

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

107. Jahrg. Nr. 2

S. 363—738

## Charakterisierung der Hydrierungsprodukte von 8,9-Dehydroöstradiol-3-methyläther

*Georg-A. Hoyer\**, *Klaus Junghans* und *Gerhard Cleve*

Forschungslaboratorien der Schering A. G., Berlin und Bergkamen,  
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170—172

Eingegangen am 10. Oktober 1973

Bei der Hydrierung von 8,9-Dehydroöstradiol-3-methyläther erhält man Gemische, in denen in wechselnden Mengen neben Ausgangsmaterial 8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -, 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ - und 8 $\beta$ ,9 $\beta$ -Östradiol-3-methyläther sowie 17-Dihydroequilenin-3-methyläther enthalten sind. Durch kombinierte Anwendung von GC und NMR ist eine qualitative und quantitative Bestimmung der 5 Komponenten im Gemisch möglich. Die NMR- und Massen-Spektren der 3 isomeren Östradiol-3-methyläther werden vergleichend diskutiert.

### Characterisation of the Hydrogenation Products of 8,9-Dehydroestradiol 3-Methyl Ether

The hydrogenation of 8,9-dehydroestradiol 3-methyl ether yields mixtures containing starting material, 8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -, 8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -, 8 $\beta$ ,9 $\beta$ -estradiol 3-methyl ether, and 17-dihydroequilenin 3-methyl ether. A qualitative and quantitative analysis of the 5 components of the mixture is possible with g. l. c. and n. m. r. The n. m. r. and mass spectra of the 3 isomeric estradiol 3-methyl ethers are discussed.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die elektrochemische Hydrierung der 8,9-Doppelbindung in 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),8-tetraen-Derivaten<sup>1)</sup> stellten wir fest, daß sowohl die partielle Hydrierung von **1** mit Li in flüssigem NH<sub>3</sub> nach *Birch* zu **2**<sup>2,3)</sup>, als auch die katalytische Hydrierung von **1** zu **3**<sup>4)</sup> nicht vollkommen stereoselektiv verlaufen, sondern im Reaktionsprodukt wechselnde Mengen der Isomeren **2**, **3** und **4**, der Ausgangsverbindung **1** und des Equileninderivates **6** vorkommen kön-

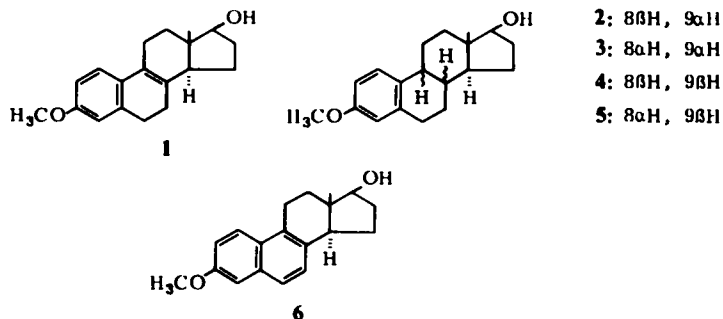
<sup>1)</sup> *K. Junghans*, bislang unveröffentlicht.

<sup>2)</sup> *W. S. Johnson, A. D. Kemp, R. Pappo, J. Ackerman* und *W. F. Johns*, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 6312 (1956).

<sup>3)</sup> *G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall* und *H. Smith*, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5072.

<sup>4)</sup> *C. Rufer, E. Schröder* und *H. Gibian*, *Liebigs Ann. Chem.* **705**, 211 (1967).

nen. Da die Bildung von Nebenprodukten bei diesen allgemein als stereoselektiv verlaufend angesehenen Hydrierungen nur selten erkannt wird<sup>3,5,6)</sup>, haben wir eine Methode zur Bestimmung der Komponenten im Reaktionsgemisch entwickelt, die isomeren Östradiol-3-methyläther rein isoliert und spektroskopisch charakterisiert.



Bei der partiellen Hydrierung von **1** muß neben dem Vorkommen von **1**, **2**, **3**, **4** und **6** im Reaktionsprodukt auch mit dem von **5** gerechnet werden. Gray<sup>7)</sup> und Johnson et al.<sup>8)</sup> zeigten jedoch, daß die Bildung von **5** bei Reduktion einer tetracyclischen Verbindung äußerst unwahrscheinlich ist, da der C-Ring in einer energiereichen Bootform vorliegen muß. In der 14 $\beta$ H-Reihe ist dagegen die Entstehung der 8 $\alpha$ H,9 $\beta$ H-Form möglich<sup>4)</sup>. Durch kombinierte Anwendung von GC und NMR ist eine quantitative Bestimmung von **1**, **2**, **3**, **4** und **6** möglich. Mit GC lassen sich **1**, **2** + **3**, **4** und **6** trennen; **2** und **3** besitzen unter allen angewandten Bedingungen immer gleiche Retentionszeiten. Mit NMR in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> lassen sich dagegen **1**, **2**, **3** + **4** und **6** anhand der Signallagen der 13-Methylgruppe (quantitative Auswertung nach Höhen) unterscheiden; bei **3** und **4** liegen die Signale der 13-Methylgruppe genau aufeinander. Durch Kombination beider Methoden erhält man die Gehalte von **1** aus GC und NMR durch Mittelung, von **2** aus NMR, von **3** aus **2** + **3** (GC) – **2** (NMR) und **3** + **4** (NMR) – **4** (GC) durch Mittelung, von **4** aus GC und von **6** aus GC und NMR durch Mittelung. Die Brauchbarkeit der Bestimmungsmethode wurde mit Testmischungen überprüft und bestätigt. In Tab. 1 sind die Ergebnisse für 4 repräsentative Hydrierungen enthalten, während Tab. 2 die NMR-Signallagen der 13-Methylgruppe in verschiedenen Lösungsmitteln zeigt.

