

scheidet sich das Phenylhydrazon in gelben Krystallen aus. Nadeln aus Chlorbenzol, Schmp. 235°.



1.4.9.10-Tetraacetoxy-5.6.7.8-tetrahydro-anthracen.

1) Durch enolisierende Acetylierung von Hexahydro-chinizarin: Man erhitzt 4 g mit 20 ccm Anhydrid und 2 g Acetat $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß und verdünnt mit 10 ccm Eisessig. Farblose Krystalle aus Eisessig, Schmp. 222° bis 223°.



2) Aus Diacetyl-5.6.7.8-tetrahydro-chinizarin durch Reduktion und anschließende Acetylierung: Während Diacetyl-chinizarin mit Hydrosulfit in verd. Essigsäure zur Anthron-Stufe reduziert wird, bleibt beim Tetrahydro-Derivat die Reduktion mit der Bildung des Hydrochinons stehen. Man erhält farblose Nadeln, die leicht löslich sind und aus Methanol umkrystallisiert werden. Schmp. 182—183°. Diese Verbindung liefert, mit Anhydrid-Acetat erhitzt, das oben beschriebene Tetraacetyl-Derivat.

30. Arthur Serini und Willy Logemann: Über das Equilin und seine Hydrierung.

[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering-A.-G., Berlin]
(Eingegangen am 14. Dezember 1937.)

Im Stutenharn wurden von A. Girard, G. Sandulesco, A. Fridenson und J. J. Rutgers¹⁾ die Dehydrierungsprodukte des Oestrons, das Equilin und das Equilenin, aufgefunden. Die Autoren machten die interessante Feststellung, daß zu Beginn der Trächtigkeit das Oestron vorherrscht und daß in deren weiterem Verlauf die Menge an Equilin zunimmt. Erst gegen Ende der Trächtigkeit tritt das Equilenin im Harn auf.

In vitro konnte der Übergang von Oestron in Equilin noch nicht nachgeahmt werden. Dagegen geht das Equilin unter der Einwirkung von Katalysatoren, wie Palladium, sehr leicht in Equilenin über, wie W. Dirscherl und F. Hanusch²⁾ gezeigt haben. Sie weisen auf die Übereinstimmung ihrer Versuche mit der leichten Dehydrierbarkeit des 1.2-Dihydro-naphthalins hin, das in Gegenwart von Palladium ein Gemisch von Tetrahydro-naphthalin und Naphthalin ergibt, wie zuerst H. Wieland gefunden hat³⁾.

Der umgekehrte Vorgang, die Hydrierung, wurde kürzlich von A. Windaus und M. Deppe⁴⁾ an einer dem Equilenin entsprechenden Modellsubstanz, nämlich dem Tetradehydro-neoergosterin, eingehend untersucht; die Autoren fanden, daß hierbei zunächst der Ring I hydriert wird; danach ist es unwahrscheinlich, daß bei der Hydrierung des Equilenins Oestron gebildet wird.

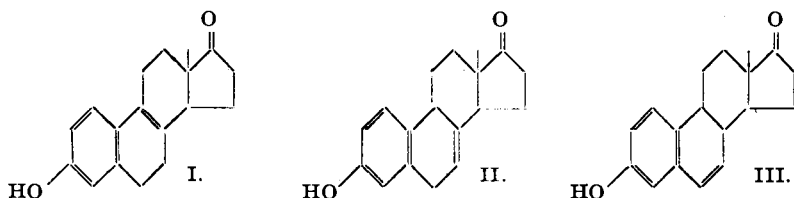
¹⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **194**, 909, 1020 [1932]; **195**, 981 [1932]; **196**, 137 [1933]; Bull. Soc. Chim. biol. **15**, 589 [1933].

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. **236**, 139 [1935]; **233**, 13 [1935].

³⁾ B. **45**, 484 [1912].

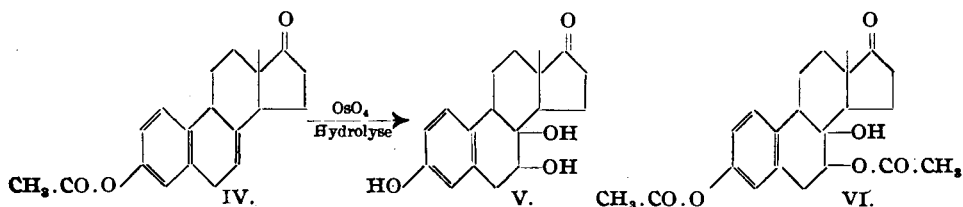
⁴⁾ B. **70**, 76 [1937].

