

HEINZ DANNENBERG und THEA KÖHLER

Über Aminoanaloge natürlicher Östrogene, III<sup>1)</sup>

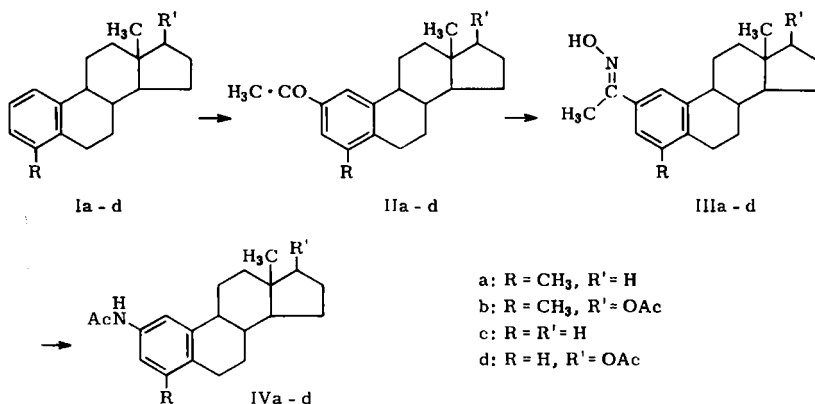
### Über die durch Friedel-Crafts-Acylierung von $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrien-Verbindungen zugänglichen Amine

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 31. Juli 1963)

4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (Ia) und  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (Id) liefern bei der Acetylierung nach FRIEDEL-CRAFTS in Tetrachloräthan zu 78% bzw. 25–35% die 2-Acetyl-Verbindungen (IIa, d);  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrien (Ic) ergibt ein Gemisch von 2-Acetyl- (IIc) und 3-Acetyl-Verbindung (V) im Verhältnis 3 : 1. Aus den Acetyl-Verbindungen lassen sich durch BECKMANN-Umlagerung ihrer Oxime die entsprechenden Acetamino-Verbindungen darstellen.

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben wir die Darstellung von 2-Amino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ), dessen Diacetat IVb aus der Ring A-benzoiden Verbindung 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (Ib) durch Acetylierung nach FRIEDEL-CRAFTS in Tetrachloräthan und BECKMANN-Umlagerung des Oxims der Acetylverbindung entsteht. Die Reaktionsfolge (I–IV) wurde nun auch mit 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (Ia),  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrien (Ic) und  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (Id) als Ausgangsverbindungen durchgeführt.



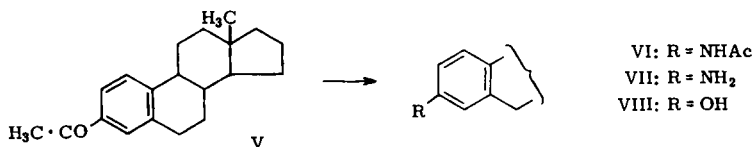
Die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Ia ergibt zu 72% die 2-Acetyl-Verbindung IIa, deren Oxim IIIa bei der BECKMANN-Umlagerung glatt zum 2-Acetamino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (IVa) führt. Da die Lage der  $\gamma$ -Schwingungsbanden in den IR-Spektren dieser Verbindungen (Substitutionstyp 1, 2, 3, 5) übereinstimmt mit derjenigen in den Spektren der 17 $\beta$ -Acetoxy-, 17 $\beta$ -Hydroxy- (für welche die 2-Stellung

<sup>1)</sup> II. Mitt.: H. DANNENBERG, D. DANNENBERG-VON DRESLER und T. KÖHLER, Chem. Ber. 93, 1989 [1960].

der Aminogruppe auch auf chemischem Wege durch Überführung in 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) bewiesen worden war)<sup>1)</sup> und der 17-Oxo-Reihe, ist die 2-Stellung der Substituenten gesichert.

2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17) läßt sich darstellen durch Chromsäure-Oxydation der entsprechenden 17 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung (IIb, R' = OH statt OAc), die entsprechende 2-Acetamino-Verbindung durch BECKMANN-Umlagerung von 2-[ $\alpha$ -Oximino-äthyl]-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17), das aus der 17 $\beta$ -Acetoxy-Verbindung IIb durch vorsichtige alkalische Verseifung, anschließende Oximierung und Oxydation der IIIb entsprechenden 17 $\beta$ -Hydroxy-Verbindung nach OPPENAUER<sup>2)</sup> in Toluol mit Cyclohexanon<sup>3)</sup> zugänglich ist (bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig erfolgt dagegen gleichzeitig hydrolytische Spaltung der Oximgruppe).

Die Friedel-Crafts-Acetylierung von  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrien (Ic), dem aromatischen Grundkohlenwasserstoff des Follikelhormons<sup>4)</sup>, liefert ein Gemisch von 2-Acetyl-(IIc) und 3-Acetyl-östratrien (V) im Verhältnis 3 : 1 (die 2-Acetyl-Verbindung läßt sich aus dem Reaktionsgemisch als solchem isolieren, die 3-Acetyl-Verbindung aus den Mutterlaugen erst nach Überführung in das Oxim). BECKMANN-Umlagerung der Oxime ergibt 2-Acetamino- (IVc; Schmp. 220°) bzw. 3-Acetamino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (VI; Schmp. 241°).



