

ERICH HECKER

Zur Chemie der *p*-Chinole, IV¹⁾Neue Östranabkömmlinge mit verschiedenen Substituenten
in 3-Stellung²⁾

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 12. Oktober 1961)

Reaktionen von 3-Amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat nach SANDMEYER-GATTERMANN-LEUCKART werden beschrieben. Man erhält neue Östranabkömmlinge, die sich formal vom Östradiol-(17 β) durch Ersatz der phenolischen Hydroxylgruppe ableiten.

In den aromatischen Ring A der natürlichen Östrogene, insbesondere von Östron und Östradiol-(17 β), sind neben der 3-ständigen phenolischen Hydroxylgruppe die verschiedensten Substituenten eingeführt worden³⁾. Östranabkömmlinge, bei denen die phenolische Hydroxylgruppe selbst gegen andere Substituenten ausgetauscht ist, waren bis vor kurzem nicht zugänglich. Sie sind möglicherweise „Antiöstrogene“ und als solche für Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus natürlicher Östrogene⁴⁾ und als Anticonceptiva sowie für die experimentelle Krebsforschung⁵⁾ und die Krebstherapie von hohem Interesse.

In der III. Mittel.¹⁾ haben wir eine allgemein anwendbare Methode beschrieben, die es gestattet, die phenolische Hydroxylgruppe von *p*-Alkylphenolen gegen eine Aminogruppe auszutauschen. Sie beruht auf der Oxydation von *p*-Alkylphenolen zu *p*-chinoliden Verbindungen und deren Aromatisierung mit Hydrazinabkömmlingen zu Azoverbindungen, die hydrierend gespalten werden können. In Anwendung des Verfahrens wurden die 3-Aminoanalogue des Östrons und des Östradiols dargestellt¹⁾. A. M. GOLD und E. SCHWENK⁶⁾ haben das 3-Aminoanaloge des Östrons unabhängig von uns auf einem etwas anderen Weg erhalten.

Als Ausgangsmaterial zur Einführung von Substituenten in 3-Stellung dient das in größeren Mengen zugängliche⁴⁾ 3-Amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (I). Die Diazotierung des wasserunlöslichen Amins bereitete zunächst gewisse Schwierigkeiten. Wegen der Estergruppierung in 17-Stellung kann es nicht der Einwirkung von starken Säuren ausgesetzt werden, so daß die für schwerlösliche Amine üblichen Verfahren der Diazotierung mit Nitrosylschwefelsäure in Eisessig⁷⁾ oder Pyridin⁸⁾

¹⁾ III. Mittel.: E. HECKER und E. WALK, Chem. Ber. 93, 2928 [1960].

²⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der GDCh-Hauptversammlung in Aachen am 22. 9. 1961, vgl. Angew. Chem. 73, 772 [1961].

³⁾ Zusammenfassung: LETTRÉ-INHOFFEN-TSCHESCHE, Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Bd. II, S. 132, Verlag F. Enke, Stuttgart 1959.

⁴⁾ E. HECKER, Habilitationsschrift München 1960.

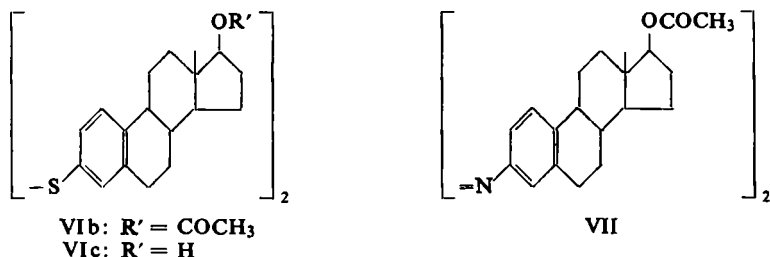
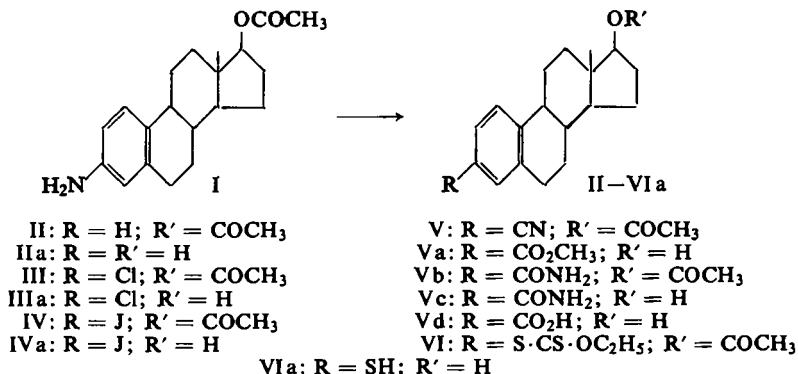
⁵⁾ P. DANNEBERG und D. SCHMÄHL, Z. Naturforsch. 7b, 468 [1952]; H. DANNENBERG, Folia clin. internacional 6, 32 [1956].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 81, 2198 [1959].

