

262. Über Steroide.

93. Mitteilung¹⁾.

Die Synthese von weiteren Oestron-Racematen. Totalsynthesen in der Oestronreihe IV²⁾

von G. Anner und K. Miescher.

(31. VIII. 49.)

Die vor einiger Zeit mitgeteilte Untersuchung über totalsynthetische Doisyngolsäuren lieferte als auffallendstes Ergebnis, daß nicht die sterisch dem natürlichen Oestron entsprechende 1-Äthyl-2-methyl-7-oxy-octahydro-phenanthren-2-carbonsäure $\Delta\beta$ die wirksamste ist, sondern das Isomere $\Delta\alpha$ mit cis-Stellung von Äthyl und Carboxyl.

Es interessierte uns, festzustellen, ob in der Oestronreihe auch ein „unnatürliches“ Isomeres das natürliche Hormon an Wirksamkeit übertreffe. In der 1. und 3. Arbeit²⁾³⁾ dieser Reihe wurde ausgehend von Ketoester A bereits über die Gewinnung von zwei Oestron-Racematen berichtet, wovon das eine, $\Delta\beta$, bei der Racematspaltung das natürliche Oestron lieferte, während wir das andere, noch mit 100 γ unwirksame Racemat, als das „cis-Oestron“ $\Delta\alpha$ ansprachen. Bekanntlich war es *W. E. Bachmann*⁴⁾ bereits 1942 gelungen, aus einem auf anderem Wege gewonnenen komplexen Isomerengemisch das sog. „estrone-a“ zu gewinnen, das sich ebenfalls mit einer Schwelendosis von 250 γ als nahezu wirkungslos erwies.

Wir haben inzwischen die Synthese mit grossen Mengen Ketoester A wiederholt und sind dabei zu teilweise überraschenden Resultaten gelangt. Überdies wandten wir dieselbe Reaktionsfolge auch auf die isomeren Ketoester B und C an. Über unsere Ergebnisse sei nachfolgend berichtet.

1. Aufbau der Oestrone a bis e vom Ketoester A aus.

Ketoester A (I) vom Smp. 133—135° lieferte wiederum zur Hauptsache das dem „natürlichen“ Marrianolsäure-dimethylester entsprechende Racemat IVb vom Smp. 95—96° (siehe Schema S. 1959). Aus der Mutterlauge davon konnte aber diesmal ein neuer isomerer Dimethylester IVa vom Smp. 75—77° gewonnen werden, der über die gut kristallisierten Zwischenverbindungen Va, VIa und VIIa

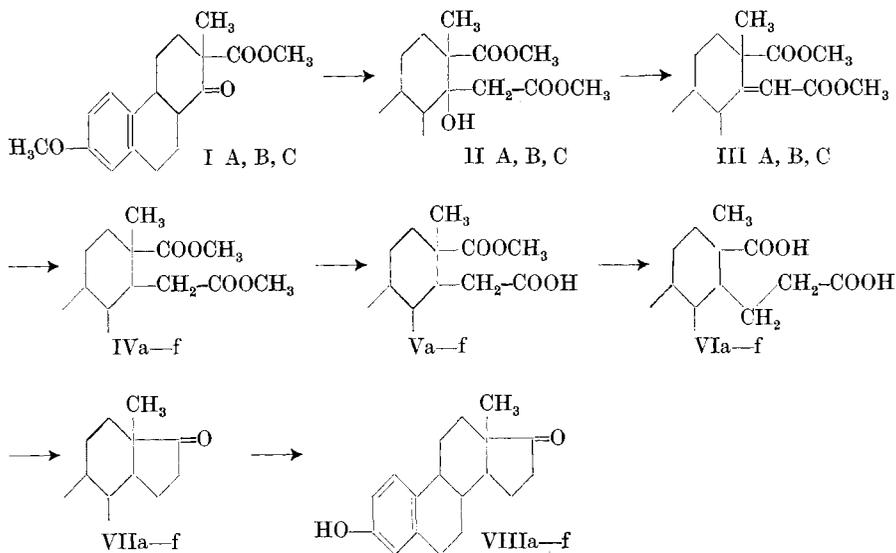
¹⁾ 92. Mitteilung, siehe *Helv.* **32**, 1922 (1949).

