

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).

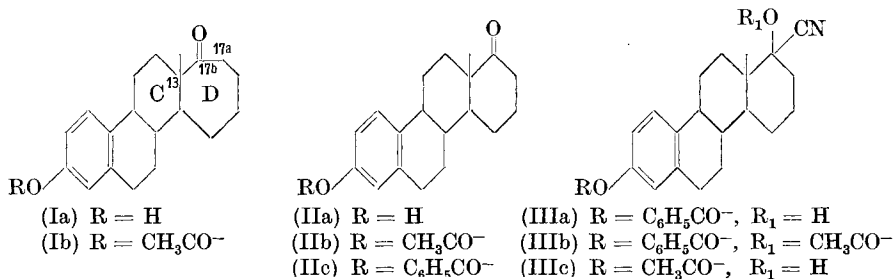
³⁾ M. W. Goldberg und R. Monnier, Helv. 23, 376 (1940); M. W. Goldberg und S. Studer, Helv. 24, 478 (1941).

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

Als Ausgangsmaterial konnten wir das bereits von uns beschriebene¹⁾ D-Homo-oestron (IIa) benutzen. Bei der Herstellung dieses Körpers hatte sich früher gezeigt, dass stets eine teilweise Verseifung der 3-Acetylgruppe eintritt. Wir verwendeten deshalb zur Darstellung von D-bis-Homo-oestron an Stelle des Acetats IIb zunächst das stabilere D-Homo-oestron-benzoat (IIc) vom Smp. 161—162° (u. Zers.). Wie erwartet, erhielten wir daraus in guter Ausbeute ein bei 182—184° unter Zersetzung schmelzendes D-Homo-oestron-cyanhydrin-3-monobenzoat (IIIa), das durch Acetylierung mit Acetanhydrid-Pyridin als beständiges D-Homo-oestron-cyanhydrin-3-benzoat-17a-acetat (IIIb) vom Smp. 220—221° charakterisiert wurde. Es ist uns später gelungen, auch aus D-Homo-oestron-3-acetat (IIb) in befriedigender Ausbeute das 3-Acetoxy-D-homo-oestron-cyanhydrin (IIIc) vom Smp. 199—200° und der spezifischen Drehung von $[\alpha]_D = +38,1^{\circ}$ (in Dioxan) herzustellen. Die Bildung epimerer Cyanhydrine konnte weder beim Acetat noch beim Benzoat des D-Homo-oestrone beobachtet werden.

Die katalytische Hydrierung des 3-Acetoxy-oestron-cyanhydrins verläuft mit Platinoxid als Katalysator in Eisessig rasch und im gewünschten Sinne. Auf eine Isolierung des 17a-Oxy-amins verzichteten wir in Anbetracht der bei der Darstellung von D-Homo-oestron gesammelten Erfahrungen. Das Hydrierungsgemisch wurde vielmehr nach Abtrennung des Katalysators direkt mit überschüssiger wässriger Natriumnitritlösung umgesetzt. Durch chromatographische Reinigung an aktiviertem Aluminiumoxyd und Umkrystallisieren der Eluate aus Essigester-Hexan liess sich so das Acetat des D-bis-Homo-oestrone (Ib) in sehr guter Ausbeute gewinnen; es schmilzt bei 149—151° und besitzt in Dioxan eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = -37,1^{\circ}$.

Das freie D-bis-Homo-oestron (Ia) wurde aus dem Acetat durch Verseifung mit methanolischer Kalilauge erhalten. Sein Schmelzpunkt liegt nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 290—292°; die spezifische Drehung beträgt in Dioxan $[\alpha]_D = -34,8^{\circ}$. Das auf übliche Weise bereitete Oxim des D-bis-Homo-oestrone schmilzt bei 174—176°.



¹⁾ Helv. 24, 478 (1941).