Die 3-Stellung in der Acetamino-Verbindung vom Schmp. 241° geht aus der Überführung in  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(3) (17-Desoxo-östron)<sup>5)</sup> (VIII) durch saure Hydrolyse, Diazotieren des Amins VII nach C. DE MILT und G. VAN ZANDT<sup>6)</sup> und Verkochen hervor.

Die Acetamino-Verbindung vom Schmp. 220° liefert bei der entsprechenden Umwandlung ein von VIII verschiedenes Phenol (IX). Die  $\gamma$ -Schwingungsbanden der IR-Spektren dieser Verbindungsreihe liegen im gleichen Bereich (11.37–12.40  $\mu$ ) wie bei den Verbindungen der Reihe mit den Substituenten in 3-Stellung (11.45 bis 12.20  $\mu$ ), was für den gleichen Substitutionstyp (1, 2, 4) und damit für die 2-Stellung spricht. Da jedoch die entsprechenden Banden von Verbindungen mit Alkylsubstituenten eindeutiger zu beurteilen sind, wurde aus der Acetyl-Verbindung IIc durch Reduktion nach HUANG-MINLON<sup>7)</sup> die entsprechende Äthyl-Verbindung XI dargestellt; ihr IR-Spektrum zeigt Banden bei 11.31, 11.66 und 12.12  $\mu$ , wodurch die 1- und die 4-Stellung ausgeschlossen sind, denn die IR-Spektren von 1-Methyl- und 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien weisen Banden zwischen 12.83 und 13.59  $\mu$  auf<sup>8)</sup>.

2) R. V. OPPENAUER, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **56**, 137 [1937].

3) A. BUTENANDT und J. SCHMIDT-THOMÉ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **72**, 182 [1938].

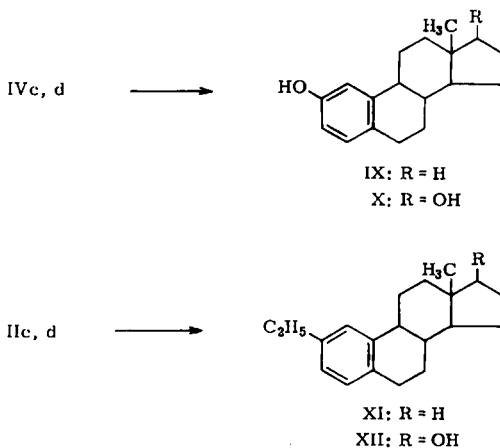
4) H. DANNENBERG und T. KÖHLER, *Naturwissenschaften* **49**, 397 [1962].

5) A. BUTENANDT, I. STÖRMER und U. WESTPHAL, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **208**, 149 [1932].

6) *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 2044 [1936].

7) *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 2487 [1946].

8) H. DANNENBERG und H.-G. NEUMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **646**, 148 [1961].



Aus  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat<sup>9)</sup> (Id) konnte bei der Acetylierung nach FRIEDEL-CRAFTS in Ausbeuten zwischen 25 und 35% nur die 2-Acetyl-Verbindung IId erhalten werden; diese läßt sich glatt über das Oxim III d in die 2-Acetamino-Verbindung IV d überführen. Die 2-Stellung der Substituenten ergibt sich wieder aus den IR-Spektren, insbesondere aus demjenigen der durch Reduktion von IId nach HUANG-MINLON erhaltenen Äthyl-Verbindung XII (Banden bei 11.64 und 12.24  $\mu$  analog XI), und der Umwandlung des IV d entsprechenden Amins durch Diazotierung nach H. S. FRY und J. W. GROTE<sup>10)</sup> und Verkochen in ein Phenol, das verschieden ist von Östradiol-(3.17 $\beta$ ), aber den gleichen Schmp. wie das von I. FISHMAN und M. TOMASZ<sup>11)</sup> beschriebene  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (X) hat.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei der Acetylierung nach FRIEDEL-CRAFTS mit Acetanhydrid in Tetrachloräthan nicht nur in der 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-Reihe sondern auch in der  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrien-Reihe die 2-Stellung bevorzugt ist, obwohl in letzterer 2- und 3-Stellung in bezug auf die Stellung von Alkylsubstituenten am Benzolring gleichwertig sind, die 3-Stellung aber, wenn man die Form des Gesamtmoleküls berücksichtigt, eher bevorzugt sein sollte.

Wir danken Fräulein G. SCHILD und Fräulein I. EHRHARDT für die Aufnahme der UV-Spektren, Fräulein I. KÖHLER und Fräulein CH. POPPE für die Aufnahme der IR-Spektren. Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE hat der eine von uns (H. D.) für eine Forschungsbeihilfe zu danken. Herrn Prof. Dr. K. JUNKMANN und Herrn Dr. H. WITZEL, SCHERING AG, sind wir durch Überlassung der Ausgangsmaterialien  $\Delta^{1.4}$ -Androstadiendion-(3.17) und Östron zu Dank verpflichtet.

<sup>9)</sup> C. HUGGINS und E. V. JENSEN (J. exp. Medicine 102, 335 [1955]) beschrieben die biologische Wirkung von  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ ) (sowie der entsprechenden 17 $\alpha$ -Hydroxy- und 17-Oxo-Verbindung), geben aber nicht die Darstellung an. Wir danken Herrn Prof. E. V. JENSEN für die Überlassung der Darstellungsvorschrift; der wesentliche Schritt dabei ist die Reduktion der 3-Tosylester der Östrogene mit Raney-Nickel nach der Methode von G. W. KENNER und M. A. MURRAY (J. chem. Soc. [London] 1949, 178). Inzwischen wurden  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ ) und sein Acetat auch auf unabhängigem Wege dargestellt von E. HECKER (Chem. Ber. 95, 977 [1962]).