⁷⁾ H. H. HODGSON und A. P. MAHADEVAN, J. chem. Soc. [London] 1947, 325.

⁸⁾ C. DE MILT und G. VAN ZANDT, J. Amer. chem. Soc. 58, 2044 [1936].

entfallen. Zur reduktiven Entfernung der Aminogruppe oder zur Einführung von Halogen erweist sich Diazotierung in Eisessig⁹⁾ oder Eisessig/HCl als gut geeignet. Dieses System ist jedoch unbrauchbar, wenn die Diazoniumsalzlösung mit KCN/CuCN bzw. Kaliumxanthogenat umgesetzt werden soll. Die Austauschreaktion gelingt in



solchen Fällen nur, wenn die Diazoniumsalzlösung exakt auf pH 7 eingestellt wird. Um nicht zu viel Säure neutralisieren zu müssen, verwendet man in diesen Fällen Tetrahydrofuran als Lösungsvermittler. Dabei muß in Kauf genommen werden, daß dieses ebenso wie andere wasserlösliche Äther das Diazoniumsalz teilweise reduziert, worauf bereits H. MEERWEIN und Mitarbb.¹⁰⁾ am Beispiel anderer Diazoniumsalze hingewiesen haben. Ein merklicher Einfluß des Äthers wird zwar von anderen Autoren¹¹⁾ bestritten, doch kann, jedenfalls in dem vorliegenden Falle, das Auftreten von $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 β)-acetat (II) in Mengen bis zu 10% d. Th. nicht verhindert werden. Um dessen Bildung zu unterdrücken, arbeitet man in Übereinstimmung mit den Befunden MEERWEINS¹⁰⁾ am besten bei möglichst tiefer Temperatur. Verwendung von Glykoldimethyläther anstelle von Tetrahydrofuran brachte keine wesentlich verminderte Bildung von II.

Wenn polare Substituenten wie -CN, -SCSOC₂H₅ und -OH eingeführt worden sind, läßt sich II leicht durch Chromatographie auf Aluminiumoxyd vom Hauptprodukt

⁹⁾ H. S. FRY und I. W. GROTE, J. Amer. chem. Soc. **48**, 710 [1926].

¹⁰⁾ H. MEERWEIN, H. ALLENDÖRFER, P. BECKMANN, FR. KUNERT, H. MORSCHER, F. PAWELLEK und KL. WUNDERLICH, Angew. Chem. **70**, 211 [1958].

¹¹⁾ J. A. CADE und A. PILBEAM, Chem. and Ind. **1959**, 1578.

der Reaktion trennen; eine Abtrennung aus Gemischen mit den 3-Halogen-östratrienol-(17 β)-acetaten gelingt auf diesem Wege nicht.

Durch Einwirkung von unterphosphoriger Säure¹²⁾, CuCl/HCl und KJ auf das Diazoniumsalz von I werden die 17 β -Acetate (II–IV) des 3-Desoxy-, 3-Chlor- und 3-Jod- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienols-(17 β) erhalten, die man durch Umesterung mit Methanol/*p*-Toluolsulfonsäure in die entsprechenden 17 β -Hydroxyverbindungen (IIa–IVa) überführt. Die Darstellung des von uns kristallisiert erhaltenen 3-Desoxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienols-(17 β) (IIa) ist von C. HUGGINS und E. V. JENSEN¹³⁾ erwähnt, aber bisher nicht beschrieben worden. Die 3-Halogenverbindungen IIIa und IVa fallen nach der Umesterung als farblose Öle an. Sie lassen sich nicht zur Kristallisation bringen, liefern jedoch nach Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin die kristallisierten Ausgangsverbindungen zurück.