Nach der vorangehenden Mitteilung liegt es nahe, auch für das D-bis-Homo-oestron (Ia) die Keto-Gruppe dem Kohlenstoffatom 13 benachbart, und für die gegenseitige Lage der Ringe C und D trans-Verknüpfung, wie im Oestron, anzunehmen. Wir möchten jedoch ausdrücklich betonen, dass für die Lage der Keto-Gruppe eventuell auch die Stellung 17a in Betracht zu ziehen wäre. Die im Formelschema angegebene Konstitution des D-bis-Homo-oestron (Ia) ist somit in bezug auf den siebengliedrigen D-Ring noch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Es ist bemerkenswert, dass bei der Umwandlung von D-Homo-oestron in D-bis-Homo-oestron erneut eine Links-Verschiebung der optischen Drehung eintritt. Der zahlenmässige Wert derselben von $-62,3^{\circ}$ beträgt aber nur noch die Hälfte der bei der Erweiterung des Fünf- zum Sechs-Ring beobachteten Drehungsänderung¹⁾.

Nach dem Nomenklaturvorschlag von *Ruzicka* und *Meldahl*²⁾ ist das D-bis-Homo-oestron (Ia) als ein $\Delta^{1,3,5}$ -3-Oxy-D-bis-homooestratrien-on-(17b) zu bezeichnen.

Die Ergebnisse der physiologischen Prüfung von D-bis-Homo-oestron werden später mitgeteilt.

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

Experimenteller Teil³⁾.

D-Homo-oestron-benzoat.

520 mg D-Homo-oestron werden in 100 cm³ 7-proz. Kalilauge und 1 cm³ Pyridin heiss gelöst. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 1,5 g Benzoylchlorid und schüttelt erst 10 Minuten bei Raumtemperatur und dann noch 5 Minuten bei ca. 60°. Das ausgeschiedene D-Homo-oestron-benzoat wird in Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol krystallisiert das Produkt in langen, in Büscheln angeordneten Nadeln vom Smp. 161—162°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 20 Stunden bei 80° getrocknet.

3,680 mg Subst. gaben 10,85 mg CO₂ und 2,38 mg H₂O

C₂₆H₂₈O₃ Ber. C 80,38 H 7,27%

Gef. „ 80,46 „ 7,24%

$[\alpha]_D = +23,2^{\circ}$ ($\pm 2^{\circ}$); (c = 1,29 in Dioxan)

D-Homo-oestron-cyanhydrin-3-benzoat.

1125 mg D-Homo-oestron-benzoat werden in 50 cm³ Alkohol und 20 cm³ Eisessig gelöst. Die Lösung schüttelt man bei Raum-

¹⁾ Oestron $[\alpha]_D = +164,7^{\circ}$; D-Homo-oestron $[\alpha]_D = +27,5^{\circ}$; D-bis-Homo-oestron $[\alpha]_D = -34,8^{\circ}$. Als Lösungsmittel diente in allen Fällen Dioxan.

²⁾ Helv. **23**, 364 (1940).

³⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und im evakuierten Röhren bestimmt.

temperatur 22 Stunden mit 5 g fein pulverisiertem Kaliumcyanid. Das mit Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wird abgenutscht, gewaschen und in Essigester aufgenommen. Aus Essigester-Hexan krystallisiert es in feinen Nadeln, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 182—184° unter Cyanwasserstoffabgabe schmelzen. Man erhält 480 mg reines Cyanhydrin, während der Rest aus unverändertem Ausgangsmaterial besteht; ein epimeres Cyanhydrin konnte nicht isoliert werden. Zur Analyse wurde bei 70° im Hochvakuum 15 Stunden getrocknet.

3,768 mg Subst. gaben 10,759 mg CO₂ und 2,359 mg H₂O

4,706 mg Subst. gaben 0,147 cm³ N₂ (14°, 725 mm)

C₂₇H₂₉O₃N Ber. C 78,04 H 7,04 N 3,37%

Gef. „ 77,92 „ 7,01 „ 3,54%

Acetyl-Derivat. 60 mg D-Homo-oestron-cyanhydrin-3-mono-benzoat werden in 1 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin auf dem siedenden Wasserbad 5 Stunden erwärmt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels nimmt man den krystallisierten Rückstand in Äther auf, wäscht mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser und krystallisiert das 3-Benzoat-17a-acetat aus Essigester-Hexan. Man erhält es in kurzen Nadeln vom Smp. 220—221°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° 15 Stunden getrocknet.

