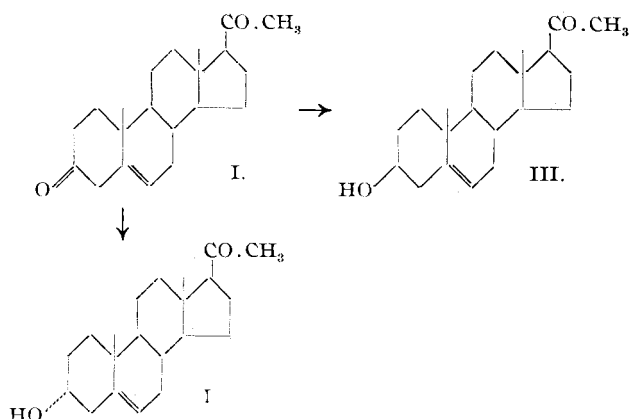


# 190. Adolf Butenandt und Alex Heusner: Über *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenol-(3)-on-(20).

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

(Eingegangen am 26. April 1939.)

Im Laufe der letzten  $1\frac{1}{2}$  Jahre haben wir zahlreiche Vertreter der Pregnangruppe vergleichend auf ihre physiologische Wirksamkeit geprüft<sup>1)</sup>. Zur Vervollständigung dieser Untersuchungen fehlte uns noch das bisher unbekannte *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenol-(3)-on-(20) (II), um dessen Darstellung wir uns schon seit längerer Zeit bemüht haben. Wir beschreiben diese Verbindung in der vorliegenden Notiz, da ihre Kenntnis im Rahmen einer Diskussion über die Konstitution isomerer Progesterone und ihrer synthetischen Vorstufen von Interesse geworden ist<sup>2)</sup>.



Nach L. Ruzicka und M. W. Goldberg<sup>3)</sup> lassen sich die  $\Delta^5$ -ungesättigten Steroidketone<sup>4)</sup> durch partielle katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel zu einem Gemisch der den Ketonen jeweils entsprechenden zwei epimeren ungesättigten Alkohole hydrieren, die sich leicht voneinander trennen lassen. Wir haben diese Methodik auf das  $\Delta^5$ -Pregnen-dion-(3.20) (I)<sup>5)</sup> übertragen, dessen partielle Hydrierung in alkoholischer Lösung mit Raney-Nickel zu einem Gemisch von  $\Delta^5$ -Pregnen-ol-(3)-on-(20) (III)<sup>6)</sup> und *epi*- $\Delta^5$ -Pregnen-ol-(3)-on-(20) (II) führte. Die Trennung der beiden epimeren Alkohole geschah mit Hilfe von Digitonin; das erwartungsgemäß nicht fällbare *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolon (II) bildet derbe, farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln, die bei  $144^\circ$  sintern und bei  $148$ — $152^\circ$  schmelzen; seine optische Drehung beträgt  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+54.5^\circ$ . Das Acetat des *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolons wurde in kleinen

<sup>1)</sup> A. Heusner, Angew. Chem. **51**, 495 [1938]; A. Butenandt u. A. Heusner, Ztschr. physiol. Chem. **256**, 236 [1938].

<sup>2)</sup> Vergl. K. Miescher u. H. Kägi, Helv. chim. Acta **22**, 184 [1939]; L. Ruzicka u. H. F. Mehl Dahl, Helv. chim. Acta **22**, 421 [1939]; A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé u. H. Paul, B. **72**, 1112 [1939].

<sup>3)</sup> Helv. chim. Acta **19**, 1407 [1936].

<sup>4)</sup> A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, B. **69**, 882 [1936].

<sup>5)</sup> U. Westphal u. J. Schmidt-Thomé, B. **69**, 889 [1936].

<sup>6)</sup> A. Butenandt, U. Westphal u. H. Cobler, B. **67**, 1613 [1934]; E. Fernholz, B. **67**, 2027 [1934].

farblosen Blöcken mit einem scharfen Schmp. von  $147^0$  und einer optischen Drehung  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+57.2^0$  erhalten; es läßt sich mit Kaliumcarbonat in Methanol-lösung<sup>7)</sup> leicht zum freien Alkohol verseifen.

Das *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolon (3-*iso*-Pregnenolon) zeigt völlig andere physikalische Eigenschaften als das durch Behandlung von Pregnenolon mit Alkali dargestellte 17-*iso*-Pregnenolon<sup>8)</sup> (Schmp.  $172-173^0$ ,  $[\alpha]_D$ :  $-140.5^0$ ), das ein Acetat mit dem Schmp.  $170-171^0$  und der optischen Drehung  $[\alpha]_D$ :  $-126^0$  liefert. In Übereinstimmung mit den Befunden von A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und H. Paul<sup>9)</sup> liegt daher die kürzlich von K. Miescher und H. Kägi<sup>10)</sup> angedeutete Möglichkeit, daß unter den Bedingungen der Alkalieinwirkung auf Pregnenolon keine Isomerisierung am C<sub>17</sub>, sondern eine Epimerisierung am C<sub>3</sub> eingetreten ist, sicher nicht vor. An der Konstitution des von A. Butenandt und G. Fleischer<sup>8)</sup> untersuchten 17-*iso*-Pregnenolons kann kein Zweifel sein.

Die physiologischen Eigenschaften des *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolons sollen später gemeinsam mit denen der übrigen von uns untersuchten Vertreter der Pregnanreihe besprochen werden.