Wir haben uns inzwischen mit der Hydrierung des Equilins beschäftigt. Außer dem Benzolkern besitzt das Equilin noch eine Doppelbindung, die im Ring II liegt, wie man aus der leichten Dehydrierbarkeit zu Equilenin annehmen darf. Es sind drei Möglichkeiten für die Lage der Doppelbindung vorhanden: I, II und III.



Nach J. W. Cook und E. Roe⁵⁾ liegt die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 7 und 8 (II). Sie ziehen diesen Schluß aus der Tatsache, daß Equilin und Oestron dasselbe Absorptionsspektrum besitzen. Danach kann die isolierte Doppelbindung des Equilins nicht in Konjugation zum aromatischen Ring I stehen, da sonst, ähnlich wie beim Neo-ergostatetraen und Neo-ergostatrien, unterschiedliche Absorptionsspektren vorhanden sein müßten.

Ein chemischer Beweis für die Lage der Doppelbindung ist bisher noch nicht erbracht worden. Wir haben ihn dadurch zu führen versucht, daß wir nach der bekannten Criegeeschen Methode⁶⁾ Osmiumtetroxyd an Equilinacetat (IV) addierten. Nach der Hydrolyse des Osmiumsäure-esters bildet sich nur, wenn die Doppelbindung in 7.8-Stellung steht, ein tertiärsekundäres Glykol. In der Tat entsteht dieses Glykol (V). Durch Acetylierung in der Kälte konnten von den 3 Hydroxylgruppen nur 2 acetyliert werden unter Bildung eines Diacetates eines Equilinglykols VI. Damit ist die Konstitution des Equilins (II) auch chemisch gesichert.



Um nun bei der Hydrierung dieser isolierten Doppelbindung möglichst übersichtliche Verhältnisse zu haben und Komplikationen an der Carbonylgruppe zu vermeiden, sind wir von vornherein vom Dihydro-equilin ausgegangen. Dihydro-equilin ist von K. David⁷⁾ durch Reduktion des Equilins mit Natrium in absol. alkoholischer Lösung dargestellt worden. Dabei hat sich bereits ergeben, daß die Ringdoppelbindung des Equilins bzw. des Dihydro-equilins normalerweise durch naszierenden Wasserstoff nicht reduziert wird. Wir haben daher die Reduktion katalytisch ausgeführt.

⁵⁾ Journ. Soc. chem. Ind., Chem. u. Ind. **54**, 501 [1935]; Journ. chem. Soc. London **1935**, 465.

⁶⁾ A **522**, 75 (1936).

⁷⁾ Acta brevia neerland. **4**, 63 [1934/35].

Als Katalysator haben wir insbesondere Nickel nach Raney verwendet. Wenn man Dihydro-equilin mit diesem Katalysator in der Kälte in einer Wasserstoff-Atmosphäre schüttelt, so wird kein Wasserstoff addiert. Man gewinnt aber nicht das Ausgangsmaterial zurück, sondern zwei Disproportionsprodukte. Das eine Produkt, das Dehydrierungsprodukt, ist das Dihydro-equilenin vom Schmp. 245⁰). Das andere, das Hydrierungsprodukt ist jedoch nicht Oestradiol, sondern ein Isomeres vom Schmp. 181⁰, das wir Iso-oestradiol nennen wollen. Die Beobachtung, daß die Einwirkung von Katalysatoren, wie Palladium, auf Equilin zu einer Disproportionierung führt, ist bereits von W. Dirscherl und F. Hanusch²⁾ gemacht worden. Es wird aber keine nähere Charakterisierung des hydrierten Anteiles gegeben. Wir nehmen an, daß es sich dabei um das auf Seite 191 von uns beschriebene Iso-oestron handelt.

