

Wasser wurde mit Salzsäure und Äther geschüttelt. Das in Äther gelöste Produkt wurde mehrmals aus Aceton umkrystallisiert, wonach es im evakuierten Schmelzpunktröhrchen bei 291—292° (ohne Zersetzung) schmolz. Es liegt die Oxysäure vor.

| | | |
|--|--------------|----------|
| 3,332 mg Subst. gaben 9,59 mg CO ₂ und 3,25 mg H ₂ O | | |
| C ₃₀ H ₄₈ O ₃ | Ber. C 78,86 | H 10,53% |
| C ₃₀ H ₅₀ O ₃ | Ber. „ 78,52 | „ 10,99% |
| C ₂₈ H ₄₈ O ₃ | Ber. „ 78,30 | „ 10,89% |
| | Gef. „ 78,49 | „ 10,92% |

Oxydation von Lupeol-benzoat mit Chromtrioxyd.

Der Versuch wurde genau nach der eben beschriebenen Vorschrift ausgeführt. Aus 1 g Benzoat erhielt man 0,8 g des Gemisches der Oxydationsprodukte und daraus 0,2 g krystallisierte Säuren, die aus Alkohol-Äther umkrystallisiert wurden. Der Schmelzpunkt im Hochvakuumröhrchen liegt bei 328—329°.

| | | |
|---|---------------------|---------------|
| 3,730; 3,684 mg Subst. gaben 10,826; 10,681 mg CO ₂ und 3,179; 3,094 mg H ₂ O | | |
| C ₃₇ H ₅₂ O ₄ | Ber. C 79,23 | H 9,35% |
| C ₃₇ H ₅₄ O ₄ | Ber. „ 78,96 | „ 9,67% |
| C ₃₆ H ₅₂ O ₄ | Ber. „ 78,77 | „ 9,55% |
| | Gef. „ 79,15; 79,06 | „ 9,54; 9,40% |

Der mit Diazomethan bereitete *Methylester* dieser Säure schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 273°.

| | | |
|--|--------------|---------|
| 1,850 mg Subst. gaben 5,34 mg CO ₂ und 1,58 mg H ₂ O | | |
| C ₃₈ H ₅₆ O ₄ | Ber. C 79,11 | H 9,80% |
| C ₃₇ H ₅₄ O ₄ | Ber. „ 78,96 | „ 9,67% |
| | Gef. „ 78,71 | „ 9,56% |

Die Mikroanalysen sind in unserer mikrochemischen Abteilung (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furler) ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der E. T. H., Zürich.

158. Über Steroide und Sexualhormone

(45. Mitteilung)¹⁾.

Hydrierung des Equilenins zu nichtphenolischen Produkten

von L. Ruzicka, Paul Müller und E. Mörgeli.

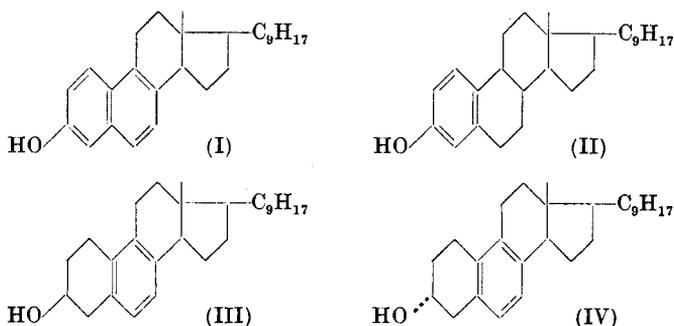
(2. IX. 38.)

Nach der gelungenen Herstellung von männlichen Sexualhormonen durch Abbau der Seitenkette bei acetylierten Sterinderivaten²⁾ hatten wir uns die Frage vorgelegt, ob sich auf einem analogen Wege nicht auch oestrogene Verbindungen, insbesondere

¹⁾ 44. Mitteilung Helv. **21**, 866 (1938).

²⁾ Helv. **17**, 1389, 1935 (1934), vgl. besonders 1402.