### Beschreibung der Versuche.

#### *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenol-(3)-on-(20) (II).

860 mg  $\Delta^5$ -Pregnen-dion-(3.20)<sup>5)</sup> wurden mit 1 g Raney-Nickel in 250 ccm Alkohol bis zur Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde auf 90 ccm eingengt und in der Hitze mit einer Lösung von 3.6 g Digitonin in 315 ccm Alkohol und 45 ccm Wasser versetzt. Die Additionsverbindung, deren Abscheidung bald begann, wurde nach 20 Stdn. abfiltriert und das Filtrat im Vak. weitgehend eingedampft. Durch Ausäthern konnten 240 mg rohes *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolon (II) gewonnen werden. Die Reinigung geschah durch Sublimation im Hochvakuum bei  $130^0$  und 0.03 mm sowie durch Umkrystallisieren aus Äther und verd. Alkohol. Die reine Substanz bildet derbe, zu Büscheln vereinigte Nadeln, die nach Sinterung bei  $144^0$  bei  $148-152^0$  schmelzen.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+54.5^0$  (in Alkohol).

5.462 mg Sbst.: 15.862 mg CO<sub>2</sub>, 4.940 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 79.68, H 10.20. Gef. C 79.24, H 10.12.

Isolierung des *n*- $\Delta^5$ -Pregnenolons. Die Digitonin-Additionsverbindung (2.89 g) lieferte bei der üblichen Aufarbeitung mit Pyridin und Äther 455 mg *n*- $\Delta^5$ -Pregnenolon<sup>6)</sup> (ber. 588 mg).

#### *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolon-acetat.

42 mg *epi*-Pregnenolon wurden mit 2 ccm trockenem Pyridin und 1 ccm Essigsäure-anhydrid 22 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung ergab 40 mg *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolon-acetat, das aus verd. Alkohol in kleinen farblosen Blöcken vom Schmp.  $147^0$  krystallisierte.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+57.2^0$ . Ein Misch-Schmp. mit dem bei gleicher Temperatur schmelzenden Acetat des norm.  $\Delta^5$ -Pregnenolons<sup>6)</sup> ergab eine Depression von  $30^0$ .

4.897 mg Sbst.: 13.835 mg CO<sub>2</sub>, 4.240 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.05, H 9.56. Gef. C 77.10, H 9.69.

<sup>7)</sup> T. Reichstein u. I. v. Euw, Helv. chim. Acta **21**, 1181 [1938].

<sup>8)</sup> A. Butenandt u. G. Fleischer, B. **70**, 96 [1937].

<sup>9)</sup> Vorstehende Mitteilung. <sup>10)</sup> Helv. chim. Acta **22**, 184 [1939].

Verseifung: 30 mg *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolon-acetat in 3 ccm Methanol wurden mit einer Lösung von 50 mg Kaliumcarbonat in 0.5 ccm Wasser versetzt. Nach 24-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Methanol im Vak. entfernt und der Rückstand ausgeäthert. Beim Abdampfen des Äthers hinterblieben 18 mg *epi*- $\Delta^5$ -Pregnenolon mit den oben angegebenen Eigenschaften.

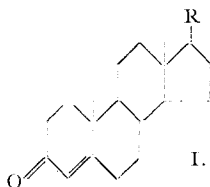
Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering A.-G. Berlin, sprechen wir unseren Dank für die Unterstützung aus.

### 191. Adolf Butenandt und Alexander Wolff: Über die photochemische Umwandlung $\alpha,\beta$ -ungesättigter Steroidketone unter der Wirkung ultravioletten Lichtes.

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

(Eingegangen am 26. April 1939.)

Im Rahmen von Untersuchungen, die an unserem Institut seit längerer Zeit zur Klärung der Frage nach dem Vorhandensein stofflicher Ursachen bei der unter der Wirkung von intensiver Belichtung eintretenden Geschwulstbildung durchgeführt werden, studierten wir systematisch das Verhalten von normalerweise im Organismus vorkommenden Steroiden und Steroid-Derivaten gegenüber Licht unter verschiedenartigen Bedingungen<sup>1)</sup>. Bei diesen Untersuchungen stellten wir u. a. fest, daß  $\alpha,\beta$ -ungesättigte 3-Oxo-Derivate der Steroide von der allgemeinen Formel (I) bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht rasch in charakteristischer Weise verändert werden und in gut krystallisierte, schwer lösliche und sehr hoch schmelzende Umwandlungsprodukte übergehen. Dieser Befund will uns bedeutsam erscheinen im Hinblick auf die Tatsache, daß Steroide der Formel (I) im Stoffwechsel eine große Rolle spielen und die wichtigsten Steroidhormone (Progesteron, Corticosteron, Desoxy-corticosteron, Testosteron, Androstendion) gerade diesem Typus entsprechen.



Das Ziel der Untersuchung der photochemischen Umwandlungsprodukte dieser Wirkstoffe liegt neben der Aufklärung ihrer Konstitution vor allem in der Frage nach den physiologischen Eigenschaften der entstehenden Verbindungen und ihrer weiteren Abwandlungsprodukte; es wird naturgemäß erst nach längerer Zeit erreichbar sein. Zu einer kurzen Veröffentlichung unserer Befunde im gegenwärtigen Augenblick sehen wir uns veranlaßt durch eine Notiz von E. Bergmann und Y. Hirshberg<sup>2)</sup> über die „Photochemie des Cholestenons“ und eine mit unserer Kenntnis erfolgte Stellungnahme dazu von H. H. Inhoffen und Huang-Minlon<sup>3)</sup>. Bergmann und Hirsh-

<sup>1)</sup> Vergl. A. Butenandt u. H. Kudzus, Ztschr. physiol. Chem. **253** I, 224 [1938]; A. Butenandt u. J. Paland, B. **72**, 424 [1939].

<sup>2)</sup> Nature (London) **142**, 1037 [1938].

<sup>3)</sup> Naturwiss. **27**, 167 [1939].