrierung von Progesteron.

Es wurden 2 Ansätze gemacht: 1. 100 mg Progesteron in 70 ccm Eisessig und 152 mg Platinoxid-Katalysator (nach Slotta und Blanke bereitet) 2. 200 mg Progesteron in 110 ccm Eisessig und 295 mg Platinoxid-Katalysator. Die Wasserstoff-Aufnahme entsprach in beiden Fällen 3 Mol. und war in 50' beendet. Beide Reaktionslösungen wurden getrennt aufgearbeitet. Der Eisessig wurde abgedampft, und das bei der Hydrierung entstandene Gemisch von Diolen mit der 3 Atomen Sauerstoff entsprechenden Menge  $\text{CrO}_3$  in Eisessig bei 25—20° oxydiert. Das Oxydationsprodukt wurde mit Wasser gefällt, und die abfiltrierte Lösung ausgeäthert. (In der ätherischen Lösung fand sich neben restlichem allo-Pregnandion eine geringe Menge (etwa 10 mg) eines Stoffes, der bei 220—222° schmolz, aber nicht weiter untersucht wurde. Wahrscheinlich handelt es sich um ein nicht vollständig zum Diketon oxydiertes Hydrierungsprodukt). Im Ansatz 1 betrug das Gewicht des gefällten Rohproduktes 78 mg, im Ansatz 2 155 mg, Schmp. 148—183°. Durch häufiges Umlösen aus Azeton, Petroläther, Azeton/Petroläther, Alkohol und Alkohol/Wasser wurde ein Stoff vom Schmp. 200,5° erhalten, der durch Mischschmelzpunkt und Analyse als allo-Pregnandion erkannt wurde. Ausbeute bei 1) 37 mg, bei 2) 110 mg an reinem allo-Pregnandion (IX).

3,77 mg Subst.: 10,992 mg  $\text{CO}_2$  3,430 mg  $\text{H}_2\text{O}$

3,101 mg Subst.: 9,057 mg  $\text{CO}_2$  2,862 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$  Ber. C 79,68 H 10,20

Gef. C 79,52 H 10,18

C 79,65 H 10,33

Durch 1-stündiges Kochen von allo-Pregnandion mit der 2½-fachen Menge Semicarbazid-Azetat wurde ein Mono-Semicarbazon erhalten vom Rohschmelzpunkt 238°, das nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol einen Schmp. von 245° (unt. Zers.) zeigte.

3,258 mg Subst.: 0,305 ccm N, (22°, 762 mm)

C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 11,25

Gef. N 10,86

Die Mutterlaugen vom allo-Pregnandion wurden im Hochvakuum fraktioniert, die bei 75° übergehenden Anteile wurden aus verd. Alkohol bis zum konst. Schmp. 123° umkristallisiert. Eine Mischschmelzprobe mit Pregnandion (VII) zeigte keine Depression. Ausbeute: insgesamt etwa 43 mg aus beiden Ansätzen.

### Darstellung von allo-Pregnandiol.

45 mg allo-Pregnanol(—3)on(—20) wurden mit 75 ccm Propylalkohol am Rückflußkühler erhitzt und mit Natriumstücken in üblicher Weise versetzt. Dann wurde mit Wasser gefällt und ausgeäthert, nach dem Abdampfen des Äthers aus Alkohol kristallisiert. Ausbeute 20 mg vom Schmp. 203—209°. Nach häufigem Umkristallisieren blieb der Schmp. bei 215—216° konstant.

7 mg Diol wurden mit Essigsäure-Anhydr. 10' erhitzt, das Essigsäure-Anhydr. anschließend verdampft, und das Reaktionsprodukt wiederholt aus Alkohol umkristallisiert. F: 165—166°.

### Oxydation des allo-Pregnandiols zu allo-Pregnandion.

3,5 mg reines allo-Pregnandiol (F: 215—216°) wurden mit der 6 Atomen Sauerstoff entsprechenden Menge CrO<sub>3</sub> in Eisessig 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 199° und zeigte keine Depression mit allo-Pregnandion.