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. 48, 710 [1926].

<sup>11)</sup> J. org. Chemistry 27, 365 [1962].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden gemessen mit dem selbstregistrierenden Beckman-UV-Spektrophotometer DK 2, die IR-Spektren mit dem selbstregistrierenden Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21. Die Mikroanalysen wurden ausgeführt von Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Ofr., und von A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr. Sämtliche Schmp. sind unkorrigiert.

Alle Reaktionsaufarbeitungen wurden verfolgt und die isolierten Substanzen auf ihre Einheitlichkeit geprüft mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nach E. STAHL<sup>12)</sup>. Die Absorptionsschicht wurde hergestellt mit Kieselgel G der Firma E. Merck AG, Darmstadt, mit einem Zusatz von 1% Leuchtstoff Super der Firma Riedel-De Haen. Der Leuchtstoffzusatz ermöglicht eine Erkennung absorbierender Substanzen im UV-Licht bei der Wellenlänge 254 m $\mu$  infolge Fluoreszenzlöschung. Nach der Betrachtung im UV-Licht wurden die Substanzen anschließend zur Kontrolle auf dem Dünnschichtchromatogramm durch Besprühen mit Antimontrichlorid, gelöst in Chloroform, und anschließendem Erwärmen auf 100° sichtbar gemacht.

A. 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-Reihe

4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17): Zur Oxydation wurden 1.25 g 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) in wenig heißem Eisessig gelöst und nach Zugabe von 32 ccm einer *n*/3-Lösung von CrO<sub>3</sub> in Eisessig über Nacht bei 20° belassen. Das grüne Filtrat des Reaktionsgemisches wurde in Wasser gegossen und einige Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Die beim Abkühlen ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, getrocknet und durch Waschen mit Eisessig oder Chromatographie über eine kurze Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule von evtl. noch anhaftendem Ausgangsmaterial befreit. Nach Umlösen aus Äthanol/Wasser hatte das reine 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17) den Schmp. 184–185°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +142.0° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (268.4) Ber. C 85.03 H 9.01 Gef. C 85.02 H 9.01

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ): 263 (286), 270 (220) und 290 m $\mu$  (41). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.75  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 12.84 und 13.48  $\mu$ .

4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (Ia): Einer Lösung von 750 mg KOH in 6 ccm Diäthylenglykol wurden 480 mg 4-Methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17) und 3 ccm Äthanol (zur vollständigen Lösung der Substanz) zugesetzt. Nach Zugabe von 0.6 ccm Hydrazinhydrat wurde das Reaktionsgemisch 1 Stde. auf 130–140°, 2 Stdn. auf 170–180° und 4 Stdn. auf 210–220° erhitzt. Die helle und klare Reaktionslösung wurde nach Erkalten in Wasser gegossen. Das hierbei ausgefallene kristalline Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, getrocknet und an einer kurzen Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzin wurden 365 mg (80% d. Th.) Ia eluiert. (Ohne Zusatz von Äthanol zur Reaktionslösung lagen die Ausbeuten erheblich niedriger.) Aus Methanol lange Nadeln vom Schmp. 110–111°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +64.5° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub> (254.4) Ber. C 89.70 H 10.30 Gef. C 89.64 H 10.22

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 263 m $\mu$  (244). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 12.83 und 13.46  $\mu$ .

2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (IIa)

Eine Lösung von 465 mg Ia und 360 mg Acetanhydrid in ca. 35 ccm Tetrachloräthan wurde unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Aufschlammung von 1.2 g AlCl<sub>3</sub> in 10 ccm frisch dest. Tetrachloräthan im Verlauf von 1 Stde. zugetropft. Nach weiterem 4stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Eis gegossen, die organische Lösung abgetrennt und

<sup>12)</sup> Chemiker-Ztg. **82**, 323 [1958].

die wäbr. Phase 3 mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden neutral gewaschen und soweit wie möglich bei 20°, zum Schluß unter gelindem Erwärmen, vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand kristallisierte beim Versetzen mit Äther und lieferte nach Waschen mit Äther und etwas Methanol 237 mg (77% d. Th.) *IIa*, nach Umlösen aus Cyclohexan Schmp. 132°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +95.8° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O (296.4) Ber. C 85.10 H 9.51 Gef. C 85.12 H 9.48

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 215 (26600) und 263 m $\mu$  (14800). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.96  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbande bei 11.18  $\mu$ .

*2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-oxim (IIIa)*: 350 mg rohes *IIa* wurden in ca. 50 ccm Äthanol und 0.5 ccm Pyridin mit 170 mg *Hydroxylamin-hydrochlorid* 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Das in 150 ccm Wasser gegossene Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbad gehalten, bis das Umsetzungsprodukt kristallin ausfiel. Noch warm abfiltriert, mit warmem Wasser und etwas Äthanol gewaschen, konnten 325 mg (87% d. Th.) *Oxim IIIa* erhalten werden. Schmp. nach Umlösen aus Cyclohexan 158–159°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +95.4° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO (311.4) Ber. C 80.99 H 9.38 Gef. C 80.94 H 9.17

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 214 (29500) und 255 m $\mu$  (13650). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  3.05  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbande bei 11.35–11.55  $\mu$ .