Die durch Verkochen des Diazoniumsalzes erhaltene Verbindung ist in allen Eigenschaften mit Östradiol-(17 β)-monoacetat identisch¹⁾.

Das durch Eintragen der neutralen Diazoniumsalzlösung in KCN/CuCN erhaltene 3-Cyan- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (V) wird nach PINNER (vgl. ¹⁴⁾) mit Chlorwasserstoff in siedendem Methanol in den Imidsäureester übergeführt, den man ohne Isolierung zum 3-Carbomethoxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (Va) hydrolysiert. Als Nebenprodukt wird eine kleine Menge des 3-Carboamoyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetats (Vb) sowie des entsprechenden 17 β -Ols Vc isoliert. Aus dem 3-Carbomethoxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (Va) erhält man mit KOH in wäßrigem Äthanol das hochschmelzende 3-Carboxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (Vd). — Ein entsprechendes 3-Carboxy-androstanon-(17) haben R. E. MARKER und Mitarbb.¹⁵⁾ beschrieben.

Eintragen der neutralen Diazoniumsalzlösung von I in eine heiße Lösung von Kaliumxanthogenat liefert nach Chromatographie des öligen Reaktionsprodukts hauptsächlich das Xanthogenat VI. Daneben wird außer dem Reduktionsprodukt II wenig 17 β -Acetoxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienyl-disulfid (VIb) erhalten. Nach alkalischer Spaltung des Xanthogenats VI unter Sauerstoffausschluß gelingt es nicht, das erwartete 3-Mercapto-Analoge des Östradiols-(17 β) zu isolieren, es wird bei der chromatographischen Reinigung zum Disulfid VIc oxydiert. Es erweist sich daher als zweckmäßig, das nach Verseifung von VI erhaltene Reaktionsprodukt sofort mit FeCl₃ in das stabile Disulfid VIc zu überführen, das sich leicht reinigen läßt. Das reine Disulfid kann mit alkalischer Thioglykolat-Lösung zum 3-Mercapto-östradiol-(17 β) (VIa) gespalten werden.

In der Reihe der nicht aromatischen Steroide sind 3-Mercapto-Analoge schon öfters¹⁶⁾ beschrieben worden¹⁷⁾. 17-Mercapto-steroide wurden erst vor kurzem dargestellt und als

12) N. KORNBLUM, *Org. Reactions* **2**, 262 [1944].

13) C. HUGGINS und E. V. JENSEN, *J. exp. Medicine* **102**, 335 [1955]; *C. A.* **49**, 16212d [1955].

14) P. PFEIFFER, I. ENGELHARDT und W. ALFUSS, *Liebigs Ann. Chem.* **467**, 158 [1928], u. zw. Beispiel β -Naphthonitril S. 175; vgl. auch D. J. MORGAN, *Chem. and Ind.* **1959**, 854.

15) R. E. MARKER, O. KAMM, T. S. OAKWOOD und J. F. LAUCIUS, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 1948 [1936].

16) Vgl. H. HAUPTMANN und P. A. BOBBIO, *Chem. Ber.* **93**, 280 [1960].

17) F. A. KINCL, *Chem. Ber.* **93**, 1043 [1960].

Antagonisten der entsprechenden sauerstoffhaltigen Verbindungen erkannt¹⁸⁾. Auch ein 7-Mercapto-cholesterin ist kürzlich dargestellt worden¹⁶⁾.

