

60. Über Steroide und Sexualhormone.

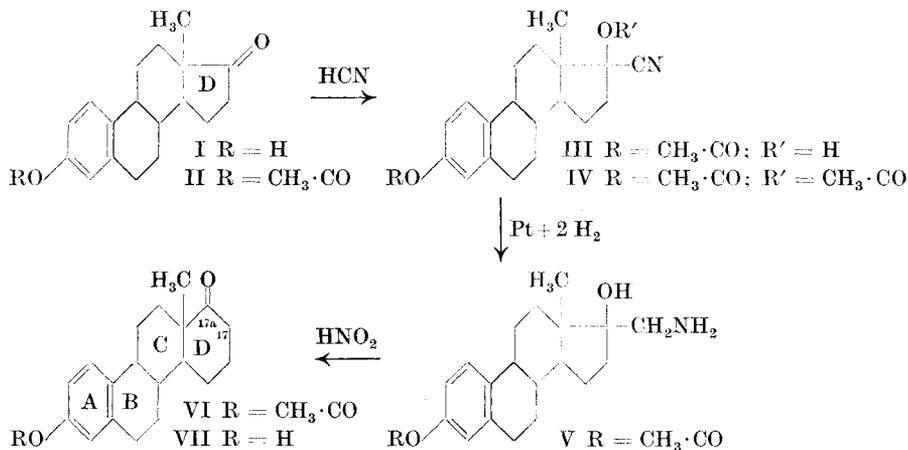
(68. Mitteilung¹⁾).

D-Homo-oestron

von M. W. Goldberg und S. Studer.

(31. III. 41.)

Wir berichten im Nachfolgenden über ein Ringhomologes des Oestrone, in welchem der fünfgliedrige Ring D zu einem Sechsring erweitert ist. Die Herstellung dieser Verbindung gelang nach dem gleichen Verfahren, das die Gewinnung des cis- und des trans-D-Homo-androsterone erlaubt hat²⁾, d. h. durch Anlagerung von Cyanwasserstoff an die Ketogruppe im Ring D des Oestrone, Reduktion des gebildeten Cyanhydrine zum entsprechenden α -Oxy-amin und Desaminierung des letzteren mit salpetriger Säure.



Da die Anlagerung von Cyanwasserstoff an Oestron (I) auf Schwierigkeiten stieß — in der Hauptsache wegen der ungenügenden Löslichkeit des letzteren im Reaktionsmedium bei Zimmertemperatur — benützten wir als Ausgangsmaterial für unsere Versuche das Oestron-acetat (II). Dieses liess sich in der im experimentellen Abschnitt dieser Arbeit näher beschriebenen Weise in sehr guter Ausbeute in ein Gemisch der beiden in Stellung 17 epimeren Cyanhydrine (III) überführen. Eine vollständige Trennung der beiden Epimeren durch fraktionierte Krystallisation erwies sich als schwierig; meist wurden dabei Cyanhydrin-Präparate erhalten, die zwischen

¹⁾ 67. Mitt. Helv. **24**, 472 (1941).

²⁾ M. W. Goldberg und R. Monnier, Helv. **23**, 376 (1940). Zur Nomenklatur vgl. L. Ruzicka und H. F. Meldahl, Helv. **23**, 364 (1940).

160—166° schmolzen, jedoch liessen sich durch verlustreiche Anreicherung auch tiefer und höher schmelzende Produkte isolieren. Immerhin gewannen wir den Eindruck, dass eines der beiden möglichen Epimeren in überwiegender Menge im Gemisch enthalten war, da sich aus dem Roh-Cyanhydrin in guter Ausbeute ein einheitliches Diacetyl-Derivat (IV) vom Smp. 225—226° herstellen liess.

Für die Gewinnung des α -Oxy-amins V, des 17-Aminomethyloestradiol-3-monoacetats, verwendeten wir daher das Cyanhydrin-Gemisch, das bei Zimmertemperatur in Eisessiglösung in Gegenwart von Platinoxid innert 20 Minuten die für 2 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufnahm. Dabei wurde die Cyanhydrin-Gruppierung selektiv abgesättigt, und eine Hydrierung des aromatischen Ringes A trat nicht ein. Das gebildete Amin V war in wässriger Essigsäure löslich und schied bei der Umsetzung mit salpetriger Säure unter Stickstoffentwicklung eine in Wasser unlösliche Substanz aus. Aus dieser liess sich durch Chromatographieren über Aluminiumoxyd und nachfolgende Krystallisation aus Essigester-Hexan das reine Acetat des D-Homo-oestrone (VI) gewinnen. Es schmolz bei 130—131° und wies in Dioxan eine spezifische Drehung von +30° auf. Bei der Mischprobe mit Oestron-acetat vom Smp. 126° wurde eine starke Schmelzpunktserniedrigung beobachtet. Das aus dem D-Homo-oestron-acetat durch Verseifen mit verdünnter methanolischer Kalilauge gewonnene D-Homo-oestron (VII) schmolz bei 269°, wies in Dioxan eine spezifische Drehung von +27,5° auf und gab bei der Mischprobe mit Oestron nur eine geringe Schmelzpunktserniedrigung.