*2-Acetamino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (IVa)*: Zur Beckmann-Umlagerung wurden 160 mg *Oxim IIIa* in 0.9 ccm Pyridin gelöst und im Eisbad mit einer eisgekühlten Mischung von 0.4 ccm POCl<sub>3</sub> und 0.9 ccm Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 0° belassen, dann auf Eis gegossen und nach 30 Min. mit 1 ccm konz. Salzsäure versetzt. Der orangefarbene Niederschlag wurde abfiltriert, in etwas Methanol aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet: 135 mg (88% d. Th.) *IVa*, das nach Umlösen aus Benzol/Benzin bei 158° schmolz.

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO (311.4) Ber. C 80.99 H 9.38 N 4.49 Gef. C 80.96 H 9.32 N 4.65

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 211 (32200), 249.5 (14900) und 288 m $\mu$  (650). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{NH}$  3.05  $\mu$ , Amid I- und II-Bande 6.00 und 6.49  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.40 und 11.57  $\mu$ .

*2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )*: Zur Verseifung wurden 63 mg *2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat* (IIb) in 15 ccm *n/2* methanol. KOH 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte, in Wasser gegossene Reaktionslösung wurde nach Ansäuern ausgeäthert. Von dem mit Wasser, Natriumcarbonatlösung und wiederum mit Wasser neutral gewaschenen Ätherextrakt verblieben 55 mg Rückstand, der nach Anspritzen mit wenig Methanol *2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )* lieferte. Aus Cyclohexan umgelöst, hatte die Verbindung den Schmp. 140°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +93.8° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (312.4) Ber. C 80.73 H 9.03 Gef. C 80.72 H 9.04

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 214 (28000) und 262.5 m $\mu$  (14750). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  2.92  $\mu$ ,  $\nu_{C=O}$  5.95  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.20 und 11.45  $\mu$ .

*2- $[\alpha$ -Oximino-äthyl]-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) (IIIb, OH statt OAc)* gewinnt man aus vorstehendem Produkt, wie bei IIIa beschrieben. Aus Äthanol/Wasser oder Benzol Schmp. 234°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +99.3° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> (327.5) Ber. C 77.02 H 8.93 Gef. C 76.99 H 8.79

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 214 (29600) und 254 m $\mu$  (12800). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  2.85 und 3.07–3.10  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.42 und 11.52  $\mu$ .

*2-[ $\alpha$ -Oximino-äthyl]-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17)*: Zur Oxydation wurden 240 mg *2-[ $\alpha$ -Oximino-äthyl]-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )* mit 400 mg Aluminiumisopropylat und 6 ccm Cyclohexanon in 60 ccm Toluol 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Filtrat des erkalteten Reaktionsgemisches wurde mit Wasserdampf destilliert; anschließend wurde der Rückstand mit wenig 2*n* HCl angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wurde neutral gewaschen und getrocknet. Der verbleibende Rückstand enthielt noch beträchtliche Mengen des Ausgangsmaterials, wie das Dünnschichtchromatogramm (in Benzol/Aceton 8 : 2) zeigte. Durch Chromatographie an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III, aufgezogen mit Petroläther) und Elution mit Petroläther und Benzol konnte das Gemisch getrennt werden. Die Benzol/Aceton-Fraktion (99 : 1) lieferte 98 mg (41 % d. Th.) *2-[ $\alpha$ -Oximino-äthyl]-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17)*; nach Umlösen aus Äthanol hatten die perlmuttglänzenden Kristalle den Schmp. 235°.  $[\alpha]_D^{25}$ : +137.2° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (325.5) Ber. C 77.50 H 8.36 Gef. C 77.89 H 8.63

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 214 (27850) und 255 m $\mu$  (12300). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  2.97  $\mu$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  5.80  $\mu$ ,  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.18, 11.40 und 11.50  $\mu$ .

*2-Acetamino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17)*: Aus 280 mg des vorstehenden Oxims wurden, wie bei IVa beschrieben, 265 mg (95 % d. Th.) der 2-Acetamino-Verbindung erhalten; Schmp. nach Umlösen aus Benzol 252°.

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (325.5) Ber. C 77.50 H 8.36 N 4.30 Gef. C 77.51 H 7.96 N 4.22

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 249 m $\mu$  (13600). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  2.98;  $\nu_{\text{C=O}}$  5.77; Amid I- und II-Bande 5.92 und 6.50  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.28 und 11.50  $\mu$ .

*2-Acetamino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17)-oxim*: Wie bei IIIa beschrieben, wurden aus 245 mg *2-Acetamino-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17)* 245 mg (92 % d. Th.) des 17-Oxims erhalten; nach Umlösen aus Benzol Schmp. 247°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +89.3° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (340.5) Ber. C 74.08 H 8.29 Gef. C 74.30 H 7.99

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 210.5 (35400) und 250 m $\mu$  (15300). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH, NH}}$  2.92 und 3.03  $\mu$ ; Amid I- und II-Bande 6.07 und 6.45  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.34 und 11.56  $\mu$ .

*2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17)*: 280 mg rohes *2-Acetyl-4-methyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )* wurden mit 80 mg Chromsäure in Eisessig oxydiert. Das über Nacht bei Raumtemperatur belassene Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und einige Zeit lang auf dem Wasserbad gehalten. Das auskristallisierte Keton hatte nach Umlösen aus Methanol den Schmp. 168°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +145.8° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (310.4) Ber. C 81.25 H 8.44 Gef. C 80.85 H 8.56

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 214 (27200) und 262 m $\mu$  (14670). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  5.75 und 5.95  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbande bei 11.20  $\mu$ .