Bei der chromatographischen Reinigung vieler Ansätze bleibt nach Elution des Reduktionsprodukts II und des Hauptprodukts der Reaktion am Kopf der Säule eine mehr oder weniger intensiv gelbe Zone zurück. Die Substanz läßt sich durch Umfällen aus Aceton/Benzol reinigen. Sie schmilzt bei 259–261°, ihre Zusammensetzung steht mit der Struktur eines 3.3'-Azo- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetats (VII) in Einklang; VII liefert nach hydrierender Spaltung mit Raney-Nickel erwartungsgemäß I. Das Auftreten der symmetrischen Azoverbindung als Nebenprodukt von Sandmeyer-Reaktionen ist als Phenylierung des Diazoniumsalzes aufzufassen. Ihr Mechanismus war in den letzten Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen^{19,20)}.

Über die biologische Wirksamkeit der neuen Östranabkömmlinge wird an anderer Stelle berichtet.

Herrn Prof. BUTENANDT möchte ich für sein förderndes Interesse an unseren Arbeiten sehr herzlich danken. Herrn Prof. Dr. K. JUNKMANN, Schering AG, Berlin, verdanke ich Östradiol-(17 β). Frau E. MEYER-WALK habe ich für geschickte Hilfe bei den Versuchen, Fr. G. SCHILD (UV) und Fr. I. KÖHLER (IR) für die Messung der Spektren zu danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte sind im Röhrchen bestimmt und nicht korrigiert. Mikroanalysen wurden von Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Oberfranken, und von A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Zur Chromatographie wird Aluminiumoxyd der Fa. Woelm, Eschwege, in verschiedenen Aktivitätsstufen verwendet. Zum Neutralwaschen von Extrakten dient eine gesättigte wäßrige Lösung von Natriumhydrogencarbonat, feuchte Extrakte werden mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Spezifische Drehungen werden in Dioxan im Kreispolarmeter Zeiß-Winkel (Fehlergrenze $\pm 2^\circ$) bestimmt. IR-Spektren werden im Perkin-Elmer Spektrophotometer, Modell 21, wenn nicht anders vermerkt in KBr, UV-Spektren im Beckman-Spektralphotometer, Modell DK 2, in Äthanol gemessen.

$\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrienol-(17 β)-acetat (II): 0.5 mMol I werden in 4 ccm Eisessig in der Kälte gelöst und mit 4 ccm 5*n* HCl versetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0° wird innerhalb von 20 Min. unter starkem Rühren tropfenweise eine Lösung von 0.75 mMol NaNO₂ in 1 ccm Wasser zugegeben. Nach weiteren 10 Min. gibt man die Lösung von 1 mMol Harnstoff in 1 ccm Wasser zu und rührt 10 Min. weiter in der Kälte.

Die so erhaltene Lösung des Diazoniumsalzes wird mit 5 ccm 60-proz. Hypophosphorsäure versetzt und nach einigem Rühren in der Kälte 20 Stdn. bei 0° aufbewahrt. Dann wird auf dem Wasserbad kurz erwärmt und mit Methylenchlorid, NaHCO₃ und Wasser aufgearbeitet. Der Trockenrückstand der Aufarbeitung liefert nach Chromatographie auf Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV) 107 mg (72% d. Th.) II, das nach Umkristallisieren aus Methanol von 120–121° schmilzt, $[\alpha]_D^{25}$: + 52° (2%).

C₂₀H₂₆O₂ (298.4) Ber. C 80.49 H 8.78 Gef. C 80.31 H 8.91

λ_{\max} (260), 266, 273 m μ , ϵ_{\max} (440), 547, 514; IR: $\nu_{\text{CO Ester}}$ 5.77 (1733), $\nu_{\text{o-disubst. Bzl}}$ 13.41 μ (746/cm).

¹⁸⁾ G. D. SEARLE & Co., Erf.: R. M. DODSON und P. B. SOLLMAN, Amer. Pat. 2763 669 [1956]; C.A. 51, 5134a [1957].

¹⁹⁾ K. H. SAUNDERS, The Aromatic Diazocompounds, 2nd Ed., Verlag Arnold Co., London 1949.

²⁰⁾ K. CLUSIUS und F. ENDINGER, Helv. chim. Acta 43, 566 [1960].

