

getreten sein. Es zeigte sich also, daß die für unsere Berechnung der Quantenausbeute gemachte Voraussetzung richtig war, und es besteht somit kein Zweifel darüber, daß in der photochemischen Isomerisierung des Oestrone zu Lumi-oestron ein Einquantenprozeß vorliegt.

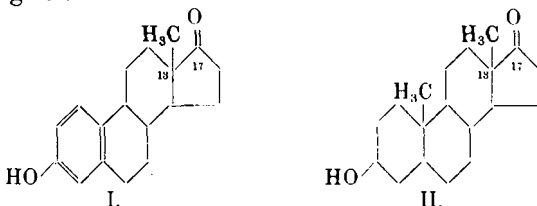
Fräulein U. Meinerts führte die physiologischen Versuche durch. Der Schering A. G., Berlin, danken wir für die Förderung unserer Arbeit.

71. Adolf Butenandt und Lieselotte Poschmann: Über Lumi-androsteron.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut f. Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 29. April 1944.)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die photochemische Umwandlung der Steroidhormone¹⁾²⁾ hat sich ergeben, daß der durch ultraviolettes Licht bewirkte Übergang von Oestron (I) in das stereoisomere Lumi-oestron in einem Einquanten-Prozeß durch monochromatisches Licht der Wellenlänge 313 $m\mu$ ausgelöst wird²⁾. Daraus haben wir gefolgert, daß nur die diese Wellenlänge absorbierende Ketogruppe am C¹⁷ des Oestrone die für die Umlagerung benötigte Energie aufnimmt, während der kurzwelliger absorbierende Phenolkern für die Umwandlung ohne Bedeutung ist.



Nach diesen Befunden war zu erwarten, daß ein dem Oestron analog gebautes Steroid, das als absorbierendes System nur die Ketogruppe enthält, sich ebenfalls unter der Einwirkung von ultraviolettem Licht isomerisieren ließe. Wir haben daher untersucht, ob Androsteron (II) unter entsprechenden Bedingungen in ein „Lumi-androsteron“ übergeht. Das ist in der Tat der Fall.

Reines Androsteron wurde in Dioxan-Lösung in einer Quarzwalze bei Ausschluß von Sauerstoff mit dem Licht einer Hanauer Lampe (Vertikalbrenner Heraeus, Hanau) bestrahlt. Nach den am Lumi-oestron gemachten Erfahrungen²⁾ war zu erwarten, daß die Ketogruppe des gesuchten Lumi-androsterons eine verminderte Reaktionsfähigkeit gegenüber Carbonylreagenzien zeigen würde. Wir setzten aus diesem

¹⁾ A. Butenandt u. A. Wolff, B. 72, 1121 [1939]; A. Butenandt u. L. Poschmann, B. 73, 893 [1940].

²⁾ A. Butenandt, A. Wolff u. P. Karlson, B. 74, 1308 [1941]; A. Butenandt, W. Friedrich u. L. Poschmann, B. 75, 1931 [1942] und vorangehende Mitteilung.

Grunde das Bestrahlungsgut mit dem Ketonreagens T nach Girard³⁾ um und trennten in Keton- und „Nichtketon“-Fraktion.

Aus den Ketonanteilen wurde unverändertes Ausgangsmaterial isoliert; die „Nichtketon“-Fraktion wurde auf chromatographischem Wege (unter Verwendung von Aluminiumoxyd als Adsorbens) gereinigt. Aus den ersten mit Benzol erhaltenen Eluaten wurde in einer Ausbeute von etwa 33% (bez. auf umgesetztes Androsteron) ein in Nadeln krystallisierender, in Hexan schwer, in Äthanol, Methanol und Aceton leichter löslicher Stoff gewonnen, der bei 146° schmilzt und (wie Lumi-oestron) durch eine starke negative optische Drehung ($[\alpha]_D^{25} = -100^\circ$) ausgezeichnet ist. Nach dem Analysenergebnis und der Molekulargewichtsbestimmung kommt dem Bestrahlungsprodukt die Zusammensetzung $C_{19}H_{30}O_2$ zu, es liegt demnach ein Isomeres des Androsterons vor. Die Bereitung eines Monoacetats und eines Monoxims zeigt, daß auch die funktionellen Gruppen des Ausgangsmaterials erhalten blieben; jedoch ist die Carbonylgruppe des Bestrahlungsproduktes sehr viel reaktions-träger als die des Androsterons, was bereits aus der Art der Gewinnung folgt und sich in der nicht leichten Bildungsweise des Oxims sowie in dem Mißlingen der Darstellung eines Semicarbazons zeigt. Das Bestrahlungsprodukt ist ebenso wie das Ausgangsmaterial mit Digitonin nicht fällbar. Es besitzt danach alle Eigenschaften, die man nach den an Lumi-oestron gesammelten Erfahrungen von einem analog gebauten Lumi-androsteron erwarten sollte, und es ist wohl nicht zweifelhaft, daß unser Bestrahlungsprodukt durch eine gleiche sterische Umlagerung des Androsterons entstanden ist wie Lumi-oestron aus Oestron, also ein an C^{13} epimeres Androsteron mit *cis*-Stellung der Ringe C und D darstellt. Durch Oxydation mit Chromsäure in Eisessiglösung geht es in Lumi-androstandion über, das bei 165—166° schmilzt und durch Umsetzung mit Semicarbazidacetat in alkoholischer Lösung (infolge ausschließlicher Reaktion der am C^3 entstandenen Oxogruppe) ein Monosemicarbazon liefert.