Oestradiol und Iso-oestradiol stehen in einem ähnlichen Isomerieverhältnis wie Cholestanol und Koprosterin. Im ersten Falle ist das tertiäre Kohlenstoffatom 8, in letzterem Falle das Kohlenstoffatom 5 das Isomeriezentrum. Bei Erhöhung der Reaktions-Temperatur und Verminderung des Wasserstoffdruckes tritt die Dehydrierung, die Bildung von Dihydro-equilenin, in den Vordergrund. Im umgekehrten Falle kann man die Bildung des Dihydro-equilenins ganz zurückdrängen. Wenn man z. B. bei einem Wasserstoffdruck von 130 Atm. arbeitet, dann wird zwar ein Teil des Hydrierungsproduktes alkaliumlöslich, ein Zeichen dafür, daß der Ring I hydriert worden ist. Aus dem größeren Anteil, der alkalilöslich geblieben ist, läßt sich mit guter Ausbeute das Iso-oestradiol abscheiden. Die Abwesenheit von Oestradiol ergibt sich daraus, daß das Hydrierungsprodukt nicht mit Digitonin fällt⁹⁾.

Durch Oxydation des Iso-oestradiols erhielten wir ein Isomeres des Oestrons, das Iso-oestron vom Schmp. 247⁰.

Tabelle 1.
Vergleich der Derivate.

	Oestronreihe		Iso-oestron-Reihe	
	Schmp. nicht korr.	$[\alpha]_D^{20}$ in Dioxan	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$
Oestron.....	257 ⁰	+163 ⁰	247 ⁰	+94 ⁰
Oestronbenzoat.....	220 ⁰	+120 ⁰	196 ⁰	+61 ⁰
Oestronsemicarbazon	265 ⁰	—	270 ⁰	—
Oestradiol	175 ⁰	+ 80 ⁰	181 ⁰	+18 ⁰
Oestradiolmonobenzoat	193 ⁰	+ 60 ⁰	190 ⁰	+ 9.5 ⁰

Physiologische Auswertung der neuen Verbindungen.

(Die physiologischen Auswertungen verdanken wir Hrn. Dr. Hohlweg.)

Die physiologischen Auswertungen wurden an der Ratte nach Allen-Doisy ausgeführt. Die Diolbenzoate wurden in ölicher, alle andern Substanzen in wäßriger Lösung geprüft. Die oestrogene Wirksamkeit der Isoverbindungen beträgt durchschnittlich ein Drittel der Wirkung der Oestron-

⁸⁾ vergl. Russell E. Marker, O. Kamm, Th. S. Oakwood u. Fr. H. Tendick, Journ. Amer. chem. Soc. 59, 768 [1937].

⁹⁾ vergl. O. Wintersteiner, Journ. Amer. chem. Soc. 59, 765 [1937].

verbindungen. Sie entsprechen in ihrer Aktivität etwa den Equilinverbindungen.

Interessanterweise wird durch die Einführung von OH-Gruppen in den Ring II des Equilins die oestrogene Wirksamkeit, aufgehoben. Das Glykol des Equilinacetates ist mit 0.5 mg noch nicht wirksam. Dagegen tritt in höheren Dosen (2 mg) eine schwache Wirkung auf den Kapaunenkamm auf.

Tabelle 2.
Vergleich der Ratten-Einheiten.

	Oestron-Reihe	Iso-oestron-Reihe	Equilin-Reihe
Oxyketon	0.83 γ	2 γ	2—3 γ
Oxyketonbenzoat	1.3 γ	3 γ	—
Diol	0.1 γ	0.3 γ	0.3 γ
Diolmonobenzoat	0.22 γ	0.5—0.8 γ	0.5—0.8 γ

Beschreibung der Versuche.

Umsetzung von Equilin-acetat mit Osmiumtetroxyd.

1.2 g Equilin-acetat wurden in 50 ccm absol. Äther gelöst und mit 1 g Osmiumtetroxyd versetzt. Es fiel sofort der olivgrüne Osmiumsäure-ester aus. Nach 24 Stdn. wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Äther gewaschen. Im Filtrat war keine Substanz mehr vorhanden; der Ester hatte sich praktisch quantitativ gebildet. Er wurde mit 10 g wasserhaltigem Natriumsulfit in 25 ccm 95-proz. Alkohol und 100 ccm Wasser 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Vom Natriumosmiumsulfit wurde abfiltriert und das Filtrat mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformrückstand wurde zur Nachverseifung 1 Stde. mit *n*-methylalkohol. Kalilauge unter Rückfluß erhitzt. Das verseifte Produkt wurde nach dem Ansäuern wieder mit Chloroform kontinuierlich extrahiert. Der Chloroformrückstand wurde aus viel Essigester krystallisiert. Das Equilinglykol (V) ist in Wasser ziemlich leicht löslich, schwer dagegen in fast allen organischen Lösungsmitteln. Schmp. 245°.