²⁾ III, siehe *Helv.* **31**, 2173 (1948).

³⁾ *Exper.* **4**, 25 (1948).

⁴⁾ *W. E. Bachmann, S. Kushner und A. C. Stevenson, Am. Soc.* **64**, 974 (1942).

zum Oxyketon VIIIa vom Smp. 214—216° führte. Wahrscheinlich ist dieses Oestron-a mit dem „estrone-a“ von *W. E. Bachmann* vom Smp. 213—214° identisch. Das aus seinem Oxyketon hergestellte Benzoat schmolz bei 175—176°, während unser Oestron-a ein ebenfalls bei 175—176° schmelzendes Benzoat ergab¹⁾. Entsprechend der Bezeichnung Oestron-a möchten wir provisorisch das Racemat des natürlichen Hormons nunmehr Oestron-b und das in unseren ersten Arbeiten²⁾³⁾ als „cis-Oestron“ beschriebene Isomere Oestron-c nennen.



Oestron-c hatten wir früher erhalten, indem wir die Mutterlauge von IVb total verseiften, eine krystallisierte Marrianolsäure VIc vom Smp. 249—251° isolierten, diese in den krystallisierten Dimethylester IVc überführten und damit den weiteren Aufbau vornahmen. Es wurde nun gefunden, dass der Ester IVc in besserer Ausbeute zu gewinnen ist, wenn man von einem öligen Mutterlaugenprodukt IIA₃, der krystallisierten Oxyester IIA₁ und IIA₂ ausgeht, dieses der Wasserabspaltung unterwirft, die entstandene Doppelbindung hydriert, durch Verseifung des rohen Hydrierungsproduktes die Dicarbonsäure VIc vom Smp. 249—251° gewinnt und diese mit Diazomethan verestert.

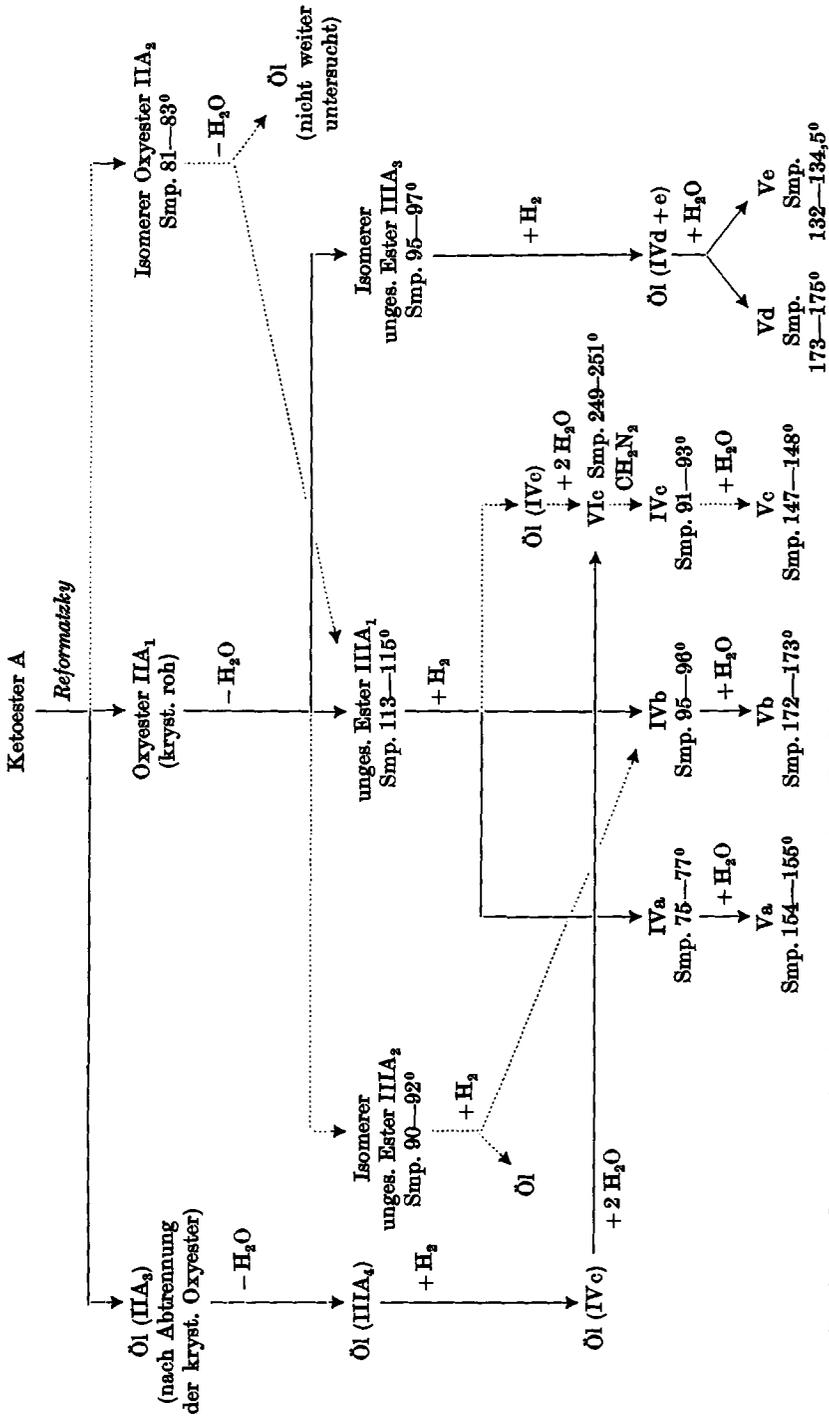
Es wurde ferner beobachtet, dass anlässlich der Wasserabspaltung aus dem krystallisierten rohen Oxyester IIA₁ in geringer Menge ein neuer ungesättigter Dimethylester IIIA₃ vom Smp. 95—97° in Form von sechsseitigen Platten gebildet wird. Seine katalytische Hydrierung

