

159. Über Steroide und Sexualhormone.

(80. Mitteilung ¹⁾).

Zur Konstitution von D-Homo-oestron

von M. W. Goldberg und S. Studer.

(1. XI. 42.)

Wir haben vor einiger Zeit aus Oestron durch Erweiterung des Ringes D ein D-Homo-oestron hergestellt, dem wir die Konstitution I zuwiesen²⁾. Dabei konnten wir uns auf die Ergebnisse der Untersuchung des D-Homo-3-trans-oxy-androsterons (II) stützen, das durch eine analoge Umwandlung aus trans-Dehydro-androsteron erhalten worden war³⁾. Durch die Überführung des Oxy-ketons II in 1-Methylchrysen ist sowohl die Lage der Ketogruppe, als auch die Anzahl der Ringglieder des D-Ringes in den von uns hergestellten Ketonen der D-Homo-Reihe bewiesen. Unsicher blieb dagegen die Konfiguration am Kohlenstoffatom 13, da bei der durchgeführten Ringerweiterung ein Eingriff unmittelbar an diesem Asymmetriezentrum erfolgt. Es wurde allerdings schon früher, sowohl auf Grund des wahrscheinlichsten Reaktionsablaufes³⁾, als auch infolge der starken physiologischen Wirksamkeit der neuen Verbindungen⁴⁾, die Vermutung ausgesprochen, dass den 17a-Keto-D-homo-Derivaten in bezug auf die Ringe C und D wohl die gleiche sterische Anordnung zukomme, wie den natürlichen Steroiden. Diese Annahme konnte nun neuerdings auf einem von uns kürzlich angedeuteten Wege⁵⁾ für das D-Homo-oestron bewiesen werden.

Behandelt man die schon früher⁵⁾ beschriebene Oxymethylen-Verbindung des D-Homo-oestron-3-methyläthers (III) mit Chromsäure in Eisessig längere Zeit bei Zimmertemperatur, so erhält man unter Verlust eines Kohlenstoffatoms eine Methoxy-dicarbonsäure (IV) der Formel $C_{20}H_{26}O_5$. Die so bereitete Säure schmilzt bei 256—258° und zeigt in Dioxan eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = +76^\circ$. Der aus der Säure mit Diazomethan erhaltliche Dimethylester hatte einen Schmelzpunkt von 83,5—84° und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = +73^\circ$ (in Dioxan).

Die von uns gefundenen Schmelzpunkte für die Methoxy-dicarbonsäure (IV) und ihren Dimethylester stehen in guter Übereinstim-

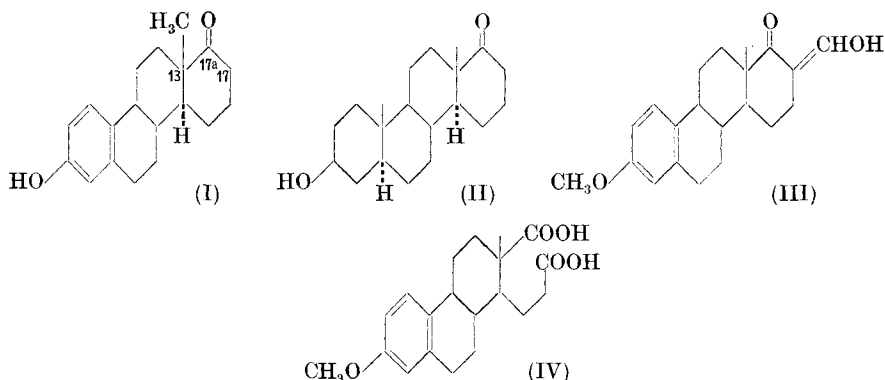
¹⁾ 79. Mitt. Helv. **25**, 1306 (1942).

²⁾ M. W. Goldberg und S. Studer, Helv. **24**, 478 (1941).

³⁾ M. W. Goldberg und R. Monnier, Helv. **23**, 376 (1940).

⁴⁾ Helv. **23**, 840 (1940); **24**, 478, 295 E (1941).