2,602 mg Subst. gaben 7,259 mg CO₂ und 1,595 mg H₂O

C₂₈H₃₁O₄N Ber. C 76,12 H 6,83%

Gef. „ 76,13 „ 6,86%

D-Homo-oestron-cyanhydrin-acetat.

Eine Lösung von 1,2 g D-Homo-oestron-acetat in 10 cm³ Eisessig und 25 cm³ Alkohol werden mit 3 g pulverisiertem Kaliumcyanid 48 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Lösung wird mit viel Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt abgenutscht, gewaschen, getrocknet und mehrmals aus Essigester-Hexan umkrystallisiert. Man gewinnt 610 mg D-Homo-oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat vom Smp. 199—200°. Die zu erwartende epimere Verbindung ist in nachweisbaren Mengen nicht entstanden. Zur Analyse wurde 17 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,788 mg Subst. gaben 10,367 mg CO₂ und 2,579 mg H₂O

5,340 mg Subst. gaben 0,190 cm³ N₂ (18°, 725 mm)

C₂₂H₂₇O₃N Ber. C 74,76 H 7,70 N 3,96%

Gef. „ 74,69 „ 7,62 „ 3,98%

[α]_D = +38,1° (± 2°); (c = 1,34 in Dioxan)

D-bis-Homo-oestron-acetat.

400 mg 3-Acetoxy-cyanhydrin werden in 30 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von 200 mg Platinoxid hydriert. Nach 30 Minuten sind 2 Mol Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kommt. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt ca. 20 cm³ Eisessig bei 40° im Vakuum und verdünnt mit Wasser auf 100 cm³. Die wässrige, klare, schwach essigsäure Lösung des Hydrierungsproduktes versetzt man nun bei 0° mit einer Lösung von 200 mg

Natriumnitrit in 20 cm³ Wasser. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur war bei geringer Stickstoffentwicklung ein flockiges Produkt ausgefallen. Es wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit 20-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleiben 292 mg (= 76% der Theorie) gut krystallisiertes D-bis-Homo-oestron-acetat. Zur Reinigung löst man es in 15 cm³ Benzol und filtriert durch eine Säule von 5 g Aluminiumoxyd (standardisiert nach *Brockmann*). Die Substanz lässt sich mit 50 cm³ Benzol quantitativ eluieren. Nach dem Umkrystallisieren aus Essigester-Hexan lag der Schmelzpunkt bei 149—151°. Zur Analyse wurde bei 135—140° im Hochvakuum sublimiert.

3,566 mg Subst. gaben 10,134 mg CO₂ und 2,665 mg H₂O

C₂₂H₂₈O₃ Ber. C 77,61 H 8,29%
 Gef. „ 77,55 „ 8,34%

[α]_D = -37,1° (± 2°); (c = 0,70 in Dioxan)

D-bis-Homo-oestron.

200 mg D-bis-Homo-oestron-acetat werden in 15 cm³ Methanol heiss gelöst und mit 35 mg Ätzkali (ca. 5% Überschuss) eine Stunde am Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen und nach Zugabe von wenig Wasser krystallisiert das D-bis-Homo-oestron in Nadeln aus. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 278—280°. Durch Sublimieren im Hochvakuum bei 200° konnte er auf 290—292° gesteigert werden.

3,750 mg Subst. gaben 11,045 mg CO₂ und 2,972 mg H₂O

C₂₀H₂₆O₂ Ber. C 80,49 H 8,78%
 Gef. „ 80,38 „ 8,87%

[α]_D = -34,8° (± 4°); (c = 0,46 in Dioxan)

Oxim. Man löst 25 mg D-bis-Homo-oestron und 50 mg Hydroxylamin-acetat in 10 cm³ Methanol und kocht eine Stunde am Rückfluss. Das Oxim wird sodann mit Wasser ausgefällt, in Äther aufgenommen und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Hochvakuum bei 135—140° sublimiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 174—176°.

2,605 mg Subst. gaben 7,330 mg CO₂ und 2,034 mg H₂O

C₂₀H₂₇O₂N Ber. C 76,64 H 8,68%
 Gef. „ 76,79 „ 8,74%

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

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