$\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 β) (IIa): 135 mg II werden in 100 ccm Methanol gelöst und 135 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Man destilliert innerhalb von 5 Stdn. 80 ccm Methanol ab, arbeitet den Rückstand mit Methylenchlorid und Hydrogencarbonat auf und chromatographiert den Trockenrückstand auf Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV). Es werden 78 mg (67% d. Th.) IIa erhalten, das nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 116° schmilzt, $[\alpha]_D^{25}$: + 71° (2%).

$C_{18}H_{24}O$ (256.4) Ber. C 84.32 H 9.44 Gef. C 84.60 H 9.42

λ_{max} (212), (260), 266, 273–274 m μ , ϵ_{max} (8480), 374, 481, 475; IR: ν_{OH} 3.02 (3311), ν_{O} -disubst. Bzl. 13.28 (753), 13.58 μ (736/cm).

3-Chlor- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (III): Das Diazoniumsalz wird, wie oben beschrieben, aus 0.5 mMol I in 2 ccm Eisessig und 0.5 ccm Wasser dargestellt und seine Lösung in der Kälte unter starkem Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 1 mMol CuCl in 2 ccm 2.5 *n* HCl gegeben. Nach 50 Min. ist das Eintragen beendet; man rührt noch 1 Stde. weiter und arbeitet dann, wie oben angegeben, auf. Nach Chromatographie auf Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV) werden 130 mg (78% d.Th.) III erhalten, Schmp. 137° (aus Methanol). $[\alpha]_D^{25}$: + 40° (2%).

$C_{20}H_{25}ClO_2$ (332.9) Ber. C 72.16 H 7.57 Cl 10.66 Gef. C 71.92 H 7.56 Cl 10.16

λ_{max} (265–266), 272, 280 m μ , ϵ_{max} (555), 794, 787; IR: ν_{CO} Ester 5.74 μ (1742/cm).

3-Chlor- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (IIIa): Die Lösung von 76 mg III in 50 ccm Methanol wird mit 76 mg *p*-Toluolsulfonsäure innerhalb von 1.5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man destilliert in 3 Stdn. 30 ccm Methanol ab, ergänzt mit demselben Volumen Methanol und engt innerhalb von 3 Stdn. auf 10 ccm ein. Nach Eingießen in Wasser wird in üblicher Weise mit Methylenchlorid aufgearbeitet. Chromatographie auf Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV, 1 \times 100 cm) mit Benzol liefert 71 mg eines farblosen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. IR: ν_{OH} 3.00 μ (3333/cm) (als Film gemessen).

Das Öl gibt, in üblicher Weise mit Pyridin/Acetanhydrid verestert, 67 mg III, Schmp. 136–137°.

3-Jod- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (IV): Das Diazoniumsalz wird wie oben aus 0.5 mMol I in 2 ccm Eisessig und 0.5 ccm 5 *n* HCl dargestellt. In die Diazoniumsalzlösung wird bei ca. 10° eine Lösung von 2 g KJ in 2 ccm Wasser innerhalb von 45 Min. unter starkem Rühren eingetragen. Nach 1 Stde. Rühren bei Raumtemperatur wird wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie auf Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV) liefert 149 mg (70% d.Th.) IV; Schmp. 173° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: + 35° (2%).

$C_{20}H_{25}JO_2$ (424.3) Ber. C 56.61 H 5.94 J 29.91 Gef. C 56.55 H 6.10 J 30.40

λ_{max} 230, 266 m μ , ϵ_{max} 14 800, 2630; IR: ν_{CO} Ester 5.75 μ (1739/cm).

3-Jod- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (IVa): 80 mg IV werden wie III mit Methanol und *p*-Toluolsulfonsäure behandelt und das Umesterungsprodukt chromatographiert. Man erhält 62 mg eines farblosen Öls, das nicht kristallisiert. IR: ν_{OH} 2.97 μ (3367/cm). Reacetylierung liefert 30 mg IV, Schmp. 167–170°.