Tab. 1. Gemischanalyse von 4 Hydrierungsprodukten von **1** in %

Bedingungen	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
Li/fl. NH <sub>3</sub> <sup>2,3)</sup>	3.2	87.5	4.5	3.0	1.5
H <sub>2</sub> /Pd/CaCO <sub>3</sub> <sup>4)</sup>	0	0	83.1	6.9	10.0
fl. NH <sub>3</sub> /NaCl/Fe-Kathode <sup>1)</sup>	4.1	89.7	4.0	2.2	0
Äthanol/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /Pd-Pt-Kathode <sup>1)</sup>	0	0	95.8	0	4.2

<sup>3)</sup> A. J. Birch und G. S. R. Subba Rao, Aust. J. Chem. **23**, 547 (1970).

<sup>4)</sup> K. K. Koschojew, S. N. Anantschenko und I. W. Torgow, Chim. prirodných Soedinenij **1965**, 180 [C. **1966**, 15656].

<sup>7)</sup> S. L. Gray, Dissertation, Stanford University 1964.

<sup>8)</sup> W. S. Johnson, S. G. Boots und E. R. Habicht jr., J. Org. Chem. **33**, 1754 (1968).

Tab. 2. Chemische Verschiebungen  $\delta$  der 13-Methylgruppe von 1, 2, 3, 4, 6 in ppm

Lösungsmittel	1	2	3	4	6
CDCl <sub>3</sub>	0.78	0.77	0.85	0.85	0.69
C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	0.99	0.95	1.05	1.04	0.88
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	0.78	0.71	0.81	0.81	0.66

Die reinen 3 isomeren Östradiol-3-methyläther 2, 3 und 4, wobei 4 durch präparative Gaschromatographie aus Hydrierungsgemischen isoliert wurde, unterscheiden sich voneinander deutlich in ihren NMR-Spektren und lassen sich so eindeutig charakterisieren. In Tab. 3 werden die Signallagen der relevanten Protonen angegeben.

Tab. 3. NMR-Daten von 2, 3 und 4 in CDCl<sub>3</sub> gegen TMS ( $\delta$  in ppm,  $J$  in Hz)

Verbindung	$\delta$ 1-H	$\delta$ 2-H	$\delta$ 4-H	$\delta$ 17-H	$\delta$ OCCH <sub>3</sub>	$\Delta\delta$ 1-, 4-H	$\delta$ 1-H <sup>a)</sup>	$\Delta\delta$ 1-, 4-H <sup>a)</sup>
2	7.17 d (9)	6.67 dd (9; 3)	6.60 m	3.71 t (8)	3.75 s	0.57	7.20 d (9)	0.60
3	7.02 d (9)	6.67 dd (9; 3)	6.60 m	3.62 t (8)	3.75 s	0.42	6.96 d (9)	0.38
4	7.22 d (9)	6.67 dd (9; 3)	6.59 m	3.49 t (8)	3.75 s	0.63	7.21 d (9)	0.61

<sup>a)</sup> Werte für entsprechende 6-Thiaöstron-3-methyläther von *Speckamp et al.*<sup>9)</sup>

Charakteristische Unterschiede zeigen neben der 13-Methylgruppe (s. Tab. 2) das 1-H und das 17-H. Von *Nagata et al.*<sup>10)</sup> und *Speckamp et al.*<sup>9)</sup> wird beschrieben, daß bei 2 und 4 entsprechenden Verbindungen das 1-H wegen der sterischen Wechselwirkung mit den Protonen an C-11 ( $r[\text{H}_1 - \text{H}_{11}] \sim 1.8 \text{ \AA}$ ) paramagnetisch gegenüber zu 3 ähnlichen Verbindungen ( $r[\text{H}_1 - \text{H}_{11}] \sim 2.7 \text{ \AA}$ ) verschoben ist. Das tritt klar bei den Differenzen zwischen den chemischen Verschiebungen von 1-H und 4-H hervor, da das 4-H nicht beeinflußt wird. In Tab. 3 sind die entsprechenden NMR-Werte für die isomeren 6-Thiaöstron-3-methyläther von *Speckamp et al.*<sup>9)</sup> mit eingeschlossen. Ein Vergleich mit den Daten für 2, 3 und 4 zeigt die gute Übereinstimmung.

