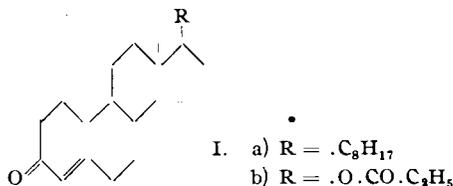


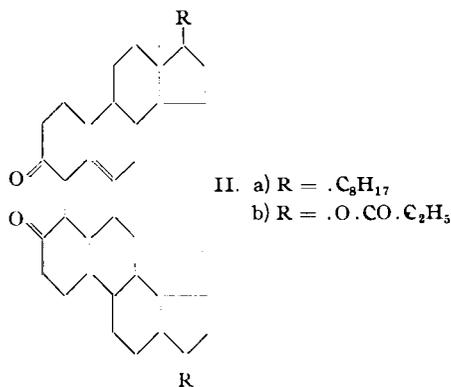
142. Adolf Butenandt und Lieselotte Poschmann: Über die photochemische Umwandlung α,β -ungesättigter Steroidketone unter der Wirkung ultraviolettten Lichtes (II. Mittel.*).

[Aus d. Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 17. Juli 1940.)

Vor einiger Zeit*) wurde im Anschluß an eine Notiz von E. Bergmann und Y. Hirshberg¹⁾ über die „Photochemie des Cholestenons“ der Befund mitgeteilt, daß α,β -ungesättigte 3-Oxo-Derivate der Steroide von der allgemeinen Formel I, zu denen die wichtigsten Steroidhormone gehören, bei



der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht unter Ausschluß von Sauerstoff rasch in charakteristischer Weise verändert werden und in gut kristallisierte, schwer lösliche und sehr hoch schmelzende bimolekulare Umwandlungsprodukte übergehen. Die chemische Konstitution dieser Bestrahlungsprodukte, die wir durch die Vorsilbe „Lumi“ kennzeichnen wollen²⁾, ist im einzelnen noch nicht ermittelt. Ein von H. H. Inhoffen und Huang Minlon³⁾ vorgeschlagener Formeltypus II steht zwar mit allen



bisher bekannten Eigenschaften der Lumi-Derivate in Übereinstimmung, bedarf aber noch der Sicherung.

Wir haben uns weiter mit der Aufklärung der Vorgänge beschäftigt, die bei der Bestrahlung der α,β -ungesättigten Steroidketone stattfinden, und vor allem die Frage zu entscheiden versucht, welche Stoffe neben den nur

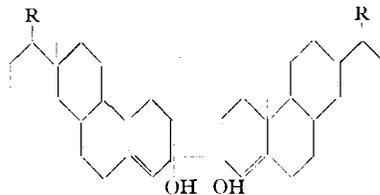
*) I. Mittel.: A. Butenandt u. A. Wolff, B. **72**, 1121 [1939].

¹⁾ Nature [London] **142**, 1037 [1938].

²⁾ Die in B. **72**, 1123 [1939] beschriebenen Bestrahlungsprodukte erhalten somit die Bezeichnung „Lumi-cholestenon“, „Lumi-progesteron“ und „Lumi-testosteron-propionat“.

³⁾ Naturwiss. **27**, 167 [1939].

in etwa 10—20-proz. Ausbeute anfallenden Lumi-Derivaten des wahrscheinlichen Typus II entstehen. Am Beispiel des Cholestenons (Ia) und Testosteron-propionats (Ib) haben wir feststellen können, daß bei der Ultraviolettbestrahlung intermolekulare Reduktionsvorgänge stattfinden, die zur Bildung bimolekularer Pinakone des Typus III führen⁴⁾. So



III. a) R = C_8H_{17}
b) R = $\text{O.CO.C}_2\text{H}_5$

wurde bei der Ultraviolettbestrahlung des Cholestenons in reinem Hexan in einer Ausbeute von 4% das Cholestenon-pinakon (IIIa) gefaßt und bei der Bestrahlung von Testosteron-propionat in einem Gemisch von Benzol-Hexan (1:10) in einer Ausbeute von 2% das entsprechend konstituierte Propionat des Testosteronpinakons (IIIb).