Oestron, gewinnen liessen, und schon vor über 3 Jahren haben wir Vorversuche in dieser Richtung unternommen. Als Ausgangsmaterial kam in erster Linie Tetrahydro-neo-ergosterin¹⁾ (I) in Frage, das sich aus Ergosterin bereiten lässt. Der weitere Erfolg war davon abhängig, ob bei der Hydrierung von I Ring B oder A zuerst angegriffen wird, unter Entstehung des gewünschten phenolischen (II) oder der für unsere Zwecke unbrauchbaren Produkte III bzw. IV (Neo-ergosterin bzw. epi-Neo-ergosterin). Da schon die Ausbeuten an Tetrahydro-neo-ergosterin aus Ergosterin recht mässige sind, und da ferner die Ausbeute an Oestron bei der Oxydation des Acetats von II vermutlich auch nur wenige Prozente betragen dürfte, so wäre die Durchführbarkeit der ganzen Operation ohne allzu grosse Materialopfer nur dann gewährleistet gewesen, falls II als Hauptprodukt der Hydrierung von I entstehen würde.

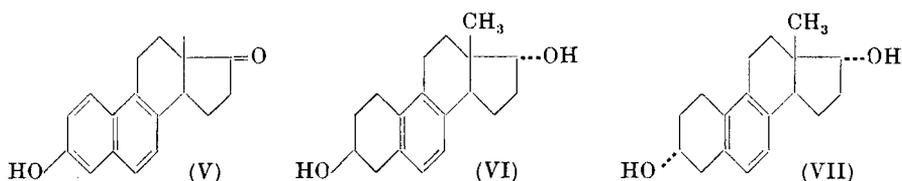


Bamberger und Kitschelt²⁾ erhielten bei der Reduktion von β -Naphthol mit Natrium und Amylalkohol nur eine geringe Ausbeute an *ar*-Tetrahydro- β -naphthol; in der Hauptsache trat Hydrierung des phenolischen Ringes ein. Über die Hydrierung substituierter Naphtole besitzt man keine umfassenden Kenntnisse. Da wir durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. A. Girard in Besitz von Equilenin (V) gekommen sind, so untersuchten wir die Hydrierung dieses Hormons als Vergleichssubstanz.

Mit Natrium und Amylalkohol in der Siedehitze erhielten wir aus Equilenin in ungefähr 80-proz. Ausbeute ein Gemisch von in Alkalihydroxyd unlöslichen Reduktionsprodukten. Daraus liess sich als Hauptbestandteil ein bei 181° schmelzender Körper $C_{13}H_{24}O_2$, also ein Hexahydro-equilenin, isolieren. Da diese Verbindung in Alkali unlöslich ist, und mit Diazobenzolsulfosäure keine Farbreaktion gibt — im Gegensatz zu Oestron und Equilenin, die dabei orangefarbene Kupplungsprodukte liefern — so kam für dieselbe nur Formel VI oder VII in Betracht. In diesen Formeln ist in Analogie

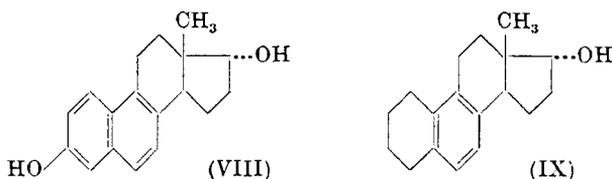
¹⁾ Honigmann, A. 511, 292 (1934).

²⁾ B. 23, 885 (1890).



mit dem Verlauf der Reduktion bei 17-Ketoderivaten der Steoridreihe¹⁾ für das Hydroxyl in 17 trans-Stellung zum benachbarten Methyl angenommen. Für das Hydroxyl in 3 kam normale (in VI) oder epi-Stellung (in VII) in Betracht. Da nach *Windaus* und *Deppe*²⁾ bei der Reduktion von Tetradehydro-neo-ergosterin mit Natrium und Amylalkohol ein mit Neo-ergosterin epimerer Alkohol (IV) entsteht, so wird unserem Hexahydro-equilenin Formel VII zuzuerteilen sein.

Da also bei dieser Hydrierung das Gemisch phenolischer Produkte nur höchstens 20% betrug, gingen wir zur Untersuchung der katalytischen Hydrierung des Equilenins über. Es wurde in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Platinoxid und etwas Salzsäure gearbeitet³⁾. Im experimentellen Teil werden zwei der ausgeführten Versuche genauer beschrieben: einer wurde nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff abgebrochen und der andere bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme (ungefähr 4½ Mol) durchgeführt. In beiden Fällen war fast das gesamte Hydrierungsprodukt in Alkali unlöslich, also konnten Oestron oder Oestradiol nur höchstens in Spuren entstanden sein. Isoliert wurden im ersten Falle das α -Dihydro-equilenin (VIII) und 17-Oxy-oestratrien-(5, 7, 9) (IX) in je ⅓ der theoretischen Ausbeute. Im zweiten Falle wurde neben der Verbindung IX ein neues Hexahydro-equilenin vom Smp. 166,5° erhalten, dem man die Formel VI zuerkennen wird.