### Bestimmung der optischen Drehwerte von Δ<sub>5</sub>-Pregnenol(—3) —on(—20) und seinem Azetat.

Pregnenolon: 29,0 mg Subst in 2 ccm 96%igem Alkohol

$$\alpha = +0,41^{\circ} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28,2^{\circ}$$

Azetat: 1. 26,0 mg Subst. 2. 22,2 mg Subst. in 2 ccm 96%igem Alkohol

$$1. \alpha = +0,26^{\circ} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,0^{\circ}$$

$$2. \alpha = +0,22^{\circ} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,8^{\circ}$$

## Darstellung von Iso- $\Delta_5$ -Pregnenol(-3)on(-20).

5 g Pregnenolon wurden mit 350 ccm 5proz. methylalkohol. Kalilauge 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht, das Reaktionsprodukt heiß mit 230 ccm Wasser unter gutem Umschütteln versetzt und in Eis gekühlt. Dabei kristallisierten etwa 62 % der Ausgangsmenge aus, die zum allergrößten Teil aus normalem Pregnenolon bestanden. In der Mutterlauge war die isomere Verbindung angereichert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und als nicht umgelagertes Pregnenolon betrachtet. Er wurde sofort einer erneuten Alkalibehandlung unterworfen, wobei die entsprechend verringerte Menge methylalkohol. Kalilauge (210 ccm) zur Anwendung kam. Die Kochzeit war wieder 2 Stunden. Wie beim ersten Mal wurde mit Wasser gefällt, und so wieder in 2 Fraktionen getrennt: einen Niederschlag, der größtenteils aus normaler Verbindung bestand, und die Mutterlauge, in der der Iso-Stoff angereichert war. Der Niederschlag wurde wieder mit Alkali behandelt usw. Nach im ganzen 9maliger Umlagerung war die Menge des gefällten normalen Pregnenolon so gering, daß keine erneute Behandlung mit Alkali mehr vorgenommen wurde. In den verschiedenen Mutterlaugen war der Iso-Stoff jetzt stark angereichert. Die vereinigten Mutterlaugen wurden mit viel Wasser versetzt und mit Äther gründlich ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde in Alkohol aufgenommen und durch Anspritzen mit Wasser eine weitere Menge normaler Verbindung zur Kristallisation gebracht. Das in der Mutterlauge vorliegende Gemisch hatte eine spez. Drehung von etwa  $-78^\circ$  und eine Schmelztemperatur von etwa  $136-150^\circ$ . Es wurde in die Azetate übergeführt.

620 mg des Diol-Gemisches wurden mit 10 ccm Essigs.-Anhydrid in üblicher Weise gekocht. Aus dem Reaktionsprodukt ließ sich nach sehr häufigem Umkristallisieren aus Alkohol reines Iso-Pregnenolon-Azetat vom Schmelzpunkt  $170-171^\circ$  erhalten. Ausbeute an reiner Verbindung 184 mg.

4,504 mg Subst: 12,68 mg  $\text{CO}_2$  3,81 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$  Ber. C 77,04 H 9,56

Gef. C 76,78 H 9,47

18,9 mg Subst. in 2 ccm 96%igem Alkohol  $\alpha = -1,19^\circ$

$[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$

Bei der Trennung der beiden Azetate durch Kristallisation wurde eine Fraktion von ziemlich scharfem Schmp.  $141-143^\circ$  beobachtet. Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -77,5^\circ$ , daraus berechnet sich das Verhältnis normal: iso = 1:2.

## Verseifung des Iso-Pregnenolon-Azetat.

1. 28 mg Iso-Pregnenolon-Azetat (F:  $170-171^\circ$ ) wurden mit einer Mischung von 15 ccm Alkohol und  $7\frac{1}{2}$  ccm verd. Schwefelsäure

1 Stunde zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser versetzt, ausgeäthert und mit Sodalösung gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert. Die vollkommen uneinheitliche Schmelztemperatur (138—166°) sowie die opt. Drehung zeigten, daß sich durch Umlagerung normales Pregnenolon gebildet hatte.  $[\alpha]_D^{20} = -52,5^{\circ}$ .

2. 30,0 mg Iso-Pregnenolon-Azetat wurden in einer Stöpsel- flasche mit 15 ccm 1½%iger Salzsäure in absol. Methylalkohol bei Zimmertemperatur 65 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit viel Wasser versetzt und stark gekühlt, die abgeschie- denen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 20 mg,  $[\alpha]_D^{20} = +2,3^{\circ}$ . Nach mehrmaligem Umkristallisieren lag reines normales Pregnenolon vor, F: 190°,  $[\alpha]_D^{20} = +28^{\circ}$ . Es war also auch bei diesem Versuch Umlagerung eingetreten.