Der Übergang des Oestrons in Lumi-oestron ist mit einem Verlust der hormonalen physiologischen Wirkung verknüpft²⁾. Dasselbe gilt für die Umwandlung von Androsteron in Lumi-androsteron. Wir verdanken dem Hauptlaboratorium der Schering A.G., Berlin, die Prüfung des Lumi-androsterons auf seine physiologische Wirkung als männliches Keimdrüsenhormon. Im Hahnenkammtest zeigt es nach Verabfolgung von je 1 mg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen (Gesamtdosis 4 mg) keine Beeinflussung des Kapaunenkamm-Wachstums. Androsteron bewirkt unter den gleichen Bedingungen mit 100 γ pro Tag (Gesamtdosis 400 γ) ein Kammwachstum um etwa 20% in der Fläche. Im Samenblasen-Wachstumstest ist Lumi-androsteron mit einer Dosis von 1 mg an 6 aufeinanderfolgenden Tagen (Gesamtdosis 6 mg) ebenfalls ohne Wirkung, während die gleiche Menge Androsteron eine Verdoppelung des Samenblasengewichtes herbeiführt.

Die Untersuchung des Lumi-androsterons hat somit ein weiteres Beispiel geliefert für die Regel, daß die Steroidhormone durch Bestrahlung

³⁾ A. Girard u. G. Sandulesco, *Helv. chim. Acta* 19, 1095 [1936].

mit ultraviolettem Licht ihre hormonale Aktivität unter Übergang in gut charakterisierbare Lumi-Derivate einbüßen.

Der Schering A. G., Berlin, danken wir für die Förderung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche⁴⁾.

Lumi-androsteron.

1) Das Androsteron wurde aus Androsteronbenzoat durch Verseifen mit 4-proz. methanol. Kalilauge gewonnen. 5.186 g des Verseifungsproduktes wurden zur Reinigung mit dem Ketonreagens T von Girard³⁾ umgesetzt und 5.1 g Ketone und 0.056 g Nichtketone isoliert. Die Ketonfraktion zeigte nach 2-maligem Umlösen aus Alkohol einen Schmp. von 180°.

2.38 g des so gereinigten Androsterons wurden in 60 ccm reinem Dioxan gelöst und in einer Quarzwalze unter Stickstoff mit einem Vertikalbrenner der Heraeus Quarzglas-Gesellschaft, Hanau, 3 1/2 Stdn. bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. verdampft, der Rückstand getrocknet und mit 2.5 g Girard-Reagens T³⁾ in 35 ccm absol. Alkohol unter Zufügen von 3.5 ccm Eisessig 2 Stdn. gekocht. Die Trennung lieferte in der Ketonphase Ausgangsmaterial zurück; die „Nichtketone“ (1.6 g) wurden in Benzol gelöst und an eine Säule von Aluminiumoxyd adsorbiert. Aus den ersten mit Benzol erhaltenen Eluaten wurden 536 mg Lumi-androsteron isoliert, das, aus Hexan umgelöst, in Quadern vom Schmp. 145—146° krystallisiert. Ausb.: 33% (bez. auf umgesetztes Androsteron).

2) 2.6 g durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigtes Androsteron, Schmp. 180.5—181.5°, lieferten nach gleichartiger Behandlung 1.33 g „Nichtketone“ und 451 mg Lumi-androsteron. Ausb. 34% (bez. auf umgesetztes Androsteron).

$[\alpha]_D^{25}$: —99.7° (14.2 mg in 2 ccm Alkohol. $t = 22^\circ$, $a = -0.708^\circ$).