3-Cyan- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (V): Versetzt man die Lösung von 156 mg (0.5 mMol) I in 2 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise mit 4 ccm 1 *n* H₂SO₄, so scheidet sich das Sulfat in farblosen Kristallen ab. Nach Abkühlen auf 0° gibt man 0.75 ccm (0.75 mMol) einer Lösung von 690 mg NaNO₂ in 10 ccm Wasser tropfenweise zu; dabei löst sich der Niederschlag langsam. Nach beendeter Zugabe wird noch 5 Min. gerührt, anschließend gibt man 60 mg (1 mMol) Harnstoff, gelöst in 1 ccm Wasser, dazu und rührt weitere 5 Min. Die

dann höchstens leicht trübe Diazoniumsalzlösung wird tropfenweise und unter starkem Rühren mit gesättigter Natriumcarbonatlösung bis pH 7 versetzt. Gleichzeitig bläst man Stickstoff durch die Lösung, um so viel wie möglich des Tetrahydrofurans zu entfernen.

Die neutrale Diazoniumsalzlösung wird tropfenweise bei 0° in ein intensiv gerührtes Gemisch aus 1.47 g KCN in 2.5 ccm Wasser und 1.25 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ in 4 ccm Wasser bei 0° eingetragen. Nach 1stdg. Rühren wird wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie auf Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV) liefert neben 10 mg II (3% d. Th.) 130 mg (80% d.Th.) V, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 181° schmilzt, $[\alpha]_D^{25}$: + 49° (2%). Ein entsprechender Ansatz mit Glykoldimethyläther anstelle von Tetrahydrofuran ergab 35 mg (10% d. Th.) II und 66 mg (40% d.Th.) V.

$C_{21}H_{25}NO_2$ (323.4) Ber. C 77.98 H 7.79 N 4.33 Gef. C 77.66 H 7.51 N 4.44

λ_{max} 232, (270), 276, 286 m μ , ϵ_{max} 16200, (1010), 1282, 1200; IR: $\nu_{C=N}$ 4.48 (2232), ν_{CO} Ester 5.74 μ (1742/cm).

3-Carbomethoxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (Va): 330 mg V werden in 20 ccm absol. Methanol gelöst, auf dem Wasserbad am Rückflußkühler mit $CaCl_2$ -Rohr zum Sieden gebracht und in die siedende Lösung ein lebhafter Strom trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 2 Stdn. wird die Flamme entfernt und noch so lange HCl eingeleitet, bis das Gemisch Raumtemperatur angenommen hat. Man gießt in 100 ccm Eiswasser, extrahiert mit Äther und entsäuert mit Hydrogencarbonat. Dabei scheidet sich eine farblose Substanz als Interphase ab und wird durch Zentrifugieren isoliert (80 mg). Der Trockenrückstand des äther. Extrakts (215 mg) gibt, aus Methanol/Tetrachlorkohlenstoff (1:1) umkristallisiert, farblose Kristalle von Va, Schmp. 186–187°, $[\alpha]_D^{25}$: + 75° (1%).

$C_{20}H_{26}O_3$ (314.4) Ber. C 76.39 H 8.34 Gef. C 76.16 H 8.32

λ_{max} 244, 280, (288) m μ , ϵ_{max} 15500, 1415, (1183); IR: ν_{OH} 2.85 (3509), ν_{CO} Ester 5.84 μ (1712/cm).

3-Carbamoyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (Vc): Die 80 mg aus der Interphase obiger Aufarbeitung sind nicht einheitlich und werden auf Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5 \times 100 cm) chromatographiert. Man fängt 20-ccm-Fractionen auf und eluiert mit Benzol, ab Fraktion 20 mit Benzol/Chloroform (1:1) und ab Frakt. 52 mit Chloroform.

Frakt.-Nr.	Substanzmenge	Identität
1–32	—	—
33–36	9 mg	nach IR: Va
37–64	—	—
65–72	5 mg	nach IR: Vb
73–88	40 mg	nach IR: Vc

Die Substanz der Frakt. 73–88 schmilzt, aus Methanol/Wasser umkristallisiert, bei 186–187°, Misch-Schmp. mit Va 161–163°.

$C_{19}H_{25}NO_2$ (299.4) Ber. C 76.22 H 8.42 N 4.67 Gef. C 76.04 H 8.44 N 4.22

λ_{max} 241, 277.5, (287) m μ , ϵ_{max} 12050, 1030, (760); IR: $\nu_{OH,NH}$ 2.93 (3413), 3.03 (3300), 3.14 (3185), ν_{CO} Amid I 6.00 (1667), ν_{CO} Amid II 6.40 μ (1562/cm).