### Trennung der isomeren Oxy-Ketone mit Digitonin.

Ein Vor-Versuch zeigte, daß nur normales Pregnenolon mit Digitonin eine Fällung gab. Bevor bei einem größeren Ansatz die Fäl- lungsreaktion durchgeführt wurde, wurde die ungefähre Zusammen- setzung des zu verwendenden Gemischs beider Oxy-Ketone ermittelt:

Ein Rohprodukt ergab den Wert  $[\alpha]_g = -1,8^{\circ}$ .

Dasselbe Gemisch ergab nach der Azetylierung:  $[\alpha]_{ga} = -5,9^{\circ}$ .

Aus dem zweiten Wert läßt sich die Zusammensetzung des Ge- misches leicht berechnen, da die opt. Drehwerte von normalem und von Iso-Azetat bekannt sind. Es ergibt sich: 17,7% (For- mel s. unten: P).

Um die Zusammensetzung eines beliebigen Gemisches von Oxy- ketonen zu kennen, ohne es erst azetylieren zu müssen, mußte die spez. Drehung von Iso-Pregnenolon bekannt sein. Diese er- mittelt sich aus dem eben beschriebenen Versuch zu:

$$P = \frac{(5,9 + 20) 100}{126 + 20} = 17,7\%$$

$$[\alpha]_x = \frac{(-1,8 - 28,2) 100}{17,7} + 28,2 = -141^{\circ}$$

(Experimentell später:  $[\alpha]_D^{20} = -140,5^{\circ}$ ).

Beispiel einer Digitoninfällung: 2 g eines Gemisches von 65% iso- und 35% normalem Pregnenolon ( $[\alpha]_D^{20} = -81,5^{\circ}$ ) wurden in 100 ccm 90%igem Alkohol heiß gelöst und dazu eine heiße Lösung von 3 g Di- gitonin in 300 ccm 90%igem Alkohol gegeben. Nach kurzer Zeit setzte die Fällung ein. Als sie nach dem Abkühlen vollständig geworden war, wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gründlich gewa- schen. Das Filtrat wurde i. V. stark eingengt, dann mit Wasser ver-

setzt und ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben farblose Kristalle, die nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol reines Iso-Pregnenolon vom konstanten Schmelzpunkt 172—173° ergaben. Ausbeute: 150 mg reines Iso-Pregnenolon.

4,445 mg Subst: 12,97 mg CO<sub>2</sub> 4,02 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 79,70 H 10,18

Gef. C 79,58 H 10,12

12,8 mg Subst. in 2 ccm 96%igem Alkohol  $\alpha = -0,90^\circ$

$[\alpha]_D^{20} = -140,5^\circ$

Mit seinem Azetat (F: 170—171°) zeigte das Iso-Pregnenolon eine starke Depression (F: 140—155°). Im Hochvakuum sublimierte es ohne Umlagerung bei 110—120° (0,08 mm Hg). Azetylierung mit Essigsäure-Anhydrid gab das Azetat vom Schmp. 170—171°. Mischprobe gab keine Depression.

### Oxydation von Iso-Pregnenolon.

500 mg Iso-Pregnenolon wurden in 15 ccm Eisessig gelöst und mit 0,080 ccm Brom in 5 ccm Eisessig unter Kühlung versetzt, dann die 3 Atomen Sauerstoff entsprechende Menge CrO<sub>3</sub> in 9,15 ccm Eisessig zugegeben und 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert, mit Bicarbonatlösung gewaschen und der Äther aus einem 30° warmen Bad abdestilliert. Anschließend wurde mit 1 g Zinkstaub und 30 ccm Eisessig 15' entbromt. Das Reaktionsprodukt wurde wie oben in Äther aufgenommen. Aus wenig Alkohol kristallisierten in der Kälte zunächst 102 mg vom Schmp. 117—119° aus, der nach wiederholtem Umkristallisieren auf 128° stieg.  $[\alpha]_D^{20} = +192^\circ$  (Alkoh.) Mischprobe mit Progesteron zeigte keine Depression. — Bei der Hochvakuumdestillation der Mutterlaugen gingen weitere Mengen normales Progesteron über.