4.284 mg Sbst.: 11.20 mg CO₂, 2.920 mg H₂O.

C₁₈H₂₂O₄. Ber. C 71.48, H 7.34. Gef. C 71.34, H 7.63.

Acetylierung des Equilinglykols.

70 mg des Equilinglykols wurden mit 1 ccm Essigsäureanhydrid und 2 ccm absol. Pyridin über Nacht stehen gelassen. Dann wurde in Äther aufgenommen, der Äther mit verd. Schwefelsäure, Wasser und verd. Soda-lösung gewaschen. Der Äther-Rückstand wurde aus Äther-Hexan umkrystallisiert. Das Diacetat des Equilinglykols schmilzt bei 214°.

4.936 mg Sbst.: 12.315 mg CO₂, 3.020 mg H₂O.

C₂₂H₂₆O₆. Ber. C 68.36, H 6.69. Gef. C 68.1, H 6.85.

Disproportionierung von Dihydro-equilin.

Zu vorreduziertem Raney-Katalysator wurden 0.5 g Dihydro-equilin in 30 ccm Methanol gegeben, dann wurde 1 Stde. in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Wasserstoff wurde nicht aufgenommen. Die vom Katalysator abfiltrierte und eingedampfte Lösung wurde in Benzol und Äther

gelöst und chromatographiert¹⁰⁾. Als Absorptionsmittel diente Aluminiumoxyd nach Brockmann, als Eluierungsmittel Benzol-Aceton 5 : 1. Die eingedampften Benzol-Aceton-Eluate zeigten nach mehrfachem Umkrystallisieren aus verd. Methanol und aus Chloroform einen Schmp. von 181° (vergl. unten). Die Aluminiumoxydschicht wurde anschließend mit Methanol extrahiert. In Lösung ging das Dihydro-equilenin, das nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 245° schmolz.

4.605 mg Sbst.: 13.540 mg CO₂, 3.150 mg H₂O.

C₁₈H₂₆O₂. Ber. C 80.54, H 7.52. Gef. C 80.2, H 7.65.

Hydrierung von Dihydro-equilin unter Druck.

0.53 g Dihydro-equilin wurden in Methanol mit Raney-Nickel im Autoklaven bei einem Wasserstoffdruck von 130 Atm. 3 Stdn. gerührt. Es wurde vom Katalysator abgesaugt und eingedampft. Das Produkt wurde durch 5-proz. Kalilauge in einen alkalilöslichen und einen alkaliumlöslichen Teil zerlegt. In Lösung gingen 0.40 g, ungelöst blieben 0.13 g. Der alkalilösliche Anteil enthielt keine mit Digitonin fällbaren Substanzen.

Er wurde in wenig 90-proz. Alkohol gelöst und in der Siedehitze mit 20 ccm einer 10-proz. Digitoninlösung in 90-proz. Alkohol versetzt. Der nach dem Erhalten ausgefallene Niederschlag (a) wurde nach R. Schönlheimer und H. Dam¹¹⁾ in Pyridin mit Äther behandelt. Das vom Digitonin befreite Filtrat hinterließ nach dem Eindampfen keinen Rückstand.

Die Mutterlauge von (a) wurde nach dem Eindampfen wie oben der chromatographischen Analyse unterworfen. Das Methanol-Eluat enthielt kein Dihydro-equilenin. Aus dem Aceton-Benzol-Eluaten konnten durch Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol und Chloroform 0.2 g Iso-oestradiol erhalten werden. Schmp. 181°.

5.044 mg Sbst.: 14.585 mg CO₂, 3.970 mg H₂O.

C₁₈H₂₄O₂. Ber. C 79.35, H 8.89. Gef. C 78.9, H 8.81.

[α]_D²⁰: +18°, 16 mg Sbst. in 2 ccm Dioxan gelöst.

Benzoylierung von Iso-oestradiol.

0.17 g Iso-oestradiol wurden unter Erwärmen in 55 ccm 5-proz. Kalilauge gelöst und in der Kälte nach Schotten-Baumann benzoyleiert. Insgesamt wurde 1 g Benzoylchlorid angewandt. Das ausgefallene Benzoat wurde abfiltriert und 2-mal aus Essigester umkrystallisiert. Das Iso-oestradiol-monobenzoat zeigte einen Schmp. von 190°.