¹⁾ Wir haben Herrn Prof. *W. E. Bachmann* unsere Vergleichspräparate übermittelt und ihn gebeten, die Identität festzustellen.

²⁾ III, siehe *Helv.* **31**, 2173 (1948).

³⁾ *Exper.* **4**, 25 (1948).

Aufbau von Ketoester A zu fünf isomeren Halbestern V.



bei ca. 60° in Eisessig in Gegenwart von Palladium-Kohle lieferte ein öliges Estergemisch IVd + e, das auch nach Chromatographie an Aluminiumoxyd nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Wir unterwarfen dasselbe daher direkt der Halbverseifung und isolierten aus den sauren Anteilen durch fraktionierte Krystallisation zwei Marrianol-säurehalbesten vom Smp. 173—175° (Vd) und 132—134,5° (Ve). Beide Halbesten wurden in üblicher Weise für sich weiter aufgebaut. Aus dem bei 173—175° schmelzenden Vd wurde das racemische Oestron-d (VIII d) vom Smp. 184—186° und aus demjenigen vom Smp. 132—134,5° (Ve) das racemische Oestron-e (VIII e) vom Smp. 230—232° erhalten.

Nach diesen Ergebnissen schien die Einheitlichkeit des als Ausgangsstoff verwendeten Ketoesters A ernsthaft in Frage gestellt. Wie schon früher festgestellt wurde¹⁾, lieferte derselbe Ketoester A bei der Umsetzung mit Acetylen in ausgezeichneter Ausbeute nur zwei isomere, schön krystallisierte Äthynylcarbinole. Der damals erhobene Befund, dass Ketoester C durch Behandlung mit alkalischen Mitteln überaus leicht in A übergeht, liess auch den umgekehrten Vorgang möglich erscheinen.