Das α -Dihydro-equilenin wurde schon von *Marker, Kamm, Oakwood* und *Tendick*⁴⁾ durch Reduktion des Equilenins mit Aluminium-isopropylat und Isopropylalkohol bereitet. Das 17-Oxy-oestratrien-(5, 7, 9) ist inzwischen von den gleichen Autoren⁴⁾ bei der Reduktion von Equilenin mit Platinoxid in alkoholischer Lösung

¹⁾ *Ruzicka* und *Goldberg*, *Helv.* **19**, 101 (1936); sowie spätere Arbeiten aus unserem und anderen Laboratorien.

²⁾ *B.* **70**, 76 (1937).

³⁾ Das gleiche Verfahren hat *W. Dirscherl*, *Z. physiol. Ch.* **239**, 53 (1936), für die Hydrierung von Oestron angewendet.

⁴⁾ *Am. Soc.* **59**, 768 (1937).

(ohne Zusatz von Salzsäure) als alleiniges charakterisiertes Produkt in 70-proz. Ausbeute erhalten worden.

Auch das zweite Hexahydro-equilenin gibt mit Diazobenzol-sulfosäure keine Farbenreaktion. Zur Unterscheidung möchten wir das bei 181° schmelzende Isomere als 3-epi-Hexahydro-equilenin bezeichnen in Anlehnung an die Unterscheidung zwischen Neo-ergosterin (Smp. 151°) und epi-Neo-ergosterin (Smp. 177°). In beiden Fällen zeigen also die epi-Derivate den höheren Schmelzpunkt¹⁾.

Die hier beschriebenen Resultate hielten uns davon ab, die eingangs geschilderte Arbeitsrichtung zur künstlichen Bereitung von Oestron weiter zu verfolgen. Gleichzeitig wurden diese Probleme in anderen Laboratorien verfolgt. *Marker, Kamm, Oakwood* und *Laucius*²⁾ gaben in einer kurzen vorläufigen Notiz bekannt, dass ihnen die Reduktion von Tetradehydro-neo-ergosterin (I) zur Verbindung II gelungen ist; beim Acetat desselben konnte dann durch Oxydation mit Chromtrioxyd die Seitenkette aboxydiert werden unter Entstehung von Oestron. Im Widerspruche mit diesen Angaben stehen die Befunde von *Windaus* und *Deppe*³⁾, die bei der Reduktion von Tetradehydro-neo-ergosterin mit Natrium und Amylalkohol keine phenolischen, sondern nur neutrale Produkte erhielten, woraus wie schon oben erwähnt worden ist, das epi-Neo-ergosterin (IV) isoliert wurde. Demgegenüber hält *Marker*⁴⁾ die Richtigkeit seiner Oestron-Synthese aufrecht, ohne allerdings Einzelheiten über die genauen Arbeitsvorschriften bekannt zu geben. Wir möchten nur bemerken, dass nach unseren Erfahrungen die Ausbeuten an den einzelnen Reduktionsprodukten des Equilenins sehr von gewissen Einzelheiten des Arbeitsverfahrens, wie z. B. Dauer der Einwirkung von Natrium und Amylalkohol, abhängen.

Eine indirekte Stütze für die Richtigkeit der *Marker*'schen Oestron-Synthese bilden seine Mitteilungen aus allerletzter Zeit über die phenolischen Hydrierungsprodukte der beiden α - und β -Dihydro-equilenine, die bei der Einwirkung von Natrium und siedenden Amylalkohol erhalten werden. Auch *Marker* erwähnt, in Übereinstimmung mit unseren obigen Angaben für Equilenin, dass dabei nur geringe Mengen phenolischer Hydrierungsprodukte entstehen, aus denen er α - bzw. β -Oestradiol isolierte, während die Hauptmenge aus neutralen Produkten bestand, die von *Marker* bisher noch nicht untersucht worden sind.

Es seien hier noch die Resultate der physiologischen Untersuchung der beiden Hexahydro-equilenine mitgeteilt, die wir Herrn Dr.