Von *Wulfson et al.*<sup>11)</sup> werden die Massenspektren von 2, 3 und 4 beschrieben. Bei 4 wurde die Vermutung geäußert, daß die Ionen der Masse 284 und 225 eventuell durch H<sub>2</sub>-Eliminierung aus  $m/e$  286 und 227 entstehen könnten. Wir haben die Verbindungen 2, 3 und 4 auch massenspektrometrisch untersucht. Die Fragmente und relativen Intensitäten sind in Tab. 4 enthalten und sind denen der Verbindungen von *Wulfson et al.*<sup>11)</sup> gegenübergestellt. Bei 2 und 3 besteht weitgehende Übereinstimmung zwischen unseren Daten und denen von *Wulfson et al.*<sup>11)</sup>, während bei 4 Abweichungen besonders bei den Fragmenten  $m/e$  284 und 225 auftreten, die in unserem Massenspektrum fast nicht vorkommen. Die Verbindung 4 von *Wulfson et al.*<sup>11)</sup> muß daher noch mit einer Dehydrokomponente verunreinigt gewesen sein.

<sup>9)</sup> W. N. Speckamp, J. G. Westra und H. O. Huisman, *Tetrahedron* **26**, 2353 (1970).

<sup>10)</sup> N. Nagata, T. Terasawa und K. Tori, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 3746 (1964).

<sup>11)</sup> N. S. Wulfson, V. I. Zaretzkii, V. L. Sadovskaya, S. N. Ananchenko, V. M. Rzhizhnikov und I. V. Torgov, *Tetrahedron* **22**, 1885 (1966).

Durch Oxidation der 3 isomeren Östradiol-3-methyläther **2**, **3** und **4** in Aceton mit  $\text{CrO}_3$  in wäßriger Schwefelsäure nach Jones<sup>12,13)</sup> zu den entsprechenden Östron-3-methyläthern und Vergleich von deren IR-Spektren in  $\text{CHCl}_3$  mit denen von Johnson et al.<sup>14)</sup> wurden die Strukturen von **2**, **3** und **4** abgesichert.

Tab. 4. *m/e*-Werte und relative Intensitäten von **2**, **3** und **4**

<i>m/e</i>	<b>2</b>	<b>2<sup>11)</sup></b>	<b>3</b>	<b>3<sup>11)</sup></b>	<b>4</b>	<b>4<sup>11)</sup></b>
286	100	100	100	100	100	100
284	1.7	2.5	—	—	—	21
268	0.6	1.3	0.9	3.6	1.0	—
258	2.2	2.5	0.6	—	1.7	—
242	1.4	1.9	5.1	7.2	1.8	1.8
227	8.9	11	11	17	7.2	14
225	1.2	1.3	0.9	—	1.2	6.8
213	2.0	2.5	3.2	5.2	2.0	3.7
200	6.8	8.6	12	28	11	13
199	7.4	9.8	12	27	11	14
186	14	19	26	46	22	25
173	11	16	13	26	11	20
160	12	15	26	50	23	23
147	9.1	11	6.8	11	5.9	16
145	3.5	4.9	7.0	12	5.1	7.2
115	5.4	9.0	8.4	16	5.9	12
91	4.3	7.8	6.6	8.1	4.9	10

## Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden im Varian HA-100 mit Tetramethylsilan als internem Standard, die Massenspektren im Varian MAT CH4 bei 70 eV und die IR-Spektren im Perkin Elmer PE 621 aufgenommen. Die analytischen gaschromatographischen Bestimmungen wurden auf einem Hewlett-Packard hp 7620 A mit den Bedingungen 2 m 3% XE 60 auf Chromosorb G, 80–100 mesh, 220°C, 30 ml He/min, durchgeführt. Von einer frisch präparierten Säule wurden die Verbindungen in der Reihenfolge **4** (Retentionszeit 16.6 min), **2** + **3** (21.5 min), **1** (24.9 min) und **6** (36.9 min) eluiert. Zur präparativen gaschromatographischen Trennung wurde unter analogen Bedingungen auf einem Perkin Elmer F 21 gearbeitet. Es wurde nach Umkristallisation aus Petroläther (Sdp. 60–80°C) reiner  $8\beta,9\beta$ -Östradiol-3-methyläther (**4**) erhalten, Schmp. 112°C,  $[\alpha]_D^{25} = -52^\circ$  ( $c = 0.5$  in Chloroform).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (286.4) Ber. C 79.68 H 9.15 O 11.17 Gef. C 79.60 H 9.07 O 11.54

<sup>12)</sup> K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. **1946**, 39.

<sup>13)</sup> C. Djerassi, R. R. Engle und A. Bowers, J. Org. Chem. **21**, 1547 (1956).

<sup>14)</sup> W. S. Johnson, I. A. David, H. C. Dehm, R. J. Highet, E. W. Warnhoff, W. D. Wood und E. T. Jones, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 661 (1958).