Es gelang tatsächlich, Ketoester A in Gegenwart von sauren Mitteln, z. B. einem Gemisch von Eisessig und Bromwasserstoffsäure, zu Ketoester C zu isomerisieren. Wie bereits beobachtet wurde, wird Ketoester C unter diesen Bedingungen nicht verändert. Es konnte daher vermutet werden, dass bei der langsam verlaufenden Umsetzung von Ketoester A mit Bromessigestern und Zink während der Reaktion teilweise Isomerisierung stattfindet. Der beim obigen grösseren Ansatz zur Wasserabspaltung verwendete krystalline, aber wohl uneinheitliche Oxyester dürfte demnach einen dem Ketoester C entsprechenden Oxyester mitenthalten haben.

Erwartungsgemäss hätte Ketoester A zu zwei Oestron-Isomeren führen sollen, die sich nur in der gegenseitigen Stellung der Ringe C und D unterscheiden. Es konnten aber deren fünf isoliert werden. Oestron-b, das Racemat des natürlichen Oestrone, leitet sich zweifellos vom Ketoester A ab und die beiden Oestrone d und e sind offenbar Abkömmlinge des Ketoesters C, während die Zuordnung der zwei restlichen Isomeren a und c und damit auch die Frage des „cis-Oestrone“ noch offen bleibt.

2. Aufbau von Oestron-f vom Ketoester B aus.

Ketoester B vom Smp. 127—128° überraschte insofern, als er unter Bedingungen, bei denen Ketoester A (und C) die *Reformatsky*-Reaktion praktisch quantitativ eingingen, kaum reagierte. Der nach Abtrennung des unveränderten Ausgangsmaterials gewonnene Oxyester IIB stellte ein Öl dar. Da es sich nicht reinigen liess, wurde es

¹⁾ G. Anner und K. Miescher, Helv. 30, 1422 (1947).

direkt der Wasserabspaltung unterworfen. Nach Hydrierung der gebildeten Doppelbindung erhielten wir einen öligen Marrianolsäure-dimethylester (III_f), der halbverseift wurde. Der nicht krystallisierte Halbester lieferte beim Aufbau eine amorphe Homomarrianolsäure VI_f, die mittels Bleicarbonat zum nicht krystallisierten racemischen Oestronmethylläther VII_f cyclisiert wurde. Die Ätherspaltung lieferte das Oxyketon VIII_f oder Oestron-f vom Smp. 188—190°. Das daraus bereitete Benzoat schmolz bei 161—163°.

3. Aufbau der Oestrone d und e vom Ketoester C aus.

Schliesslich gewannen wir durch Umsetzung des Ketoesters C vom Smp. 87—89° nach *Reformatzky* als einziges Umsetzungsprodukt in sehr guter Ausbeute den Oxyester IIC vom Smp. 86—87°. Bei der Wasserabspaltung bildete sich ein nicht krystallisierter, ungesättigter Ester IIIC, der ohne Reinigung hydriert wurde. Da auch der entsprechende Marrianolsäure-dimethylester (IV_d + e) nicht krystallisierte, wurde er direkt halbverseift. Die aus den erhaltenen sauren Anteilen isolierten, krystallisierten Halbester IV waren nicht völlig rein zu gewinnen. Die erste Fraktion schmolz bei 166—171°, die zweite bei 135—155°. Der Vergleich mit den Halbestern V_d vom Smp. 173—175° und V_e vom Smp. 132—134,5° aus Ketoester A ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die paarweise Identität folgte auch aus dem weiteren Aufbau. V_d vom Smp. 166—171° lieferte das rac. Oestron-d vom Smp. 184—186°, und V_e vom Smp. 135—155° zur Hauptsache das bei 230—232° schmelzende Oestron VIII_e, neben geringen Mengen des isomeren Oxyketons VIII_d. Die Trennung der beiden isomeren Oxyketone liess sich glatt auf der Methyllätherstufe durchführen, indem der Methylläther VIII_d als Öl erhalten wurde und sich vom gut krystallisierten VIII_e leicht abtrennen liess.

Damit ist aber der Beweis erbracht, dass die Entstehung der Oestrone d und e aus Ketoester A in der Tat einer teilweisen Umlagerung zuzuschreiben ist.

Wir kennen nunmehr 6 der 8 theoretisch möglichen Oestron-Racemate. In der nachfolgenden Tabelle sind ihre Schmelzpunkte, sowie diejenigen ihrer Methylläther und Benzoate zusammengestellt.