Die Konstitution dieser Bestrahlungsprodukte folgt aus der Tatsache, daß sie identisch sind mit den Reduktionsprodukten, die man aus Cholestenon bzw. Testosteron-propionat unter Verwendung von Natriumamalgam in alkoholisch-essigsaurer Lösung bereiten kann. Auf diese Weise ist das Pinakon IIIa aus Cholestenon bereits von A. Windaus⁵⁾ dargestellt worden. Ein direkter Vergleich der nach beiden Methoden hergestellten Stoffe ergab ihre Identität. Die Überführung des Testosteron-propionats in sein Pinakon IIIb mit Natriumamalgam wurde von uns durchgeführt und wird im Versuchsteil der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Die Pinakone des Typus III zeigen ein interessantes Verhalten. Da sie keine Absorption im Ultraviolett besitzen, erweisen sie sich als beständig gegen weitere Bestrahlung in Hexan- oder Benzollösung. Setzt man sie hingegen in Chloroformlösung dem Sonnenlicht aus, so erfolgt sofort eine Reaktion, die sich durch eine starke Änderung der optischen Drehung und durch Gelbfärbung der Lösung kundtut. Nach kurzer Zeit scheiden sich aus



IV. a) R = C_8H_{17}
b) R = $\text{O.CO.C}_2\text{H}_5$

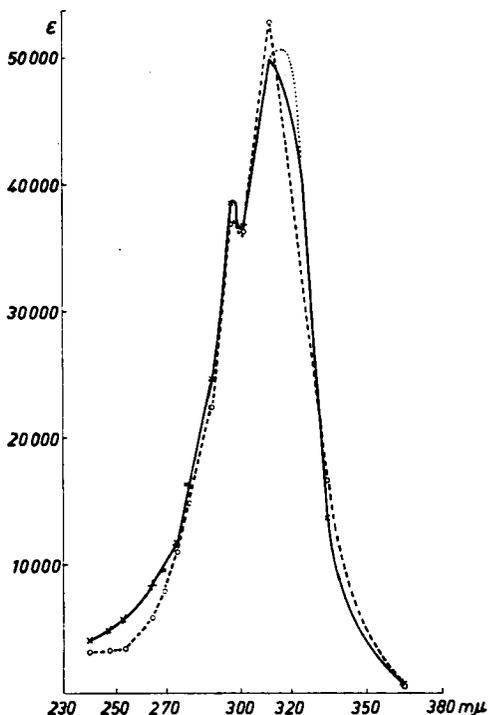
⁴⁾ Die Bildung von Pinakonen aus Ketonen unter der Einwirkung von Licht ist bereits mehrfach beobachtet worden. So geht Acetophenon oder Benzophenon in Gegenwart von Alkoholen bzw. auch von Buttersäure in ihre Pinakone über. Vergl. Ciamician u. Silber, B. **33**, 2912 [1900]; **36**, 1577 [1903]; **44**, 1280 [1911]; E. Paterno, C. **1915** II, 177. ⁵⁾ B. **39**, 521 [1906].

den so behandelten Lösungen der Pinakone neue, gut kristallisierte, schwer lösliche Abwandlungsprodukte aus, die durch eine hohe negative Drehung und durch eine charakteristische Absorption im Ultraviolett (Maximum 313 m μ in CHCl₃, ϵ um 50000; s. Abbild.) gekennzeichnet sind. Es handelt sich um die Verbindungen des Typus IV, die durch Abspaltung von 2 Mol. Wasser aus den Pinakonen entstehen und durch die fortlaufende Konjugation von 4 Doppelbindungen ausgezeichnet sind. Aus dem Pinakon des Cholestenons entsteht auf diese Weise der Kohlenwasserstoff C₅₄H₈₆ (IVa), der bereits von Windaus⁶⁾ durch Behandlung des Pinakons mit Essigsäureanhydrid in Chloroformlösung dargestellt wurde. Aus dem Pinakon des Testosteron-propionats entsteht die entsprechend gebaute Verbindung IVb. Die im Formeltyp IV zum Ausdruck gebrachte Lage der Doppelbindungen in ihrer Verteilung über die Ringe A und B, bzw. A' und B' halten wir gemäß den von H. E. Stavely und W. Bergmann⁶⁾ gefundenen Gesetzmäßigkeiten für die wahrscheinlichste. In Übereinstimmung mit einer solchen Formulierung stehen die hohen negativen optischen Drehungen und die Ultraviolettspektren⁷⁾ der beschriebenen Produkte.

Der Übergang der Pinakone III in ihre Wasserabspaltungsprodukte IV unter der Einwirkung von Sonnenlicht auf ihre

Chloroformlösungen ist wohl zweifellos auf die katalytische Wirkung von Chlorwasserstoff zurückzuführen, der sich durch Zersetzung des Chloroforms bildet. Diese Auffassung wird bestätigt durch die Tatsache, daß die Wasserabspaltung III \rightarrow IV in Alkohol- oder Benzol-Lösung nach dem Zusatz von geringen Mengen Salzsäure in gleicher Weise bereits im Dunkeln vor sich geht.