$C_{19}H_{30}O_2$. Ber. C 78.57, H 10.41. Gef. C 78.35, H 10.37.

98.4, 94.2 mg Sbst. in 21.467, 23.311 g $CHBr_3$; $\Delta = 0.218, 0.194$.

Ber. Mol.-Gew. 290. Gef. Mol.-Gew.: 303, 300.

Acetat: 40 mg Lumi-androsteron wurden in 2 ccm einer Pyridin-Essigsäureanhydrid-Mischung 2 Tage stehen gelassen, das Reaktionsgemisch in verd. Schwefelsäure gegossen, das Acetat durch Ausäthern isoliert und aus Alkohol-Wasser und Aceton-Wasser umgelöst. Schmp. 121—122°.

$C_{21}H_{32}O_3$. Ber. C 75.86, H 9.70. Gef. C 75.47, H 9.60.

Oxim: 43 mg Lumi-androsteron wurden mit 60 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ccm Pyridin 8 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; die erkaltete Lösung wurde bei 0° langsam mit verd. Schwefelsäure von 0° versetzt und das ausgefallene Reaktionsprodukt mehrmals aus Alkohol-Wasser umgelöst. Schmp. 201—202°.

$C_{19}H_{31}O_2N$. Ber. N 4.58. Gef. N 4.51 (Mikro-Dumas).

Lumi-androstandion.

152 mg Lumi-androsteron wurden in 2 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 69 mg Chromtrioxyd in 3 ccm Eisessig über Nacht stehen gelassen. Das Oxydationsprodukt wurde durch Eingießen

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

der Reaktionsmischung in Wasser und Ausäthern isoliert; aus Alkohol umkrystallisiert, schmolz es bei 165.5—166.5°.

$C_{19}H_{28}O_2$. Ber. C 79.12, H 9.78. Gef. C 79.44, H 9.76.

Semicarbazon: Aus 32 mg Diketon mit Semicarbazidacetat in Alkohol dargestellt, Schmp. nach Umlösen aus Alkohol-Wasser und aus Alkohol 225—226° (Zers.).

$C_{20}H_{31}O_2N_3$. Ber. N 12.16. Gef. N 12.22 (Mikro-Dumas).

Vergleichende Auswertung von Lumi-androsteron, Androsteron und Testosteron im Hahnenkammtest.

Präparat	Dosis pro Tag	Gesamtdosis	Zahl der Hähne	Kammwachstum in %
Lumi-androsteron	200 γ	800 γ	3	0, 0, 0%
	1 mg	4 mg	3	0, 0, 0%
Testosteron	15 γ	60 γ	6	7, 12, 13, 6, 39, 24%
	30 γ	120 γ	6	21, 11, 17, 26, 16, 21%
	30 γ	120 γ	6	38, 6, 19, 11, 9, 16%
Androsteron	100 γ	400 γ	6	31, 11, 18, 28, 16, 23%

Die Präparate wurden in öliger Lösung intramuskulär injiziert. Die angegebene Dosis pro Tag wurde, in 2 gleiche Hälften geteilt, 4 Tage verabreicht, so daß die Tiere insgesamt in 8 Injektionen 4-mal die Tagesdosis erhalten haben.

Vergleichende Auswertung von Lumi-androsteron und Androsteron im Samenblasenwachstumstest.

Die Testierung erfolgte an infantil kastrierten Rattenmännchen. Die Präparate wurden in Öl gelöst, die angegebene Dosis wurde täglich 1-mal 6 Tage lang subcutan verabreicht. Die Samenblasen wurden am 8. Tage gewogen.

Präparat	Dosis	Samenblasengewicht
Lumi-androsteron	1 mg	24.8 mg
Androsteron	1 mg	52.8 mg
Unbehandelte Kontrolle		25.0 mg

72. Adolf Butenandt und Gerhard Ruhenstroth-Bauer: Zur Konstitution der sogenannten „hetero- Δ^1 -Steroidketone“.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut f. Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen im 29. April 1944.)

Monobromderivate von Steroidketonen der allgemeinen Struktur I spalten beim Erhitzen mit Kollidin leicht 1 Mol. Bromwasserstoff ab und gehen in Δ^1 -ungesättigte Steroidketone der Formel II über¹⁾. Nimmt man

¹⁾ A. Butenandt, L. Mamoli, H. Dannenberg, L. W. Masch u. J. Paland, B. 72, 1617 [1939]; A. Butenandt u. H. Dannenberg, B. 73, 206 [1940].