### Umlagerung von Progesteron durch Alkalibehandlung.

800 mg Progesteron wurden mit 50 ccm 5%igem methylalkoholischer Kalilauge 1½ Stunde gekocht. Die anfangs zitronengelbe Lösung wurde während des Kochens erheblich dunkler. Anschließend wurde mit Wasser gefällt, ausgeäthert und mit verd. Schwefelsäure gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers kristallisierten 205 mg Progesteron (F: 119—125°) aus, nach Umlösen aus Alkohol F: 128°. Die Mutterlauge wurde zur Trockne gedampft und im Hochvakuum fraktioniert. Die ersten Anteile gingen bei 105° (10<sup>-3</sup> mm Hg) über als farbloses Öl, das mit Alkohol durchkristallisierte. F: 105—112°

(Sintern ab 95°)  $[\alpha]_D^{20} = +143^{\circ}$ . Bei fraktionierter Kristallisation wurde keine weitere Anreicherung des Isostoffs erzielt.

Digitoninfällung: 32 mg des beschriebenen Gemisches von normalem und umgelagertem Progesteron wurden in 6 ccm 90%igem Alkohol gelöst und 65 mg Digitonin in 6,5 ccm 90%igem Alkohol zugegeben. Es trat auch nach 12-stündigem Stehen keine Fällung auf.

## Literaturverzeichnis.

1. Zusammenfassendes über Progesteron: U. Westphal: Erg. d. Physiol. u. exp. Pharm. **37** (1935), 273.
2. Zusammenfassendes über alle Keimdrüsenhormone: A. Butenandt: Deutsch. Med. Wochenschr. 1935, 781, über männliche Keimdrüsenhormone: K. Tscherning: Angew. Chem. **49** (1935), 11.  
In beiden Vorträgen findet man auch weitere Literaturangaben.
3. Butenandt, Westphal u. Hohlweg: B. **67**, 1440 (1934), H. S. Z. physiol. Chem. **227**, 84 (1934).  
Slotta, Ruschig, Fels u. Blanke: B. **67**, 1270, 1624, 1947 (1934), H. S. Z. physiol. Chem. **228**, 207 (1934), Helv. chim. Acta, **17**, 1363 (1934).  
Hartmann u. Wettstein: Helv. chim. Acta **17**, 878, 1365 (1934).  
Allen u. Wintersteiner: Science **80**, 190 (1934), J. biol. Chem. **107**, 321 (1934).
4. Fraenkel: Arch. Gynäk. **68**, 438 (1903), **91**, 705 (1910).  
Corner, Allen: Amer. J. Physiol. **86**, 74 (1928), **88**, 326, 340 (1929).  
Clauberg: Zbl. Gynäk. **54**, 10 (1930), **56**, 246 (1932). „Die weiblichen Sexualhormone.“ J. Springer, Berlin 1933.
5. Butenandt u. Schmidt: B. **67**, 2088 (1934).  
J. Schmidt: Inaugural-Dissertation, Göttingen 1935.
6. Slotta, Ruschig u. Blanke: B. **67**, 1947 (1934).
7. Butenandt, Westphal u. Cobler: B. **67**, 1611 (1934).  
Butenandt u. Westphal: B. **67**, 2085 (1934).  
Fernholz: B. **67**, 2027 (1934).
8. Butenandt u. Schmidt: B. **67**, 1901 (1934).
9. Butenandt u. Mamoli: B. **68**, 1850, 1854 (1935).
10. Butenandt u. Wolff: B. **68**, 2091 (1935).
11. Butenandt u. Fleischer: B. **68**, 2094 (1935).
12. Butenandt u. Mamoli: B. **68**, 1850 (1935).
13. Butenandt u. Schmidt: B. **67**, 2092 (1934).
14. Hartmann u. Wettstein: Helv. chim. Acta **17**, 878 (1934).
15. Butenandt u. Schmidt: B. **67**, 1893, (1934).
16. Unveröffentlicht.
17. Butenandt u. Westphal: B. **67**, 2085 (1934).
18. Butenandt u. Kudzus: H. S. Z. physiol. Chem. **237**, 75 (1935).

