

Auf Grund der oben angestellten Betrachtungen über die Zerfallsreaktionen des Äthyls können wir behaupten, daß auch im Falle der Äthylverbindung die Reaktion analog verläuft.

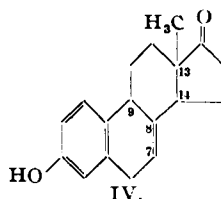
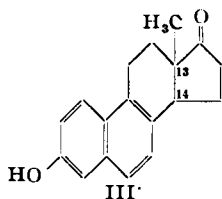
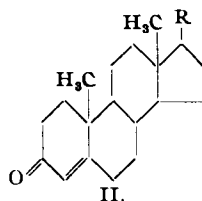
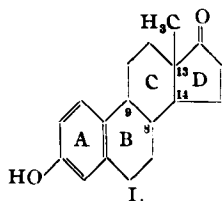
So bildeten sich z. B. im ersten Versuch aus 2.46 g $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ 48.0 ccm Äthan und 32.6 ccm Butan. Wenn man die aus diesen Zahlen sich ergebenden Teilreaktionen des Äthyls berücksichtigt, so erhält man statt der erwarteten Summe von Äthan + Butan = 89.3 ccm $48 + 32.6 = 80.6$ ccm. Das Verhältnis zwischen der Mol.-Zahl des angewendeten $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ und des entwickelten Gases ist also $0.5 \times \frac{80.6}{89.3} = 0.45$. Der Bestätigungsversuch führt zu einem Wert von 0.48, d. h. sehr nahe an den theoretischen Wert 0.5.

167. Adolf Butenandt, Alexander Wolff und Peter Karlson: Über Lumi-oestron.

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

(Eingegangen am 18. Juni 1941.)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die photochemischen Umwandlungsprodukte der Steroidhormone^{1) 2)} haben wir auch das Follikelhormon Oestron (I) der Einwirkung ultravioletten Lichtes ausgesetzt. Im Gegensatz zu den α,β -ungesättigten Steroidketonen vom Typus II, die bimolekulare Bestrahlungsprodukte liefern^{1) 2)}, geht das Oestron bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in ein monomolekulares Abwandlungsprodukt über, das wir Lumi-oestron nennen wollen. Einige seiner Eigenschaften sind bereits in einem Vortragsreferat³⁾ veröffentlicht worden.



Lumi-oestron ist ein schwer lösliches, im Allen-Doisy-Test mit 100 γ noch völlig unwirksames Isomeres des Oestrone der Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$; es schmilzt bei 268—269° (unkorr.) und zeigt (im Gegensatz zum Oestron) eine negative optische Drehung. Wie durch die Darstellung eines Acetats,

¹⁾ A. Butenandt u. A. Wolff, B. **72**, 1121 [1939].

²⁾ A. Butenandt u. L. Poschmann, B. **73**, 893 [1940].

³⁾ A. Wolff, Angew. Chem. **52**, 514 [1939].

eines Methyläthers, eines Oxims und eines Semicarbazons gezeigt wurde, liegen die beiden Sauerstoffatome des Lumi-oestrone noch in Form einer phenolischen Hydroxyl- und einer Carbonylgruppe vor. Die Isomerie zwischen Oestron und Lumi-oestron muß sterischer Art sein, und es darf von vornherein als wahrscheinlich gelten, daß die Umlagerung bei der U.V.-Bestrahlung an einem Kohlenstoffatom erfolgt ist, das einem Licht absorbierenden Bindungssystem benachbart ist, also an C₉ (neben dem aromatischen Ring) oder an C₁₃ (neben der Ketogruppe) bzw. an beiden Kohlenstoffatomen.