### B. $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrien-Reihe

*$\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(3) (VIII)*: Nach HUANG-MINLON<sup>7)</sup> wurden 2.00 g Östron, gelöst in 1 ccm Äthanol, mit 3 ccm Hydrazinhydrat und 3 g KOH in 25 ccm Diäthylenglykol am Steigrohr im Metallbad erhitzt: 1 Stde. bei 140°, 1 Stde. bei 170° und 4 Stdn. bei 240°. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 150 ccm Wasser gegossen, mit Salzsäure neutralisiert, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Es wurden 1.88 g (entspr. 99 % d. Th.) VIII vom Schmp. 131–133° isoliert. Nach Umlösen aus Methanol/Wasser

Schmp. 135° (Lit.<sup>5)</sup>: 133.5–135°). UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 281 (2040) und 287 (1850)  $m\mu$ ; in  $n/10$  NaOH: 240.5 (8450) und 298  $m\mu$  (2690). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  3.07  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden 11.56 und 12.20  $\mu$ .

Bei einer Metallbadtemperatur von 200–210°, die im allgemeinen bei Huang-Minlon-Reaktionen als ausreichend beschrieben wird, sind in diesem Falle die Ausbeuten wesentlich geringer.

$\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(3)-tosylat: 1.94 g VIII wurden mit 2.2 g Tosylchlorid und 15 ccm Pyridin 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und der Niederschlag mit ganz verdünnter Salzsäure und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Von Verunreinigungen und restlichem Ausgangsmaterial wurde das Produkt, aufgenommen in wenig Benzol, durch Chromatographie an  $Al_2O_3$  (Akt. III, aufgezogen mit Benzin) und Eluieren mit Benzol abgetrennt. Es wurden 2.70 g (entspr. 87% d. Th.) des Tosylats erhalten, nach Umlösen aus Cyclohexan Schmp. 99.5°.  $[\alpha]_D^{25}$ : +46.6° ( $CHCl_3$ ).

$C_{25}H_{30}O_3S$  (410.6) Ber. C 73.14 H 7.36 S 7.81 Gef. C 73.24 H 7.31 S 8.03

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 220.5 (19750), (256) (1500), 262.5 (1670), 267 (1760), 274 (1450) und (326)  $m\mu$  (22). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{SO_2-O}$  7.25 und Bandenkompl. 8.50  $\mu$ .

$\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrien (Ic): 3.57 g  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(3)-tosylat wurden mit ca. 20 g frisch zubereitetem Raney-Nickel „W 6“<sup>13)</sup> in 120 ccm Äthanol (absolut durch Behandeln mit Magnesiumspänen) ca. 50 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde vom Katalysator durch Filtration über eine kurze Säule von  $Al_2O_3$  abgetrennt, diese mit Äthanol und Aceton nachgewaschen. Der Rückstand des Filtrates wurde in wenig Benzol/Benzin-Gemisch aufgenommen und an  $Al_2O_3$  (Akt. III nach BROCKMANN), aufgezogen mit Benzin, chromatographiert. In quantitativer Ausbeute konnten aus den Benzinfractionen 2.1 g Ic isoliert werden. Je nach Alter und Aktivität des Raney-Nickels „W 6“ wurden Ausbeuten zwischen 84 und fast 100% d. Th. erzielt. Nach Umlösen aus Methanol Schmp. 76°.  $[\alpha]_D^{25}$ : +83.2° ( $CHCl_3$ ).

$C_{18}H_{24}$  (240.4) Ber. C 89.94 H 10.06 Gef. C 90.09 H 10.04

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) (260) (348), 266 (486) und 273  $m\mu$  (493). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\gamma$ -Schwingungsbande 13.55  $\mu$ .

Mit Raney-Nickel W-5 M betrogen in absol. Äthanol die Ausbeuten bis zu 55%; wurde über CaO getrocknetes Äthanol verwendet, so fand sich neben Ausgangsmaterial als Hauptmenge etwas vom Verseifungsprodukt, Östratrienol-(3); in n-Propanol als Lösungsmittel wurde ebenfalls nur ungespaltenes Tosylat zurückerhalten.

2-Acetyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (IIc) und Oxim von 3-Acetyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (V): 4.4 g Ic wurden mit 4.5 g Acetanhydrid in 50 ccm Tetrachloräthan gelöst und zu einer Aufschlammung von 12 g Aluminiumchlorid in Tetrachloräthan im Verlauf von 45 Min. zugetropft. Bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch weitere 5 Stdn. gerührt und die Reaktion anschließend durch 60 Min. Erwärmen auf ca. 30° zu Ende geführt. Das abgekühlte Gemisch wurde auf Eis gegossen und 3 mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte wurden mit  $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser neutral gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Beim Abdestillieren der Lösungsmittel sollte die Badtemperatur 35° möglichst nicht überschritten werden, weshalb zuletzt restliches Tetrachloräthan i. Ölpumpen-Vak. abgezogen wurde. Der verbleibende bräunliche, ölige Rückstand wurde an einer Säule von  $Al_2O_3$

<sup>13)</sup> H. ADKINS und H. R. BILLICA, J. Amer. chem. Soc. 70, 695 [1948], s. a. Org. Syntheses Coll. Vol. 3, 176 [1955].