19. Butenandt u. Mamoli: B. **68**, 1854 (1935).
20. Fernholz: B. **67**, 2027 (1934).
21. Butenandt, Westphal u. Hohlweg: H. S. Z. physiol. Chem. **227** (1934), S. 93, Anm. 1.
22. A. **459**, 1 (1927) **478**, 129 (1930) Helv. chim. Acta **16**, 224 (1933), H. S. Z. physiol. Chem. **222**, 58 (1933), Science **79**, 279 (1934) u. a. m.
23. a) H. S. Z. physiol. Chem. **229**, 219 (1934), Helv. chim. Acta **18**, 644 (1935) u. a. m.  
b) Helv. chim. Acta **17**, 1389 (1934), **18**, 430 (1935), B. **68**, 354 (1935), H. S. Z. physiol. Chem. **235**, 1 (1935).
24. Zusammenfassung und Literaturangaben findet man bei: Ruzicka: Helv. chim. Acta **16**, 327 (1933).
25. Butenandt u. Mamoli: B. **68**, 1847 (1935).
26. Fernholz: A. **507**, 128 (1933).
27. Hartmann u. Locher: Naturw. **22**, 856 (1934).  
Hartmann: Helv. chim. Acta **18**, 160 (1935).
28. Butenandt u. Mamoli: B. **67**, 1897 (1934).
29. Windaus u. Bohne: A. **433**, 278 (1923).
30. Wieland u. Dane: H. S. Z. physiol. Chem. **212**, 42 (1932).
31. Wieland u. Dane: H. S. Z. physiol. Chem. **216**, 91 (1931).
32. Westphal u. Schmidt-Thomé: B. **69**, 889 (1936).
33. Butenandt u. Schmidt-Thomé: B. **69**, 882 (1936).
34. Ruzicka u. Rosenberg: Helv. chim. Acta **19**, 357 (1936).
35. Dimroth: B. **69**, 1123 (1936).

## Lebenslauf.

Am 10. November 1911 wurde ich, Gerhard Fleischer, als Sohn des Apothekers Siegbert Fleischer und seiner Ehefrau Else, geb. Prast, in Dresden geboren. Die ersten Jahre verlebte ich in Erfurt, wo ich vom sechsten bis zum siebenten Jahre die Vorschule besuchte. Nach der Übersiedelung nach Berlin im Jahre 1919 besuchte ich das Helmholtz-Realgymnasium in Berlin-Schöneberg und bestand Ostern 1930 dort die Reifeprüfung. Danach studierte ich acht Semester an der Universität Berlin Chemie. 1932 bestand ich das erste, 1934 das zweite chemische Verbandsexamen. Von Oktober 1934 bis Februar 1936 arbeitete ich in Danzig an der vorliegenden Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Berlin: Baumgarten, Beck, Bodenstein, Eggert, Gehrcke, Hartmann, Hettner, Leuchs, Meißner, Meitner, Nernst, Ohle, Ortmann, Schlenk, Tiede, Traube, Westphal, Wohl.

In Danzig: Butenandt, Klemm, Panzer, Weber.





38809

Politechniki Gdańskiej

Am 10. November 1911 wurde ich Gerhard Fischer, als Sohn  
 des Apothekers August Fischer und seiner Ehefrau Elise geb.  
 Franz in Dresden geboren. Die ersten Jahre verlebte ich in Eitner,  
 wo ich vom sechsten bis zum zehnten Jahre die Vorrechte besuchte.  
 Nach der Übersetzung nach Berlin im Jahre 1919 besuchte ich das  
 Heinrich-Heine-Gymnasium in Berlin-Schöneberg und bestand Ostern  
 1930 dort die Reifeprüfung. Danach studierte ich acht Semester an  
 der Universität Berlin Chemie. 1932 bestand ich das erste, 1934 das  
 zweite chemische Staatsexamen. Von Oktober 1934 bis Februar  
 1938 arbeitete ich in Danzig an der vorhergehenden Dissertation.  
 Meine akademischen Lehrer waren: Hermann Fischer, Hermann  
 in Berlin: Augustin Beck, Bodenstein, Egon Gahr, Gahr, Hart-  
 mann, Hattner, Lohse, Meißner, Meißner, Neuf, Otto, Ortmann,  
 Schiele, Thiele, Tammann, Westphal, Wohl, Ziegler, Ziegler, Ziegler.  
 In Danzig: Bartsch, Klein, Pannier, Weber, Ziegler, Ziegler, Ziegler.  
 1938