Die Frage, welche weiteren Bestrahlungsprodukte sich aus den Steroidketonen I unter der Wirkung des ultravioletten Lichtes bilden, bedarf noch der Klärung. In den Mutterlaugen der bisher charakterisierten Bestrahlungsprodukte II und III haben sich bei unserer Arbeitsweise stets noch etwa 25% unverändertes Ausgangsmaterial I finden lassen. Unter Berücksichtigung



Ultraviolettabsorption der Stoffe IVa (---o---) und IVb (—x—) in CHCl₃. Aufgenommen von Dr. H. Dannenberg.

$$\epsilon = \frac{M}{cd} \times \log \frac{J_0}{J} \text{ cm}^{-1}.$$

⁶⁾ Journ. organ. Chem. 1, 567, 575 [1937].

⁷⁾ vergl. H. Dannenberg, Ultraviolettabsorption der Steroide; Abhdlg. der Preuß. Akad. d. Wissensch. 1939, Nr. 21.

dieses Umstandes sind bisher erst etwa 50% des eingesetzten Materials in Gestalt von charakterisierten Verbindungen gefaßt worden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering A.-G., Berlin, sei für die Unterstützung unserer Arbeit gedankt.

Beschreibung der Versuche.

1) Ultraviolettbestrahlung des Cholestenons.

Bei der Bestrahlung von Cholestenon unter Luftabschluß in reinem Hexan mit dem ultravioletten Licht der Hanauer Quarzlampe (Abstand etwa 20 cm) scheidet sich das von E. Bergmann¹⁾ und H. H. Inhoffen²⁾ beschriebene Lumi-cholestenon (IIa) aus ($[\alpha]_D^{25}$: +36 bis 37°), das bei 48-stdg. Bestrahlung in einer Ausbeute von 11—12% entsteht.

Aus den Hexan-Mutterlaugen dieses Produktes fällt nach dem Einengen ein weiteres Bestrahlungsprodukt aus, das um 200° schmilzt und eine Drehung von $[\alpha]_D^{25}$: +85° (in CHCl_3) zeigt. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol-Alkohol zeigt die optische Drehung einen Wert $[\alpha]_D^{25}$: +103° (6.2 mg in 2 ccm CHCl_3 , t 21°, α : +0.321°). Ausb. 4%.

4.753 mg Sbst.: 14.635 mg CO_2 , 4.97 mg H_2O , 0.009 mg Rückstand.

$\text{C}_{54}\text{H}_{90}\text{O}_2$. Ber. C 84.08, H 11.77. Gef. C 84.14, H 11.72.

Das neue Bestrahlungsprodukt ist leicht löslich in Chloroform und heißem Benzol, schwer löslich in Hexan und in Alkohol. Es zeigt keine charakteristische Absorption im Ultraviolett und ist sicher identisch mit dem nach A. Windaus⁵⁾ durch Behandeln von Cholestenon mit Natriumamalgam dargestellten Pinakon IIIa, für das in der Literatur ein Schmelzpunkt von 221° (nach Sintern) angegeben worden ist. Das von uns nach der Methode von Windaus dargestellte Vergleichspräparat zeigte im Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler einen Schmp. von 185—192°, im Kupferblock erhitzt, schmolz es (nach Sintern) bei 220—222° zu einer trüben Schmelze zusammen, die bei 240—245° klar wurde. Ebenso verhielten sich unser Bestrahlungsprodukt und eine Mischung beider Stoffe.

In einer reinen Benzollösung wird das Pinakon des Cholestenons bei weiterer Belichtung nicht verändert. Unmittelbar nach Zusatz von sehr wenig verdünnter Salzsäure zeigt seine Benzollösung jedoch einen plötzlichen Drehungsanstieg, dessen höchster Wert zu α_D : +260° ermittelt wurde; nach 2-stdg. Stehen im Dunkeln krystallisiert aus dieser Lösung direkt das Abwandlungsprodukt IVa in feinen Nadeln. Der gleiche Stoff scheidet sich aus, wenn man eine Chloroformlösung des Pinakons IIIa dem Sonnenlicht aussetzt.

Das Abwandlungsprodukt IVa krystallisiert aus Cyclohexan in Nadeln, die nach gelinder Zersetzung ab 170° bei 244—246° (Kofler) schmelzen. $[\alpha]_D^{25}$: -230° (7 mg Sbst. in 5 ccm CHCl_3 , t 22°, α : -0.323). Das Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 313 μ ist in der Abbild. wiedergegeben.

5.047 mg Sbst.: 16.275 mg CO_2 , 5.320 mg H_2O , 0.004 mg Rückstand.

$\text{C}_{54}\text{H}_{86}$. Ber. C 88.20, H 11.80. Gef. C 88.05, H 11.80.

Das Abwandlungsprodukt IVa erwies sich als identisch mit dem bereits von Windaus⁵⁾ aus dem Pinakon des Cholestenons durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in Chloroform dargestellten Kohlenwasserstoff $\text{C}_{54}\text{H}_{86}$. Die Untersuchung eines aus dem Pinakon nach dieser Methode dargestellten Vergleichspräparates ergab die Identität beider Stoffe.