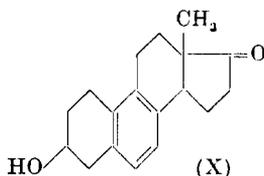
¹⁾ *Marker*, Am. Soc. **60**, 1898 (1938), macht darauf aufmerksam, dass keine allgemein gültigen Beziehungen bestehen zwischen den Unterschieden im Schmelzpunkt bei normalen und epi-Derivaten in Stellung 3.

²⁾ Am. Soc. **58**, 1502 (1936).

³⁾ B. **70**, 76 (1937).

⁴⁾ Am. Soc. **60**, 1897 (1938).

Tschopp, Biolog. Laboratorium der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel, verdanken. Das Isomere vom Smp. 181°, also das mit der „physiologisch günstigen“ epi-Stellung des Hydroxyls in 3, zeigt mit täglichen Dosen von 2 mg im 6-Tage-Test kein Kammwachstum bei Kapaunen. Im *Allen-Doisy*-Test liegt die Ratten-Einheit des gleichen Produktes zwischen 120—150 γ , und diejenige des Isomeren vom Smp. 166,5° bei ungefähr 250 γ . Die Dauer der Brunst mit diesen Mengen beträgt ungefähr 1 Tag. Diese Resultate stehen im Widerspruche zu den Angaben von *Remesow*¹⁾, wonach die von ihm durch Abbau von Neo-ergosterin erhaltene Verbindung (X) (von *Remesow* als Folliculosteron bezeichnet) äusserst stark oestrogen wirksam sein soll.



Der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel danken wir bestens für die Unterstützung dieser Arbeit durch finanzielle Mittel und Herrn Dr. A. Girard in Paris für die freundliche Überlassung des nötigen Equilenins.

Experimenteller Teil²⁾.

Reduktion von Equilenin mit Natrium und Amylalkohol.

260 mg reines Equilenin wurden in 20 cm³ absolutem Amylalkohol gelöst und in der Siedehitze (Ölbadtemperatur 160°) innert zwei Stunden mit 5 g Natrium in kleinen Anteilen und weiteren 50 cm³ Amylalkohol versetzt. Nach Beendigung der Reduktion wurde der Amylalkohol mit Wasserdampf abgetrieben und die entstandenen neutralen Reduktionsprodukte durch dreimaliges Ausziehen der alkalischen Lösung mit je 50 cm³ Äther gewonnen. Die mit Wasser gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 200 mg eines Gemisches, aus welchem durch Ausfrieren aus einer Äther-Hexan-Lösung ein Rohkrystallisat gewonnen wurde. Die mit kaltem Äther gewaschenen Krystalle (160 mg) schmolzen unscharf bei 168—170° (Beginn der Sinterung bei 100°) und konnten durch weiteres Umlösen aus Essigester-Hexan und Sublimation im Hochvakuum (0,02 mm/170°) gereinigt werden. Man erhielt schliesslich ein bei 181° scharf schmelzendes Präparat in einer Ausbeute von etwa 70 mg. Es wurden drei aus verschiedenen Versuchen stammende Präparate analysiert.

¹⁾ R. 55, 791 (1936).

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

4,611; 3,561; 4,139 mg Subst. gaben 13,39; 10,36; 12,06 mg CO₂ und 3,70; 2,86; 3,358 mg H₂O
 $C_{18}H_{24}O_2$ Ber. C 79,32 H 8,88%
 Gef. „ 79,17; 79,35; 79,45 „ 8,95; 8,99; 9,07%

Es zeigte sich bei der mehrmaligen Wiederholung des beschriebenen Reduktionsversuches, dass die angegebene Ausbeute an Hexahydro-equilenin nicht immer zu erzielen war. Insbesondere erwies sich die Anwendung grösserer Ansätze als unzweckmässig, weil dann ein grösserer Teil der Substanz verharzte und es oft überhaupt nicht möglich war, das Hexahydro-equilenin vom Smp. 181° zu erhalten.

Das gleiche Hexahydro-equilenin konnte auch bei der Reduktion mit Natrium und absolutem Äthylalkohol erhalten werden.

Katalytische Hydrierung von Equilenin.