⁵⁾ Helv. **24**, 295 E (1941).



mung mit den für die „O-Methyl-homo-oestrinsäure“ und ihren Dimethylester in der Literatur¹⁾ verzeichneten Angaben. Für einen eingehenderen Vergleich haben wir die letztere Säure nach den Angaben von *Bardhan* (l. c.) aus der Oxymethylen-Verbindung des Oestron-methyläthers durch Umsetzung mit Hydroxylamin und Alkali hergestellt. Erwartungsgemäss gab sie bei der Mischprobe mit unserer Methoxy-dicarbonsäure aus D-Homo-oestron keine Erniedrigung des Schmelzpunktes; ebenso verhielten sich die beiden Dimethylester. Auch die erstmals in dieser Arbeit bestimmten spezifischen Drehungen der beiden Säuren und ihrer Ester stimmen innerhalb der Fehlergrenzen überein, so dass an der Identität der beiden Verbindungen nicht gezweifelt werden kann. Aus den Untersuchungen von *Bardhan* (l. c.) sowie von *Litvan* und *Robinson* (l. c.) weiss man, dass die „Homo-oestrinsäure“ an den Kohlenstoffatomen 13 und 14 konfigurativ dem Oestron entspricht. Es ist somit der Beweis erbracht, dass die räumliche Anordnung der Ringe C und D im D-Homo-oestron dieselbe ist wie im Oestron. Aus Analogiegründen darf man wohl annehmen, dass die von *Goldberg* und *Monnier* (l. c.) hergestellten ringhomologen Ketone der Androstan-Reihe die sterische Anordnung des Androstan-Skelettes besitzen.

Der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel und der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

Herstellung der Methoxy-dicarbonsäure $C_{20}H_{26}O_5$ (IV) aus D-Homo-oestron.

Eine Lösung von 450 mg 17-Oxymethylen-D-homo-oestron-3-methyläther³⁾ in 20 cm³ Eisessig wurde bei Raumtemperatur allmählich mit einer 1-proz. Eisessiglösung von 550 mg Chromtrioxyd ver-

¹⁾ *J. C. Bardhan*, Soc. **1936**, 1848; *F. Litvan* und *R. Robinson*, Soc. **1938**, 1997.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhrechen bestimmt.

³⁾ *Helv.* **24**, 301 E (1941).

setzt und 24 Stunden stehen gelassen. Dann zerstörte man den geringen Überschuss an Chromsäure durch Zufügen von wenig Methanol und dampfte das Reaktionsgemisch im Vakuum bei 40° auf wenige Kubikzentimeter ein. Nach dem Verdünnen mit viel Wasser nahm man das Reaktionsprodukt in Äther auf, entzog der ätherischen Lösung die sauren Anteile mit 2-n. Sodalösung, säuerte an und zog die Dicarbonsäure mit Äther aus. Die Ätherlösung wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der ölige Rückstand (297 mg) konnte mit Methanol zum grössten Teil zur Krystallisation gebracht werden. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser erhält man die reine Säure in kleinen Prismen vom Smp. 256—258°. Die Mischprobe mit dem Homo-oestrinsäure-methyläther aus Oestron zeigte keine Schmelzpunktsenkung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 16 Stunden bei 50° getrocknet.

3,746 mg Subst. gaben 9,542 mg CO₂ und 2,542 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₆ O ₅	Ber. C 69,34	H 7,56%
	Gef. „ 69,51	„ 7,59%

$[\alpha]_D = +76^\circ (\pm 4^\circ)$; (c = 0,67 in Dioxan)

Dimethylester. 40 mg Homo-oestrinsäure-3-methyläther, gelöst in Äther, wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung 15 Minuten stehen gelassen. Nach dem Verdampfen des Äthers verbleibt ein öliger Rückstand, der in wenig Alkohol gelöst und durch eine Säule aus 1 g aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert wurde; der Dimethylester liess sich mit 40 cm³ Äther eluieren. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser schmolz er bei 83,5—84°. Die Mischprobe mit dem Dimethylester der Methoxy-dicarbonsäure aus Oestron schmolz genau gleich. Zur Analyse wurde 14 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 9,807 mg CO₂ und 2,714 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₀ O ₅	Ber. C 70,56	H 8,08%
	Gef. „ 70,43	„ 7,99%

$[\alpha]_D = +73^\circ (\pm 5^\circ)$; (c = 0,26 in Dioxan).