Zur Konstitutionsaufklärung des Lumi-oestrone sollte versucht werden, durch Einführung von Doppelbindungen in Oestron und Lumi-oestron vorhandene Unterschiede in den Asymmetriezentren aufzuheben, um zu identischen Derivaten vorzudringen. Als ein uns geeignet erscheinendes Verfahren wählten wir die Dehydrierung mit Palladium in der Erwartung, auf diesem Wege den Ring B aromatisieren und gegebenenfalls zu Equilenin (III) gelangen zu können. Der Versuch ergab, daß Oestron bei der Dehydrierung mit Palladium nicht in Equilenin, sondern in ein Stereoisomeres, das *d*-Isoequilenin⁴⁾ (Schmp. 257—258°; $[\alpha]_D$: +152°) übergeht, das zuerst von H. Hirshman und O. Wintersteiner⁵⁾ erhalten und als 14-*epi*-Equilenin bezeichnet wurde. Diese Autoren verwandelten Equilin (IV) durch Erhitzen in einem Gemisch von Eisessig und konz. Salzsäure in ein „ $\Delta^{8,9}$ -Isoequilin A“, das bei der Dehydrierung mit Palladium das *d*-Isoequilenin (14-*epi*-Equilenin) lieferte. Zur Erklärung seiner Entstehung wird angenommen, daß die Verlagerung der Doppelbindung im Equilin unter dem Einfluß der Säuren intermediär über ein 8.14-Isoequilin verläuft und im „ $\Delta^{8,9}$ -Isoequilin A“ bereits ein 14-*epi*- $\Delta^{8,9}$ -Isoequilin vorliegt. Ein ähnlicher Vorgang scheint sich auch bei der Palladium-Dehydrierung des Oestrone abzuspielen: während der Aromatisierung des Ringes B findet eine Umlagerung an C₁₄ statt, und im *d*-Isoequilenin liegt wahrscheinlich das 14-*epi*-Equilenin vor.

Bei der in gleicher Weise durchgeführten Palladium-Dehydrierung des Lumi-oestrone erhielten wir ein anderes Stereoisomeres des Equilenins, das in allen seinen Eigenschaften und in denen seines Methyläthers sicher identisch ist mit dem von W. E. Bachmann⁴⁾ synthetisierten *l*-Isoequilenin (Schmp. 256—258°; $[\alpha]_D$: —151°). Das *l*-Isoequilenin hat sowohl an C₁₃ als auch an C₁₄ die entgegengesetzte sterische Anordnung wie das *d*-Isoequilenin; beide Stoffe sind optische Antipoden und liefern ein bei 222—223° schmelzendes Racemat.

Das Ergebnis der Dehydrierung läßt sich nur verstehen, wenn man annimmt, daß aus Oestron bei der Behandlung mit Palladium unter Waldenscher Umkehrung an C₁₄ der rechtsdrehende, bei der Ultraviolett-Bestrahlung unter Umkehrung an C₁₃ und — bei nachfolgender Dehydrierung — unter Erhaltung der Konfiguration an C₁₄ der linksdrehende Antipode des Isoequilenins gebildet wird. Danach wäre das Lumi-oestron unter Umlagerung an C₁₃ aus dem Oestron entstanden. Eine solche durch Ultraviolett-Bestrahlung bedingte sterische Umlagerung an einem neben einer chromophoren Gruppe befindlichen Kohlenstoffatom mit quartärer Methyl-

⁴⁾ W. E. Bachmann, W. Cole u. A. L. Wilds, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 824 [1940].

⁵⁾ Journ. biol. Chem. **126**, 737 [1938].

gruppe ist auch beim Übergang von Ergosterin in Lumisterin⁶⁾ beobachtet worden⁷⁾.