Dem D-Homo-oestron muss die angenommene Formel VII zukommen, da es in der gleichen Weise hergestellt worden ist wie die entsprechenden Ketone der D-Homo-androstanreihe, deren Konstitution aufgeklärt werden konnte¹⁾. Die Ketogruppe befindet sich somit in Stellung 17a des D-Homo-oestran-Gerüsts, und man darf annehmen, dass die Ringe C und D — wie im Oestron — sich in trans-Stellung zueinander befinden. Es handelt sich somit um ein wahres Ringhomologes des Oestrone, dessen korrekte Bezeichnung 3-Oxy-D-homo-oestratrien-(1,3,5)-on-(17a) wäre.

Die beobachtete spezifische Drehung des D-Homo-oestrone (+27,5° in Dioxan) ist gegenüber der des Oestrone (+164,7° in Dioxan) um 137,2° nach negativen Werten verschoben. Dies steht in Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution, da die beobachtete Drehungsverschiebung zwischen trans-Androsteron (+87,5° in Methanol) und D-Homo-trans-androsteron (−66,5° in Methanol) von ähnlicher Grössenordnung (154°) ist.

Das D-Homo-oestron wurde im biologischen Institut der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel im *Allen-Doisy-Test* auf

¹⁾ Helv. 23, 376 (1940).

oestrogene Wirksamkeit geprüft. Den vorläufigen Ergebnissen kann entnommen werden, dass die Ratteneinheit bei etwa 20 γ liegt. Das D-Homo-oestron wäre somit rund 30-mal weniger wirksam als Oestron¹⁾, was insofern überraschend ist, als das D-Homo-dihydro-testosteron²⁾ als Androgen ungefähr gleich wirksam war wie das Dihydro-testosteron.

Der *Rockefeller-Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat.

Eine Lösung von 3,3 g Oestron-acetat in 70 cm³ Alkohol und 28 cm³ Eisessig wurde mit 10 g fein verriebenem Kaliumcyanid in einer dicht verschlossenen Flasche 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Zum Schluss erwärmte man noch eine Stunde auf 50°, goss das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen in 300 cm³ Wasser und filtrierte das ausgefallene Cyanhydrin ab. Es wurde mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 3,04 g in feinen Nadeln krystallisiertes Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat. Aus Essigester-Hexan und verdünntem Aceton krystallisierten Gemische der beiden in 17-Stellung epimeren Cyanhydrine, die, je nach den Versuchsbedingungen, zwischen 148° und 176° schmolzen. (Bei der Mehrzahl der Versuche schmolz die Hauptfraktion zwischen 160° und 166°). Auch durch mehrmalige fraktionierte Krystallisation war eine vollständige Trennung der beiden Epimeren nicht möglich. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei Raumtemperatur 48 Stunden getrocknet.

Produkt vom Smp. 154°:

3,641 mg Subst.	gaben 9,90 mg CO ₂ und 2,40 mg H ₂ O		
4,026 mg Subst.	gaben 0,151 cm ³ N ₂ (20°, 723 mm).		
C ₂₁ H ₂₅ O ₃ N	Ber. C	74,31	H 7,43 N 4,13%
	Gef. „	74,20	„ 7,38 „ 4,16%

Produkt vom Smp. 166°:

3,712 mg Subst.	gaben 10,127 mg CO ₂ und 2,469 mg H ₂ O		
C ₂₁ H ₂₅ O ₃ N	Ber. C	74,31	H 7,43%
	Gef. „	74,45	„ 7,44%

$$[\alpha]_D^{17} = +19,5^{\circ} (\pm 3^{\circ}); (c = 0,616 \text{ in Essigester}).$$

Diacetyl-Derivat. 70 mg Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat vom Smp. 160—166° wurden in 1 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin 52 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 60° zur Trockene verdampft, der Rückstand

¹⁾ Die Ratteneinheit für Oestron liegt nach der gleichen Auswertungsmethode bei 0,7 γ .

²⁾ M. W. Goldberg und R. Monnier, *Helv.* **23**, 840 (1940).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

in Äther aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester-Hexan umkrystallisiert. Blättchen vom Smp. 225—226°. Zur Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

3,552 mg Subst. gaben 9,43 mg CO₂ und 2,25 mg H₂O

C ₂₃ H ₂₇ O ₄ N	Ber. C 72,42	H 7,14%
	Gef. „ 72,45	„ 7,09%

Katalytische Hydrierung des Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetats.