(Akt. III), aufgezogen mit Benzin, chromatographiert. Nach Eluieren mit Benzin und Benzin/Benzol (5%) wurde in den folgenden Fraktionen (Benzin mit steigendem Benzol-Gehalt) ein Gemisch zweier isomerer Reaktionsprodukte erhalten. Nach Verreiben mit wenig Methanol kristallisierte in allen Fraktionen jeweils nur die 2-Acetyl-Verbindung IIc. Nach Absaugen des Kristallbreies, Waschen mit Methanol und Umlösen aus Äthanol wurden 2.25 g (45% d. Th.) IIc vom Schmp. 91° erhalten. Die Ausb. liegt in Wirklichkeit höher, da noch ein Teil der Substanz in den Mutterlaugen neben der isomeren Verbindung vorliegt. Die reine Substanz, gaschromatographisch als einheitlich erkannt, schmolz bei 92°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +112.5° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O (282.4) Ber. C 85.06 H 9.28 Gef. C 85.00 H 9.10

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 210 (22620) und 259.5 m $\mu$  (15000). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{C=O}$  5.95  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.71 und 12.20  $\mu$ .

3-Acetyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-oxim: 1.7 g an einer Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule rechromatographierte, ölige Mutterlauge von IIc, in der die 3-Acetyl-Verbindung weitestgehend angereichert war, wurden mit 1 g Hydroxylamin unter Zusatz von 2.5 ccm Pyridin in 100 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß umgesetzt. Das abgekühlte, auf Wasser gegossene Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag bildete. Das Reaktionsprodukt (1.7 g vom Schmp. 110–155°) ergab beim Umlösen aus Äthanol als erste Fraktion 0.7 g 3-Acetyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-oxim; Schmp. nach wiederholtem Umlösen 177°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +74.8° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO (297.4) Ber. C 80.76 H 9.15 Gef. C 80.64 H 9.02

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 211.5 (30100) und 252.5 m $\mu$  (14780). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  3.08  $\mu$ ,  $\gamma$ -Schwingungsbande bei 11.96  $\mu$ .

2-Acetyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-oxim (IIIc): Aus 2.1 g IIc wurde wie bei IIIa fast quantitativ das Oxim IIIc erhalten, Schmp. 122°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +118.1° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO (297.4) Ber. C 80.76 H 9.15 Gef. C 80.93 H 9.12

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 211 (28200), 253 (13850) und (298) m $\mu$  (470). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  3.10–3.13  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 12.20–12.22  $\mu$ .

2-Acetamino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (IVc): Wie bei IVa beschrieben, entstand aus 2 g IIIc quantitativ die Acetamino-Verbindung IVc; nach Umlösen aus Äthanol und Benzol Schmp. 220°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +119.3° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO (297.4) Ber. C 80.76 H 9.15 Gef. C 80.90 H 9.24

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 207 (31000), 248 (15600) und (287–288) m $\mu$  (1450). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{NH}$  3.04  $\mu$ ; Amid I- und II-Bande 6.01 und 6.46  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.62 und 12.25  $\mu$ .

2-Amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien: 100 mg IVc wurden durch 5stdg. Kochen in 2n äthanol. HCl (unter N<sub>2</sub>) verseift. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels im N<sub>2</sub>-Strom verbleibende Amin-hydrochlorid wurde in wenig Methanol gelöst und mit wäbr. Ammoniak in das freie Amin übergeführt. Nach Sublimieren bei 10<sup>-2</sup> Torr/130° wurden 75 mg (entspr. 88% d. Th.) farbloses 2-Amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien vom Schmp. 121° erhalten.  $[\alpha]_D^{20}$ : +96.7° (CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N (255.4) Ber. C 84.65 H 9.87 Gef. C 84.60 H 9.96

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 239 (9180) und 292 m $\mu$  (2100); in n/10 HCl: (212) (9950), (260) (765), 265 (841) und 274 m $\mu$  (780). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{NH}$  2.89 und 2.97  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.62, 11.68 und 12.20  $\mu$ .



*2-Hydroxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (IX)*: Zur Diazotierung<sup>10)</sup> wurden 60 mg *2-Amino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien* in 4 ccm Eisessig gelöst und im Kältebad mit 4 ccm 5*n* HCl versetzt. Unter Rühren wurde im Eisbad eine Lösung aus 29 mg *NaNO*<sub>2</sub> in 1 ccm H<sub>2</sub>O zugetropft. Nach 45 Min. wurde eine Spatelspitze Harnstoff in 1 ccm Wasser zugegeben und das Gemisch noch 10 Min. in der Kälte weitergerührt. Das auf 10 ccm Eiswasser gegossene Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbad langsam auf 60° erwärmt und 1 Stde. bei dieser Temperatur „verköcht“. Nach Abkühlen erstarrte das bräunliche Öl, das mit Äther extrahiert wurde. Aus den gewaschenen, getrockneten Ätherextrakten wurde wiederum ein braunes Öl erhalten, aus dem sich nach Verreiben mit Benzin ein gelblicher Kristallbrei ausschied. Nach Sublimieren bei ca. 10<sup>-2</sup> Torr/120° wurde reines *2-Hydroxy- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (IX)* vom Schmp. 122° erhalten. Ausb. ca. 15% d. Th.

$C_{18}H_{24}O$  (256.4) Ber. C 84.32 H 9.43 Gef. C 84.14 H 9.26

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) (217) (7180) und 281.5  $m\mu$  (2540); in *n*/10 NaOH: 242.5 (9520) und 298  $m\mu$  (3600). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{OH}$  2.86  $\mu$ ,  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.37 und 12.17  $\mu$ .