3-Carboxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (Vd): Die Suspension der vereinigten Mutterlaugen von Va (ca. 200 mg) in 5 ccm Methanol wird mit 25 ccm einer 1 n Lösung von KOH in Methanol/Wasser (1:1) 1 Stde. unter Stickstoff und Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit 1 n H_2SO_4 auf pH 4 gebracht, dann bei Raumtemperatur auf ca. die Hälfte eingeeengt und nach Eingießen in Wasser in üblicher Weise mit Äther aufgearbeitet.

Man erhält 104 mg Trockenrückstand, der aus 2 ccm Methanol umkristallisiert wird. Farblose Nadelchen von *Vd*, Schmp. 286–287°, $[\alpha]_D^{25}$: + 75° (1%).

$C_{19}H_{24}O_3$ (300.4) Ber. C 75.97 H 8.05 O 15.98 Gef. C 75.96 H 8.15 O 16.04

λ_{\max} 242, 279, (287) m μ , ϵ_{\max} 15200, 1347, (1100); IR: ν_{OH} 2.89 (3460), ν_{CO} Carbonyl 5.95 μ (1681/cm).

3-Äthylxanthogen- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (VI): Das Diazoniumsalz wird, wie für V beschrieben, dargestellt; seine neutrale Lösung läßt man unter starkem Rühren bei 80° einer Lösung von 640 mg *Kalium-äthylxanthogenat* in 6 ccm Wasser zutropfen, rührt noch 1 Stde. bei 80° und arbeitet dann wie üblich auf. Chromatographie auf Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV) mit Benzol/Petroläther (1:1) und (2:1) liefert nacheinander 23 mg (8% d. Th.) II, 90 mg (43% d. Th.) gelbe Kristalle von VI, außerdem 10 mg einer farblosen Verbindung, die von 226–228° schmilzt. VI bildet farblose Nadeln (aus viel Methanol), die bei 133–135° schmelzen, $[\alpha]_D^{25}$: + 35° (1%).

$C_{23}H_{31}O_3S_2$ (419.6) Ber. C 65.83 H 7.45 S 15.28 Gef. C 65.94 H 7.10 S 15.16

λ_{\max} (215), (240), 283 m μ , ϵ_{\max} (22550), (9700), 11000; IR: ν_{CO} Ester 5.75 μ (1739/cm).

17 β -Hydroxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienyl-disulfid (VIc): 382 mg rohes VI werden in 23 ccm 4-proz. Äthanol. KOH suspendiert und unter Stickstoff 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Das klare Reaktionsgemisch wird nach dem Erkalten mit 2*n* HCl neutralisiert (KCl-Niederschlag), mit einer Lösung von 2.1 g FeCl₃·6H₂O in 4.5 ccm Äthanol versetzt und 2 Stdn. gerührt. Man gießt den Ansatz in 250 ccm Wasser und zentrifugiert den Niederschlag nach Stehenlassen über Nacht bei 4° ab. Es werden 380 mg Trockenrückstand erhalten, den man auf Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5×100 cm) chromatographiert. Man fängt 20-ccm-Fractionen auf und eluiert zuerst mit Benzol, dann mit Benzol/Chloroform-Gemischen, nämlich ab Fraktion 27 mit 10:1, ab Fraktion 100 mit 2:1, ab Fraktion 127 mit 1:1 und zuletzt mit 200 ccm Chloroform.

Frakt.-Nr.	Substanzmenge	Beschaffenheit, Identität
1–9	—	—
10–30	50 mg	gelbes, langsam krist. Öl, vermutlich unverändertes VI
31–60	—	—
61–75	5 mg	nicht identif. Öl
76–78	—	—
79–81	3 mg	nicht identif. Öl
82	—	—
83–94	4 mg	nicht identif. Öl
95–113	—	—
114–130	154 mg	farblose Substanz
131–161	44 mg	nahezu farblose Substanz
CHCl ₃ -Eluat	16 mg	ölig-feste Masse

Die Substanz der Fractionen 114–130 liefert nach Umkristallisieren aus Methanol/Glykolmonomethyläther (7:1) 88 mg VIc, Schmp. 193–194°, $[\alpha]_D^{25}$: + 97° (0.4%).