900 mg Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat wurden in 40 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von 450 mg Platinoxid bei Raumtemperatur hydriert. Die für 2 Mol berechnete Menge Wasserstoff wurde in 20 Minuten aufgenommen¹⁾, worauf die Hydrierung stillstand.

Da die Reindarstellung des 17-Aminomethyl-oestradiol-3-mono-acetats aus dem gebildeten Amingemisch schwierig und mit Verlusten verbunden war, wurde vorläufig darauf verzichtet und das Rohprodukt direkt weiter verarbeitet. Zu diesem Zwecke wurde die Eisessiglösung nach der Hydrierung auf wenige cm³ eingengt und mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnt. Geringe Mengen unlöslicher Anteile wurden nach kurzem Schütteln mit Tierkohle abfiltriert und die klare Amin-acetatlösung der Diazotierung unterworfen.

D-Homo-oestron-acetat.

Die schwach essigsäure wässrige Lösung des 17-Aminomethyl-oestradiol-3-mono-acetats (aus 550 mg Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat) wurde auf 0° abgekühlt und mit einer 10-proz. wässrigen Lösung von 300 mg Natriumnitrit tropfenweise versetzt. Unter Stickstoffentwicklung schied sich eine wasserunlösliche Substanz ab. Man liess über Nacht bei 0° und dann noch einige Stunden bei Raumtemperatur stehen und nahm dann das Reaktionsprodukt in Äther auf. Der nach dem Verdampfen des Äthers krystallisierende Rückstand (290 mg) wurde in Benzol-Petroläther 1 : 1 aufgenommen und durch eine Säule aus 15 g aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Mit Benzol-Äther 1 : 1 liessen sich 200 mg eines Produktes eluieren, das nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan bei 130 bis 131° schmolz. Längliche Prismen. Nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 125° blieb der Schmelzpunkt unverändert. Die Mischprobe mit Oestron-acetat ergab eine Schmelzpunktserniedrigung

¹⁾ Hydrierungen unter gleichen Bedingungen, aber mit vorhydriertem Katalysator, dauerten 3½ bis 4½ Stunden.

von 40°. Zur Analyse wurde 18 Stunden im Hochvakuum bei 80° und 5 Stunden im Schiffchen bei 70° getrocknet.

3,776 mg Subst. gaben 10,692 mg CO₂ und 2,679 mg H₂O

C ₂₁ H ₂₆ O ₃	Ber. C 77,27	H 8,03%
	Gef. .. 77,27	.. 7,94%

$[\alpha]_D^{15} = +30^\circ (\pm 2^\circ)$; ($c = 1$ in Dioxan)

In einem anderen Ansatz wurde das Diazotierungsprodukt mit dem Reagens T von *Girard* in ketonische und nicht-ketonische Anteile zerlegt, die sich mengenmässig wie 3 : 1 verhielten. Das D-Homo-oestron-acetat wurde dabei zum Teil verseift. Einen Vorteil scheint diese Methode gegenüber der Trennung durch Chromatographieren nicht zu bieten. Die nicht-ketonischen Anteile wurden noch nicht näher untersucht.

D-Homo-oestron.

240 mg D-Homo-cestron-acetat wurden in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 1 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach der Neutralisation mit verdünnter Essigsäure und dem Einengen der Lösung auf 2 cm³ krystallisierte das D-Homo-oestron beim Zufügen von etwas Wasser in feinen Nadeln aus. Smp. 263°. Nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 160—170° schmolz das Produkt bei 269°. Bei der Mischprobe mit Oestron vom Smp. 258° liess sich nur eine geringe Schmelzpunktserniedrigung von etwa 4° beobachten.

3,680 mg Subst. gaben 10,805 mg CO₂ und 2,793 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₄ O ₂	Ber. C 80,24	H 8,51%
	Gef. .. 80,13	.. 8,49%

$[\alpha]_D^{18} = +27,5^\circ (\pm 2^\circ)$; ($c = 0,946$ in Dioxan).

Oxim. 45 mg D-Homo-oestron wurden in 15 cm³ Äthylalkohol und wenigen Tropfen Wasser gelöst und mit 45 mg Hydroxylamin-acetat 1½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde in Wasser gegossen, abgenutscht und das Oxim aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Smp. 221—222°. Zur Analyse wurde 16 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,690 mg Subst. gaben 10,311 mg CO₂ und 2,797 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N	Ber. C 76,22	H 8,42%
	Gef. .. 76,26	.. 8,48%

Die Analysen sind in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *Hs. Gubser*) ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg.
Technischen Hochschule, Zürich.