*2-Äthyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (XI)*: Nach HUANG-MINLON<sup>7)</sup> wurden 83 mg *Iic* mit 150 mg KOH und 0.15 ccm *Hydrazinhydrat* in 1.25 ccm Diäthylenglykol im Ölbad 1 Stde. auf 140°, 1 Stde. auf 170° und 4 Stdn. auf 220° (Ölbadtemperatur) erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, der kristalline Niederschlag abfiltriert und neutral gewaschen. Der mit 72.1 mg zu 90% d. Th. erhaltene Kohlenwasserstoff schmolz nach 2 maligem Umlösen aus Methanol bei 72°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +89.6° (CHCl<sub>3</sub>).

$C_{20}H_{28}$  (268.5) Ber. C 89.48 H 10.52 Gef. C 89.31 H 10.63

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) (215) (9850), (265) (594), 269.5 (820), (278) (905) und (300)  $m\mu$  (75). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{CH}$  3.43 und 3.50  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.31, 11.66 und 12.12  $\mu$ .

*3-Acetamino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (VI)*: Wie bei IVa beschrieben, wurde aus 562 mg *3-Acetyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-oxim* quantitativ VI erhalten; nach Umlösen aus Benzol und Äthanol Schmp. 240–241°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +67.8° (CHCl<sub>3</sub>).

$C_{20}H_{27}NO$  (297.4) Ber. C 80.76 H 9.15 N 4.71 Gef. C 80.60 H 9.04 N 4.85

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 208 (30000), 247.5 (15650) und 288  $m\mu$  (1240). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{NH}$  3.05  $\mu$ , Amid I- und II-Bande 6.01 und 6.52  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.45 und 12.0  $\mu$ .

Die 3-Acetamino-Verbindung war anfangs durch fraktionierte Kristallisation aus dem Isomerengemisch der C-2- und C-3-Amide erhalten worden. Zu diesem Gemisch gelangt man, ausgehend von gelb-braunen öligen Mutterlaugen der Friedel-Crafts-Acetylierung, durch Oximierung mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Äthanol und anschließende Beckmann-Umlagerung mit POCl<sub>3</sub> in Pyridin. Von den beiden isomeren Amidem erwies sich das C-3-Amid als in Benzol schwerer löslich und konnte somit partiell abgetrennt werden. Das dabei isolierte Acetamid vom Schmp. 239° war mit dem aus reinem, einheitlichem 3-Acetyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien-oxim dargestellten 3-Acetamino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien identisch.

*3-Amino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien (VII) und  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(3) (VIII)*: 39 mg VI wurden mit 2*n* äthanol. HCl in N<sub>2</sub>-Atmosphäre durch 6stdg. Kochen unter Rückfluß verseift. Anschließend wurde das Lösungsmittel im N<sub>2</sub>-Strom abdestilliert. Aus den verbleibenden farblosen Nadeln des Amin-hydrochlorids wurde nach Aufschlänmen in Methanol mit wenig wäbr. Ammoniak das freie Amin ausgefällt, das unter Lufteinfluß braun und schmierig wurde.

UV-Spektrum in Äthanol und HCl:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 265 (870) und 274  $m\mu$  (860); in Äthanol und NaOH: 236 (7950) und 287  $m\mu$  (1710). IR-Spektrum:  $\nu_{\text{NH}}$  2.92 und 3.04  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.54 und Bandenzug um 12.5  $\mu$ .

Das aus 16 mg Amin-hydrochlorid durch Diazotieren mit 12 mg  $\text{NaNO}_2$  in 0.14 ccm Wasser, 0.5 ccm  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 0.5 ccm Pyridin und anschließendem Verkochen bei 60° erhaltene Phenol erwies sich nach Sublimieren bei 130°/10<sup>-3</sup> Torr durch sein IR-Spektrum identisch mit  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(3) (Vergleich mit einem Präparat, das durch Huang-Minlon-Reduktion von Östron, s. o., erhalten worden war.)

### C. $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat-Reihe

2-Acetyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (IId): 318 mg weitgehend einheitliches  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratrienol-(17 $\beta$ )<sup>9)</sup> (entspr. Id) (von der Darstellung her noch geringe Mengen des 17 $\alpha$ -Isomeren enthaltend) wurden mit 5 ccm Acetanhydrid verestert; das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in 50 ccm Tetrachloräthan gelöst und durch Zutropfen (im Verlauf einer Stde.) zu einer Aufschlammung von 0.8 g  $\text{AlCl}_3$  in 50 ccm Tetrachloräthan nach FRIEDEL-CRAFTS acetyliert. Durch 4stdg. Erwärmen auf ca. 30–35° wurde die Reaktion zu Ende geführt. Das auf Eis gegossene Reaktionsgemisch wurde mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte wurden neutral gewaschen und über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Das nach Abdestillieren der Lösungsmittel verbleibende uneinheitliche Produkt wurde an Aluminiumoxyd (Akt. III, aufgezogen mit Benzin) chromatographiert. Nach Eluieren mit Benzin und Benzin/Benzol-Gemischen konnte aus den Benzolfractionen ein einheitlicher Stoff IId erhalten werden, der nach Umlösen aus Methanol Schmp. 130° zeigt;  $[\alpha]_D^{25}$ : +62.4° ( $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3$  (340.5) Ber. C 77.61 H 8.29 Gef. C 77.52 H 8.30

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 210 (22600) und 259  $m\mu$  (14800). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  5.76 und 5.90  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbande bei 11.57  $\mu$ .