Tabelle I.

	a	b	c	d	e	f
Oestron . . .	214–216°	251–254°	126–128°	184–186°	230–232°	188–190°
Methylläther .	114–116°	143–144°	159–161°	Öl	146–147°	Öl
Benzoat . . .	175–176°	184–186°	—	150–152°	134–136°	161–163°

Die Bestimmung des oestrogenen Schwellenwertes der Oestron-Racemate a–f führte *E. Tschopp* in üblicher Weise¹⁾ in unserem biologischen Laboratorium²⁾ an kastrierten weiblichen Ratten durch, wobei die angegebene Dose oral einmalig in wässrig-alkoholischer Lösung, subcutan aber zweimalig unterteilt in öligem Lösung verabreicht wurde. Die Resultate sind in Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle II.

Oestron-Racemat	a	b	c	d	e	f
Schwellenwert s. c.	ca. 1 mg	2,5–3 γ	100 γ neg.	ca. 1 mg	7–10 γ	über 1 mg
Schwellenwert p. o.	—	ca. 80 g	—	—	ca. 30 γ	—

Rac. Oestron-a zeigte mit einem Schwellenwert von ca. 1 mg eine noch geringere Wirksamkeit als sie *W. E. Bachmann*³⁾ bei seinem vermutlich identischen Präparat „estrone-a“ fand.

Neben Oestron-b, der *d,l*-Form des natürlichen Oestrone, zeigte auch Oestron-e aus Ketoester C eine beträchtliche Wirksamkeit. Wie in der Doisyinsäurereihe sind somit auch bei den Oestronen nur Abkömmlinge der A- und C-Reihe wirksam; im Unterschied zu jener trifft dies in der Oestronreihe jeweils nur für das eine der beiden Racemate zu. In Übereinstimmung mit dem auch von *W. E. Bachmann* an Equilenin-Isomeren erhobenen Befund bestätigt unsere Beobachtung erneut die allgemeine Erfahrung, dass die Natur jeweils das wirksamste der sterisch möglichen Isomeren hervorbringt.

In einer folgenden Mitteilung soll auf das Verhalten der von uns beschriebenen neuen Oestron-Racemate noch weiter eingegangen werden.

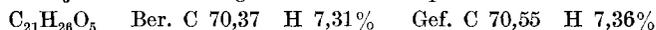
Experimenteller Teil⁴⁾.

1. Gewinnung der Marrianolsäure-halbeste Va, Vc, Vd und Ve aus Ketoester A.

a) Halbeste Va, Vd und Ve aus Oxyester IIA₁.

Wasserabspaltung aus dem rohen krystallinen Oxyester IIA₁.

Aus 120 g Ketoester A gewannen wir, wie früher beschrieben⁵⁾, 84,5 g Oxyester IIA und dehydratisierten diese mit Phosphoroxychlorid in siedendem Pyridin. Dabei erhielten wir 55,2 g des bereits beschriebenen ungesättigten, krystallisierten Dimethylesters IIIA₁. Die Mutterlauge davon stellte ein Öl dar (26 g). Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd erhielten wir nun daraus 18,3 g eines farblosen Öls, das beim Anspritzen mit Methanol krystallisierte. Der durch weiteres Umlösen aus Methanol gereinigte neue, ungesättigte Dimethylester IIIA₃ bildet sechsseitige Platten vom Smp. 95–97°.



¹⁾ *Helv. physiol. acta* **4**, 271 (1946).

²⁾ Vorsteher Prof. Dr. *R. Meier*.

³⁾ *W. E. Bachmann, S. Kushner und A. C. Stevenson*, *Am. Soc.* **64**, 974 (1942).

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

⁵⁾ *Helv.* **31**, 2173 (1948).

Hydrierung des ungesättigten Dimethylesters IIIA₁.

55,2 g IIIA₁ wurden in 2,5 Liter Eisessig gelöst und in Gegenwart von 10 g Palladium-Kohle bei ca. 60° hydriert. Nach Aufnahme von etwas mehr als der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir durch Umlösen aus Methanol zur Hauptsache den bei 95–96° schmelzenden rac. Marrianolsäure-dimethylester IV b, der früher als Ausgangsstoff zur Gewinnung des natürlichen Oestrone verwendet worden war. Aus der Mutterlauge davon gewannen wir in geringer Menge den neuen Marrianolsäure-dimethylester IVa vom Smp. 75–77° in Form von derben Kristallen.