Aus der Mutterlauge des Bestrahlungsproduktes IIIa konnten nach dem Trennen in Keton- und Nichtketonfraktionen 25% an unverändertem Cholestenon wieder-

gewonnen werden. Etwa 60 % des eingesetzten Ausgangsmaterials sind bisher nicht in einheitlicher Form gefaßt worden oder eindeutig charakterisierbar gewesen.

2) Ultraviolettbestrahlung des Testosteron-propionats.

Bei der Bestrahlung einer Lösung von Testosteron-propionat in einem Gemisch von Benzol-Hexan (1:10) mit ultraviolettem Licht oder intensivem Sonnenlicht unter Luftabschluß im Quarzgefäß fällt nach kurzer Zeit das von Butenandt und Wolff*) beschriebene Lumi-testosteron-propionat (IIb) aus. Nach 72-stdg. Bestrahlung wurden aus 3 g Testosteron-propionat 577 mg isoliert. Schmp. 350—355°.

4.502 mg Sbst.: 12.645 mg CO₂, 3.760 mg H₂O.

C₄₄H₆₄O₆. Ber. C 76.67, H 9.38. Gef. C 76.61, H 9.35.

Aus den Benzol-Hexan-Mutterlaugen des Lumi-testosteron-propionats fällt nach dem Einengen in der Kälte ein weiteres Bestrahlungsprodukt, das Pinakon IIIb, aus, das nach dem Umlösen aus Alkohol unter vorherigem Sintern bei 223° schmilzt. Ausb. 60 mg. $[\alpha]_D^{25}$: +75° (8 mg Sbst. in 2 ccm CHCl₃, t 23°, α : + 0.298°).

5.252 mg Sbst.: 14.685 mg CO₂, 4.510 mg H₂O.

C₄₄H₆₆O₆. Ber. C 76.46, H 9.63. Gef. C 76.26, H 9.61.

Das Pinakon IIIb spaltet bei mehrfachem Umlösen aus Alkohol oder bei der Bestrahlung seiner Chloroformlösung mit Sonnenlicht 2 Mol. Wasser ab und geht in ein schwer lösliches Abwandlungsprodukt IVb vom Schmp. 275—280° (Zers. ab 230°) über. $[\alpha]_D^{25}$: —272° (3.6 mg Sbst. in 2 ccm CHCl₃, t 22°, α : —0.488°). Es zeigt in Chloroformlösung ein Absorptionsmaximum bei 313 m μ , ϵ = 50000 (s. Abbild.).

4.097 mg Sbst.: 12.100 mg CO₂, 3.52 mg H₂O.

C₄₄H₆₂O₄. Ber. C 80.67, H 9.55. Gef. C 80.58, H 9.61.

In den Mutterlaugen des Pinakons IIIb findet sich noch etwas unverändertes Testosteron-propionat. Bei einem Bestrahlungsansatz mit 2.8 g Testosteron-propionat im Sonnenlicht wurden bisher isoliert:

520 mg Lumi-testosteron-propionat (IIb), 60 mg Pinakon IIIb und 760 mg Ausgangsmaterial.

Damit sind etwa 48 % des eingesetzten Materials in einheitlicher, charakterisierter Form zurückgewonnen. Die restlichen Mutterlaugen werden näher untersucht.

Reduktion von Testosteron-propionat mit Natriumamalgam.

700 mg Testosteron-propionat wurden in 30 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und im Verlauf mehrerer Stunden mit 30 g 4-proz. Natriumamalgam versetzt. Durch Zusatz von Essigsäure wurde die Lösung schwach sauer gehalten. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Lange Nadeln; $[\alpha]_D^{25}$: +75° (14.7 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform, t 23°, α : + 0.221°), Schmp. 222—225° (Paraffinbad), 211—218° (Kofler) (unt. Zers.). Aus der Mutterlauge wurde eine Fraktion mit dem höheren Schmp. 247—252° (Kofler), $[\alpha]_D^{25}$: +77° gewonnen, die nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol und Animpfen mit dem niedriger schmelzenden Pinakon ebenfalls bei 225° (Paraffinbad) schmolz.

5.143 mg Sbst.: 14.415 mg CO₂, 4.470 mg H₂O.

C₄₄H₆₆O₆. Ber. C 76.46, H 9.63. Gef. C 76.44, H 9.72.

Durch Zusatz von wenig Salzsäure zur alkoholischen Lösung des Pinakons wurde das Wasserabspaltungsprodukt IVb erhalten, Schmp. 275—280° (Kofler), Zers. ab 230°.