5.430 mg Sbst.: 15.860 mg CO₂, 3.750 mg H₂O.

C₂₆H₂₈O₃. Ber. C 79.74, H 7.50. Gef. C 79.66, H 7.73.

[α]_D²⁰: +9.5°. 17.1 mg Sbst. in 2 ccm Dioxan gelöst.

Oxydation von Iso-oestradiol-monobenzoat.

0.179 g Iso-oestradiol-monobenzoat wurden in 20 ccm über Chromsäure destilliertem Eisessig gelöst. In die Lösung wurden unter Rühren 0.038 g Chromtrioxyd (2.4 Äquival.), in 10 ccm Eisessig gelöst, langsam eingetropft. Nach 24 Stdn. wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Sodalösung und Wasser gewaschen. Beim

¹⁰⁾ vergl. R. Duschinsky u. E. Lederer, Bull. Soc. Chim. biol. **17**, 1536 [1935].

¹¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **215**, 59 [1933].

Abdampfen des Äthers schied sich das Iso-oestronbenzoat krystallinisch ab. Die Krystalle wurden noch einmal aus Äther umkrystallisiert. Schmp. 196°.

4.948 mg Sbst.: 14.560 mg CO₂, 3.100 mg H₂O.

C₂₈H₂₆O₂. Ber. C 80.17, H 7.0. Gef. C 80.29, H 7.01.

[α]_D²⁰: +61°. 15.5 mg Sbst. in 2 ccm Dioxan gelöst.

Verseifung von Iso-oestron-benzoat zu Iso-oestron.

0.1 g Iso-oestron-benzoat wurde mit 15 ccm *n*-methylalkohol. Kalilauge 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wurde angesäuert und ausgethert. Der Äther-Rückstand wurde aus Methanol krystallisiert. Schmp. 247°.

5.211 mg Sbst.: 15.260 mg CO₂, 3.740 mg H₂O.

C₁₈H₂₂O₂. Ber. C 79.94, H 8.21. Gef. C 79.9, H 8.03.

[α]_D²⁰: +94° (14.0 mg Sbst. in 2 ccm Dioxan gelöst).

Semicarbazon des Iso-oestrone.

20 mg Iso-oestron wurden 1 Stde. mit einer Semicarbazidacetat-lösung in Methanol erhitzt. Das ausgefallene Semicarbazon schmolz, aus Methanol umkrystallisiert, bei 270°.

3.970 mg Sbst.: 0.423 ccm N (21°, 762 mm).

C₁₉H₂₅O₂N₃. Ber. N 12.8. Gef. N 12.4.

31. Adolf Butenandt und Georg Müller: Über Pregnanolon-(3.20).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig u. d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem.]

(Eingegangen am 15. Dezember 1937.)

Als Ausgangsmaterial für eine Reihe von Umwandlungen benötigten wir das *n*-Pregnanolon-(3.20)(III) und das am Kohlenstoffatom 3 stereoisomere *epi*-Pregnanolon-(3.20)(IV). Wir haben diese Verbindungen auf einem 1934 aufgezeigten Wege¹⁾ durch partielle katalytische Hydrierung des Pregnandions(II) bereits vor 2 Jahren dargestellt²⁾ und uns seither mit verschiedenartigen Abwandlungen der beiden Stoffe beschäftigt.

Hydriert man Pregnandion(II) in saurer Lösung (Äther-Eisessig) mit Platinoxid als Katalysator und unterbricht die Reaktion nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff, so erhält man in einer Ausbeute von 70% das *n*-Pregnanol-(3)-on-(20)(III) vom Schmp. 142—143° (unkorr.) und einer optischen Drehung [α]_D²⁰: +101° (in Äthanol). Es liefert ein Monoacetat (Schmp. 116.5° [unkorr.], [α]_D²⁰: +86°) und ein Monoxim, das sich bei 179° zersetzt. Erwartungsgemäß läßt sich das *n*-Pregnanolon mit Digitonin fällen, jedoch ist die Komplexverbindung in Alkohol so weitgehend löslich, daß man eine quantitative Abscheidung erst aus 75-proz. Äthanol erzielen kann.

¹⁾ Butenandt u. Schmidt-Thomé, B. **67**, 1893 [1934].

²⁾ Diplomarbeit Georg Müller, Techn. Hochschule Danzig, 1935; „Über isomere Pregnanolone-(3.20)“. Dissertat. Georg Müller, Danzig 1937.