In Übereinstimmung mit dieser Auffassung steht auch der im Vergleich zum Oestron völlig veränderte Charakter der Ketogruppe im Lumi-oestron. Sie erweist sich als deutlich sterisch gehindert, läßt sich nur schwer mit Hydroxylamin und Semicarbazid umsetzen und reagiert gar nicht mit Grignard-Reagens und mit lithium-organischen Verbindungen; ihre Reduktion mit Raney-Nickel und Wasserstoff oder mit Aluminium-isopropylat gelingt nicht, nur durch 3-stdg. Kochen mit Propanol und metallischem Natrium erreichten wir den Übergang des Lumi-oestrans (als Methyläther) in den sekundären Alkohol (Lumi-oestradiol-methyläther). Ferner läßt sich anführen, daß es uns nicht möglich war, durch Bestrahlung von Desoxo-oestron das Desoxo-lumi-oestron zu erhalten, das durch Reduktion des Lumi-oestron-semicarbazons leicht darstellbar ist.

Unsere bisherigen Versuche weisen dem Lumi-oestron die Formel eines 13-*epi*-Oestrans zu, jedoch schließen sie nicht aus, daß bei der Bestrahlung des Oestrans außer am C₁₃ auch am C₉ eine Umlagerung vor sich gegangen ist⁸⁾. Wir sind mit weiteren Versuchen zur Aufklärung der Konfiguration des Lumi-oestrans beschäftigt.

[Beschreibung der Versuche⁹⁾.

Lumi-oestron.

2 g Oestron wurden in 60 ccm Dioxan gelöst und in einer Quarzflasche unter Stickstoff 28 Stdn. dem ultravioletten Licht der Hanauer Quarzlampe ausgesetzt (Abstand etwa 20 cm). Beim Einengen der Dioxan-Lösung fiel ein Niederschlag aus, der nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol 608 mg Lumi-oestron ergab; aus der Dioxan-Mutterlauge konnten weitere 95 mg isoliert werden. Lumi-oestron krystallisiert in gedrunghenen Prismen vom Schmp. 268—269⁰, es ist schwer löslich in Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol; in Dioxan, Alkohol und Aceton löst es sich in der Siedehitze.

$[\alpha]_D^{25}$: —43⁰ (10.7 mg in 2 ccm Dioxan, α : —0.23⁰); $[\alpha]_D^{15.5}$: —45.5⁰ (16.6 mg in 5 ccm Dioxan, 2-dm-Rohr, α : —0.303⁰).

4.811 mg Sbst.: 14.005 mg CO₂, 3.510 mg H₂O. — 0.299 mg Sbst. in 4.371 mg Campher: $\Delta_t = 10.1^0$.

C₁₈H₂₂O₂. Ber. C 79.94, H 8.22, Mol.-Gew. 270. Gef. C 79.52, H 8.18, Mol.-Gew. 273.

Acetat: 31 mg Lumi-oestron wurden in 3 ccm einer Pyridin-Essigsäureanhydrid-Mischung gelöst; nach 2-tägigem Stehenlassen wurde die Reaktionslösung bei Zimmertemperatur in verd. Schwefelsäure gegossen und das ausgeschiedene Krystallisat mehrmals aus Alkohol umgelöst. Schmp. 89—90⁰.

2.739 mg Sbst.: 7.665 mg CO₂, 1.870 mg H₂O.

C₂₀H₂₄O₃. Ber. C 76.87, H 7.75. Gef. C 76.44, H 7.65.

⁶⁾ A. Windaus u. K. Dimroth, B. 70, 376 [1937].

⁷⁾ Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß C. Schöpf u. F. Roß (A. 546, 26 [1940]) in der Formel für Usninsäure eine besonders leicht erfolgende Racemiserbarkeit an einem methylsubstituierten quartären asymmetrischen Kohlenstoffatom diskutieren, das sich neben einer Carbonylgruppe, einem aromatischen Kern und einer Doppelbindung befindet.

⁸⁾ Ein 8-*epi*-Oestron ist von A. Serini u. W. Logemann beschrieben worden, B. 71, 186 [1938].

⁹⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Methyläther: 650 mg *Lumi-oestron* wurden in der Wärme mit 50 ccm 30-proz. wäBr. Kalilauge behandelt und mit 30 ccm Dimethylsulfat versetzt; nach Beendigung der Hauptreaktion wurde noch 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Der mit Wasser ausgefallene *Lumi-oestron-methyläther* wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Breite Nadeln vom Schmp. 129—130°. $[\alpha]_D^{25}$: —28° (14.0 mg in 2 ccm Chloroform, α : —0.195).