Aus einem anderen Ansatz war IId aus dem Rohprodukt ohne Chromatographie durch Anspritzen mit Äther und Waschen mit Cyclohexan isolierbar. Die Ausbeuten lagen zwischen 25 und 35% d. Th.

2-Acetyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat-oxim (IIId): Wie bei IIIa beschrieben, wurde aus 220 mg IId fast quantitativ das Oxim IIId erhalten; nach Umlösen aus Äthanol Schmp. 156°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +77.0° ( $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  (355.5) Ber. C 74.33 H 8.22 Gef. C 74.14 H 8.37

UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 210.5 (28000) und 252  $m\mu$  (13400). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  3.01  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.69 und 12.30  $\mu$ .

2-Acetamino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ )-acetat (IVd): Wie bei IVa beschrieben, lieferten 220 mg Oxim IIIId quantitativ die Acetamino-Verbindung IVd; nach Umlösen aus Äthanol Schmp. 247° (Zers.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$  (355.5) Ber. C 74.33 H 8.22 Gef. C 74.26 H 8.35

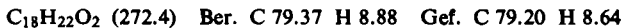
UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 208 (31800), 248.5 (15400) und 288  $m\mu$  (1143). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  2.98  $\mu$ ; Amid I- und II-Bande 5.89 und 6.53  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.41 und 11.66  $\mu$ .

2-Amino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) und  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (X): 130 mg IVd wurden unter  $\text{N}_2$  mit 4 ccm konz. Salzsäure in 16 ccm Äthanol (ca. 2n) 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde als Rückstand kristallines Hydrochlorid des Amins erhalten.

Aus ca.  $\frac{1}{3}$  der Menge des Hydrochlorids wurde durch Aufschlänmen in Methanol und Versetzen mit wäbr. Ammoniak das Amin freigesetzt, neutral gewaschen und, in wenig Äthanol gelöst, über eine kurze Säule mit Aluminiumoxyd filtriert; der Rückstand des Filtrates ergab nach Umlösen aus Methanol 2-Amino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) vom Schmp. 135–137°.

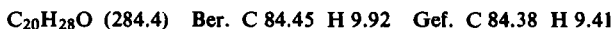
UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 238.5 (8020) und 292 m $\mu$  (2070); in  $n/10$  HCl: 265 (1082) und 274 m $\mu$  (932). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  und  $\nu_{\text{NH}}$  (2.92), 2.96 und (3.07)  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.70 und 12.40  $\mu$ .

Das restliche Hydrochlorid (ca.  $\frac{2}{3}$  der erhaltenen Menge) wurde in einer Lösung von 6 ccm Eisessig und 6 ccm 5*n* HCl bei 0° mit 58 mg Natriumnitrit in 2 ccm Wasser unter 1 stdg. Rühren diazotiert. Nach Zugabe einer Spatelspitze Harnstoff wurde noch 15 Min. gerührt, anschließend die Lösung auf Eis gegossen und durch 2 stdg. Erwärmen auf 60° „verköcht“. Der aus den Ätherextrakten dieser Lösung nach Waschen mit Natriumcarbonatlösung und Wasser erhaltene Rückstand wurde bei 150°/10<sup>-3</sup> Torr sublimiert, anschließend aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Da das Produkt vom Schmp. 186° sich als ein Gemisch der 17 $\beta$ -Hydroxy- und 17-Oxo-Verbindung erwies (teilweise Oxydation durch überschüss. Natriumnitrit), wurde es, in 20 ccm Äthanol gelöst, mit 100 mg Natriumborhydrid durch 1 stdg. Rühren bei Raumtemperatur reduziert. Überschüss. Reduktionsmittel wurde durch Zugabe von 1 ccm Aceton und anschließend 1 ccm 10-proz. Salzsäure zerstört, die Lösung dann mit Natriumcarbonat neutralisiert. Das so erhaltene einheitliche  $\Delta^{1.3.5(10)}$ -Östratriendiol-(2.17 $\beta$ ) (X) schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Aceton/Benzin und Äthanol bei 216° (Lit.<sup>11)</sup>: 218–221°).



UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) 218 (7200) und 282 m $\mu$  (2630); in  $n/10$  NaOH: 243 (8670) und 298.5 m $\mu$  (3560). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  2.97 und 3.18  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.64–11.74 (Doppelbande) und 12.36  $\mu$ .

2-Äthyl- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 $\beta$ ) (XII): 57 mg II*d* wurden mit 0.15 ccm Hydrazinhydrat und 150 mg KOH in 1.25 ccm Diäthylenglykol 1 Stde. auf 140°, 1 Stde. auf 170° und 4 Stdn. auf 200–240° erhitzt. Der beim Verdünnen mit Wasser und Ansäuern der Reaktionslösung ausfallende Niederschlag wurde an einer Säule von Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) chromatographiert. Chloroform eluierte 35 mg XII, nach Umlösen aus Cyclohexan Schmp. 144°.



UV-Spektrum in Äthanol:  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon$ ) (215) (10780), (265) (587), 269.5 (812) und 278 m $\mu$  (867). IR-Spektrum (fest in KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  3.02  $\mu$ ;  $\gamma$ -Schwingungsbanden bei 11.64 und 12.24  $\mu$ .