Herstellung der Vergleichsprodukte aus Oestron.

Oestron-methyläther¹⁾. Smp. 170—171°.

$[\alpha]_D = +159,8^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 1,227 in Dioxan)

3,720 mg Subst. gaben 10,952 mg CO₂ und 2,870 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₄ O ₂	Ber. C 80,24	H 8,51%
	Gef. „ 80,34	„ 8,63%

16-Oxymethylen-oestron-methyläther²⁾. Smp. 165 bis 166°:

3,730 mg Subst. gaben 10,49 mg CO₂ und 2,57 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₄ O ₃	Ber. C 76,89	H 7,74%
	Gef. „ 76,75	„ 7,71%

¹⁾ Z. physiol. Ch. **208**, 167 (1932).

²⁾ Soc. **1936**, 1848.

Homo-oestrinsäure-3-methyläther¹⁾. Smp. 255—257°:

$[\alpha]_D = +80,5^0 (\pm 3^0)$; ($c = 0,87$ in Dioxan)
 3,752 mg Subst. gaben 9,555 mg CO₂ und 2,524 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₆ O ₅	Ber. C 69,34	H 7,56%
	Gef. „ 69,50	„ 7,53%

O-Methyl-homo-oestrinsäure-dimethylester¹⁾. Smp. 83,5 bis 84°:

$[\alpha]_D = +74^0 (\pm 2^0)$; ($c = 1,23$ in Dioxan)
 3,697 mg Subst. gaben 9,564 mg CO₂ und 2,700 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₀ O ₅	Ber. C 70,56	H 8,08%
	Gef. „ 70,60	„ 8,17%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den Herren *Hs. Gubser* und *W. Manser* ausgeführt.

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

160. Über Steroide und Sexualhormone.

(81. Mitteilung ²⁾).

D-bis-Homo-oestron

von **M. W. Goldberg** und **S. Studer**.

(1. XI. 42.)

In früheren Arbeiten³⁾ wurde gezeigt, wie man von 17-Keto-steroiden durch Erweiterung des fünfgliedrigen D-Ringes zu einem Sechsring zu Verbindungen der Dimethyl-perhydro-chrysen-Reihe gelangen kann. Nach der von uns verwendeten Methode wurden die Cyanhydrine von 17-Keto-steroiden durch katalytische Hydrierung in primär-tertiäre Aminoalkohole übergeführt, die sich mit salpetriger Säure zu 17a-Keto-D-homo-steroiden umsetzen.

Verschiedene der so gewonnenen Homo-Derivate besitzen sowohl qualitativ als quantitativ eine ähnliche physiologische Wirkung⁴⁾ wie die entsprechenden Verbindungen der natürlichen Steroid-Reihe. Es schien uns in diesem Zusammenhang von Interesse, durch zweimalige Erweiterung des D-Ringes Verbindungen der D-bis-Homo-Reihe herzustellen und physiologisch zu prüfen. Wir haben diesen Übergang am Beispiel des Oestrone durchgeföhrt und sind so zu einem D-bis-Homo-oestron (Ia) gelangt, einer Verbindung, die an Stelle des Fünfringes im Oestron einen Siebenring besitzt.

¹⁾ Soc. 1936, 1848. ²⁾ 80. Mitt. Helv. 25, 1553 (1942).

³⁾ M. W. Goldberg und R. Monnier, Helv. 23, 376 (1940); M. W. Goldberg und S. Studer, Helv. 24, 478 (1941).

⁴⁾ Helv. 23, 840 (1940); 24, 478, 295 E (1941).