4.701 mg Sbst.: 13.820 mg CO₂, 3.570 mg H₂O.

C₁₉H₂₄O₂. Ber. C 80.24, H 8.50. Gef. C 80.21, H 8.50.

Oxim: 32 mg *Lumi-oestron* wurden mit einer Lösung von 200 mg Hydroxylamin-acetat in 10 ccm Alkohol 9 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht; aus der eingengten Reaktionslösung krystallisierte nach dem Z^usatze von Wasser das Oxim in Form von prismatischen Nadeln. Schmp. 200—202°.

3.486 mg Sbst.: 0.151 ccm N (28°, 749 mm).

C₁₈H₂₂O₂N. Ber. N 4.9. Gef. N 4.84.

Semicarbazon: 350 mg *Lumi-oestron* wurden in 30 ccm Alkohol gelöst, mit 2 g Semicarbazid-acetat in 30 ccm Alkohol versetzt und 4 1/2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde eingengt und mit Wasser verdünnt. Das Semicarbazon krystallisiert in feinen Nadeln und schmilzt bei 273° (Methodik Kofler).

2.970 mg Sbst.: 0.324 ccm N (21.5°, 751 mm).

C₁₉H₂₂O₂N₂. Ber. N 12.73. Gef. N 12.48.

Desoxo-lumi-oestron.

275 mg *Lumi-oestron-semicarbazon* wurden mit einer Lösung von 1.5 g Natrium in 15 ccm Alkohol 20 Stdn. im Bombenrohr auf 190—200° erhitzt. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen, mit verd. Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein hellgelbes Öl (235 mg), das bei vorsichtiger Destillation im Hochvak. um 100° ein Krystallisat lieferte, das in Aceton und Alkohol leicht löslich ist und, aus verd. Aceton umkrystallisiert, bei 170—171° schmilzt.

5.250 mg Sbst.: 16.140 mg CO₂, 4.420 mg H₂O.

C₁₈H₂₄O. Ber. C 84.30, H 9.45. Gef. C 84.00, H 9.44.

Versuche, das Desoxo-lumi-oestron durch Bestrahlung von Desoxo-oestron unter verschiedenen Bedingungen zu erhalten, ergaben in allen Fällen Ausgangsmaterial als einzige definierte Verbindung.

Dehydrierung von Oestron: *d*-Isoequilenin.

Ein inniges Gemisch von 510 mg Oestron und 315 mg Palladiumschwarz wurde 5 Stdn. auf konstant 260° erhitzt und nach beendeter Reaktion mit Alkohol ausgezogen. Aus der tiefroten alkohol. Lösung fiel nach Einengen und Zugabe von 500 mg Pikrinsäure ein Pikrat aus (450 mg). Es wurde einmal aus alkohol. Pikrinsäure-Lösung umkrystallisiert, dann in Äther suspendiert und mit verd. Sodalösung geschüttelt, bis sich diese nicht mehr gelb färbte. Der nach Verdampfen des Äthers verbliebene rote Rückstand konnte durch Hochvak.-Sublimation bei 170° und Umkrystallisieren aus Alkohol in schwach gelblichen, gefiederten Blättchen vom Schmp. 257—258° erhalten werden. Ausb. 25% d. Theorie. Der Mischschmelzpunkt mit Oestron (257—258°) lag bei 229°, mit Equilenin (248°) bei 244—247° nach vorherigem Sintern.

$[\alpha]_D^{20}$: +152° (8.2 mg in 2 ccm Dioxan, α : +0.622°). (Bachmann⁴): Schmp. 257—258°, $[\alpha]_D^{25}$: +147°.)

1.882 mg Sbst.: 5.600 mg CO₂, 1.140 mg H₂O.