$C_{36}H_{46}O_2S_2$ (574.9) Ber. C 75.21 H 8.07 S 11.15 Gef. C 74.89 H 8.00 S 10.95

λ_{\max} 235–240, (280) m μ , ϵ_{\max} 21 550, (5200); IR: ν_{OH} 2.93 μ (3413/cm).

Diacetat von VIc (VIb): 30 mg VIc aus Mutterlaugen werden in einem Gemisch aus 1 ccm Pyridin und 0.5 ccm *Acetanhydrid* gelöst und 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach üblicher Aufarbeitung werden 22 mg eines Rückstandes erhalten, der nach Umkristallisation

aus viel Äthanol 13 mg farbloses *VIb*, Schmp. 226–228°, $[\alpha]_D^{25}$: + 53° (0.9% Dioxan/ CHCl_3 (1:1)) liefert. IR: $\nu_{\text{CO Ester}}$ 5.75 μ (1739/cm). Diese Verbindung ist nach Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit den 10 mg von demselben Schmelzpunkt, die bei der Darstellung von *VI* als Nebenprodukt erhalten werden.

3-Mercapto-östradiol-(17 β) (VIa): Die Suspension von 80 mg *VIc* in 2 ccm Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit 5 ccm einer Lösung von *Thioglykolat* (760 mg Thioglykolsäure mit 4-proz. äthanolischer KOH neutralisiert) sowie 3 ccm einer äthanol. Lösung von KOH (200 mg KOH in 0.5 ccm Wasser in 2.5 ccm Äthanol) 7 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Man säuert mit 2 *n* HCl an und arbeitet mit Methylenechlorid und Wasser auf. Der blaßgelbe ölige Trockenrückstand kristallisiert langsam und wird bei 170° Badtemperatur/0.02 Torr sublimiert. Das Sublimat liefert aus Methanol/Wasser 27 mg farblose Kristalle, Schmp. 98–100°, deren Geruch in Verdünnung an den von *n*-Octanol erinnert.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{OS}$ (288.4) Ber. C 74.95 H 8.39 Gef. C 74.77 H 8.31

λ_{max} 241, 273.5, (295) $m\mu$, ϵ_{max} 9350, 1330, (750); in *n*/10 NaOH λ_{max} 267 $m\mu$, ϵ_{max} 16000; IR: ν_{OH} 2.98 (3356), ν_{SH} 3.92 μ (2551/cm).

*Verkochung von I zu Östradiol-(17 β)-monoacetat*²¹⁾.

3,3'-Azo- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (VII): Die bei Chromatographie der Reaktionsprodukte aus einigen Sandmeyer-Ansätzen auf der Säule verbliebenen, gelben Banden werden eluiert und geben zusammen 55 mg einer gelben, in Chloroform, Benzol und Tetrahydrofuran leicht löslichen, in Aceton, Methanol, Essigester, Glykol-monomethyläther und Cyclohexan schwer löslichen Substanz. Man löst in 1 ccm warmem Benzol und fällt durch Zugabe von 1 ccm Aceton 25 mg gelbe Kristalle aus, die von 259–261° schmelzen.

$\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4$ (622.8) Ber. N 4.50 Gef. N 4.30

IR: $\nu_{\text{CO Ester}}$ 5.73 μ (1745/cm).

Reduktive Spaltung von VII: Einige Milligramm VII werden in einem Gemisch aus je 5 ccm Methanol und Tetrahydrofuran mit 100 mg Raney-Nickel hydriert, wie für die hydrierende Spaltung von 2.4-Dinitrobenzol-(1-azo-3)- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat²¹⁾ beschrieben. Nach Aufarbeitung erhält man 5 mg Trockenrückstand, der in System B²²⁾ denselben *R_F*-Wert zeigt und identisch läuft mit *3-Amino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (I)*.

²¹⁾ E. HECKER, Chem. Ber. 92, 3198 [1959].

²²⁾ E. HECKER, Chem. Ber. 92, 1386 [1959].