Versuch 1. 100 mg Platinoxid wurden in Äthylalkohol vorreduziert. Dann fügte man 200 mg Equilenin, gelöst in 20 cm³ 95-proz. Äthylalkohol, und 0,15 cm³ konz. Salzsäure hinzu und schüttelte bis zur Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff. Die Lösung wurde filtriert, mit Wasser verdünnt und der Alkohol im Vakuum verdampft. Das ausfallende Reduktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Bicarbonatlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (200 mg) wurde aus Essigester-Hexan umkrystallisiert, wobei als am schwersten lösliche Fraktion 70 mg α -Dihydro-equilenin vom Smp. 248° erhalten wurden¹⁾. Das daraus in üblicher Weise mit Acetanhydrid in Pyridin bereitete Diacetat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Hexan bei 126°¹⁾.

$C_{22}H_{24}O_4$ Ber. C 75,0 H 6,8%
 Gef. „ 75,2 „ 7,0%

Das Gemisch der neben dem α -Dihydro-equilenin entstandenen Reduktionsprodukte wurde durch Eindampfen der Mutterlaugen gewonnen und durch Ausziehen mit Benzin (Sdp. 70—80°) in einen löslichen und unlöslichen Teil getrennt. Aus dem gelösten Anteil konnten durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Hexan-Essigester 70 mg 17-Oxy-oestratrien-(5,7,9) (Smp. 145°, nicht ganz rein) gewonnen werden²⁾. Das daraus mit Acetanhydrid in Pyridin hergestellte Acetat schmolz in Übereinstimmung mit den Angaben von *Marker* und Mitarbeitern nach dem Umkrystallisieren aus Hexan bei 104°²⁾.

4,058 mg Subst. gaben 12,00 mg CO₂ und 3,23 mg H₂O
 $C_{20}H_{26}O_2$ Ber. C 80,49 H 8,78%
 Gef. „ 80,64 „ 8,91%

Versuch 2. 800 mg Equilenin wurden in 110 cm³ 95-proz. Äthylalkohol unter Zusatz von 400 mg vorreduziertem Platinoxid³⁾

¹⁾ Vgl. *R. E. Marker*, Am. Soc. **60**, 1897 (1938).

²⁾ *R. E. Marker*, *O. Kamm*, *T. S. Oakwood* und *F. H. Tendick*, Am. Soc. **59**, 768 (1937).

³⁾ Anderes Präparat als in Versuch 1.

und 0,6 cm³ konz. Salzsäure mit Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung verlief rascher als im ersten Versuch. Nach 20 Stunden war eine 4,4 Molen entsprechende Wasserstoffmenge aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert, mit Wasser verdünnt und nach Verdampfen des Alkohols im Vakuum das Reduktionsprodukt in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde zur Entfernung von phenolischen Anteilen mehrmals mit Natriumhydroxyd-Lösung ausgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (780 mg) wurde aus Essigester-Benzin umkrystallisiert, wobei man als schwerstlösliche Fraktion 210 mg Substanz vom Smp. 160 bis 163° erhielt. Diese wurde noch zweimal aus Essigester umkrystallisiert, wonach sie scharf bei 166,5° schmolz.

3,579 mg Subst. gaben 10,38 mg CO₂ und 2,79 mg H₂O
 $C_{18}H_{24}O_2$ Ber. C 79,32 H 8,88%
 Gef. „ 79,09 „ 8,72%

Es liegt ein isomeres Hexahydro-equilenin vor. Im Gemisch mit dem bei 181° schmelzenden Diol tritt eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

Das durch katalytische Hydrierung erhaltene Hexahydro-equilenin wurde mit Acetanhydrid in Pyridin durch Stehenlassen bei Zimmertemperatur verestert. Nach dem Verdampfen des Pyridins und Acetanhydrids im Vakuum wurde das zurückbleibende Diacetat mehrmals aus Hexan umkrystallisiert, wonach es scharf bei 115° schmolz.

3,940 mg Subst. gaben 10,73 mg CO₂ und 2,79 mg H₂O
 $C_{22}H_{28}O_4$ Ber. C 74,13 H 7,92%
 Gef. „ 74,27 „ 7,92%

Neben dem Hexahydro-equilenin konnte durch systematisches Aufarbeiten der Mutterlaugen das schon im Versuch 1 beschriebene 17-Oxy-oestratrien-(5,7,9) gewonnen werden. Es schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Essigester den Literaturangaben entsprechend bei 148°.

Die Mikroanalysen wurden in unserer mikrochemischen Abteilung (Leitung Priv.-Doz. Dr. *M. Furler*) ausgeführt.

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