C₁₈H₁₈O₂. Ber. C 81.17, H 6.82. Gef. C 81.18, H 6.78.

Methyläther: 28 mg *d*-Isoequilenin wurden mit 20 ccm 30-proz. wäbr. Kalilauge und 8 ccm Dimethylsulfat $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt; der mit Wasser ausgefällte *d*-Isoequilenin-methyläther wurde aus Methanol umkrystallisiert. Durch Hochvakuumsublimation wurde das rosafarbene Rohprodukt in farblosen, breiten Nadeln vom Schmp. 119—119.5° erhalten. (Bachmann⁴): 118.5—119.5°.)

3.801 mg Subst.: 11.345 mg CO₂, 2.500 mg H₂O.

C₁₉H₂₀O₂. Ber. C 81.39, H 7.19. Gef. C 81.44, H 7.36.

Dehydrierung von Lumi-oestron: *l*-Isoequilenin.

500 mg Lumi-oestron (Schmp. 264⁰, $[\alpha]_D^{25}$: —45.5°) wurden mit 340 mg Palladiumschwarz gemischt, kurz auf die Schmelztemperatur des Lumi-oestrone und anschließend 5 Stdn. auf 260° (konstant) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Alkohol aufgenommen, vom Palladium abfiltriert und durch dreimaliges Krystallisieren nach dem Dreieckschema aus Alkohol gereinigt. Die beiden leichter löslichen Fraktionen wurden vereinigt und im Hochvak. bei 170° sublimiert. Das so gewonnene Dehydrierungsprodukt schmolz bei 245—250° und zeigte eine Drehung von $[\alpha]_D$: —144°. Es wurde durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol, Essigester und Aceton gereinigt und in gefiederten Blättchen (aus Alkohol) oder in Platten (aus Aceton und Essigester) vom Schmp. 256—258° erhalten. $[\alpha]_D^{20}$: —151° (10.9 mg in 2 ccm Dioxan, α : —0.822°) (Bachmann⁴): Schmp. 257—258°, $[\alpha]_D^{20}$: —147°. Ausb. 40% d. Theorie.

4.931 mg Subst.: 14.680 mg CO₂, 3.010 mg H₂O.

C₁₈H₁₈O₂. Ber. C 81.17, H 6.82. Gef. C 81.23, H 6.83.

Methyläther: Er wurde wie oben beim *d*-Isoequilenin beschrieben dargestellt. Schmp. 119° (Bachmann⁴): 118.5—119.5°).

4.805 mg Subst.: 14.310 mg CO₂, 3.130 mg H₂O.

C₁₉H₂₀O₂. Ber. C 81.39, H 7.19. Gef. C 81.26, H 7.29.

Das aus gleichen Teilen *d*- und *l*-Isoequilenin bereitete Racemat *d,l*-Isoequilenin zeigte nach dem Umlösen aus verd. Alkohol einen Schmelzpunkt von 222—223° (Bachmann⁴): 223—224°).

Reduktion des Lumi-oestron-methyläthers: Lumi-oestradiol-methyläther.

375 mg Lumi-oestron-methyläther wurden in 100 ccm *n*-Propanol gelöst und unter Sieden mit kleinen Stücken metallischem Natrium versetzt, bis sich dieses nicht mehr löste. Reaktionsdauer 3 Stunden. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, angesäuert, ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser und 10-proz. Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand lieferte bei der Destillation im Hochvak. bei 120—130° 240 mg weiche, verfilzte Nadeln vom Schmp. 137—138°.

$[\alpha]_D^{20}$: +15.5° (14.45 mg in 2 ccm CHCl₃, α : +0.112°).

3.682 mg Subst.: 10.745 mg CO₂, 2.990 mg H₂O.

C₁₉H₂₈O₂. Ber. C 79.68, H 9.15. Gef. C 79.64, H 9.09.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Schering A.-G., Berlin, für die Unterstützung dieser Arbeit.