C₂₁H₂₈O₅ Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 70,25 H 7,61%

Halbverseifung von IVa zum Marrianolsäure-halbesteier Va.

3,7 g IVa wurden in üblicher Weise halbverseift. Nach dem Umlösen aus Methanol schmolz der Halbesteier Va bei 154–155°.

C₂₀H₂₆O₅ Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. C 68,82 H 7,70%

Hydrierung des neuen ungesättigten Dimethylesters IIIA₃ vom Smp. 95–97° und Überführung des öligen Produktes (IVd+e) in die Marrianolsäure-halbesteier Vd und Ve.

10,8 g IIIA₃ lösten wir in 300 cm³ Eisessig und hydrierten in Gegenwart eines Palladium-Katalysators bei ca. 60°. Die Hydrierung kam innert 6 Stunden zum Stillstand. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein fast farbloses Öl (IVd+e), das auch nach Chromatographie an Aluminiumoxyd nicht kristallisierte. Zwecks Halbverseifung wurde dasselbe in einer Mischung von 700 cm³ Methanol und 350 cm³ 0,1-n. wässriger Kaliumhydroxydlösung über Nacht gekocht. Die erhaltenen sauren Anteile kristallisierten nach einiger Zeit. Durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton-Methanol und Äther-Petroläther gewannen wir die beiden neuen Marrianolsäure-halbesteier Vd vom Smp. 173–175° und Ve vom Smp. 132–134,5°.

Vd: C₂₀H₂₆O₅ Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. C 69,13 H 7,68%
Ve: C₂₀H₂₆O₅ „ „ 69,37 „ 7,35%

b) Marrianolsäure-halbesteier Vc aus einem Mutterlaugenprodukt (IIA₃) der Oxyester IIA₁ und IIA₂.

21 g kristallfreies Mutterlaugenprodukt IIA₃ der Oxyester IIA₁ und IIA₂ erhitzen wir mit 20 cm³ Phosphorochlorid und 200 cm³ Pyridin ³/₄ Stunden zum Sieden und arbeiten wie üblich auf. Nach der Destillation im Hochvakuum erhielten wir 14 g eines braunen Öls (IIIA₄); 11,7 g davon wurden in 500 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von 10 g Palladiumkohle bei ca. 60° hydriert. Das Hydrierungsprodukt stellte nach der Destillation im Hochvakuum (Kp. _{0,05} 170–180°) ein hellgelb gefärbtes Öl (IVc) dar.

C₂₁H₂₈O₅ Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,87 H 7,66%

Den obigen rohen Marrianolsäure-dimethylester (IVc) verseifen wir hierauf bei ca. 170° in einer Kaliumhydroxydschmelze und isolierten daraus ein schwer- und ein leichtlösliches Kaliumsalz. Das schwerlösliche Kaliumsalz lieferte nach Umlösen aus Methanol eine bei 165–166° schmelzende Säure von unbekannter Konstitution, die nicht weiter untersucht wurde. Aus dem leichtlöslichen Kaliumsalz wurde die schon früher beschriebene, sehr schwerlösliche Marrianolsäure VIc vom Smp. 249–251° (aus Eisessig) erhalten. Sie wurde in üblicher Weise über den Dimethylester IVc in den bei 147–148° schmelzenden bekannten Marrianolsäure-halbesteier Vc übergeführt.

2. Gewinnung der Halbesteier IVd und IVe aus Ketoester C.

Reformatzky.

15 g Ketoester C vom Smp. 87–89° wurden mit 15 cm³ Bromessigsäuremethylester, 45 g Zink und 1,5 g Jod in 250 cm³ Benzol und 250 cm³ Äther 18 Stunden im Ölbad auf 60–70° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 18,04 g eines Öls, das

beim Stehen mit Äther-Petroläther durchkrystallisierte. Durch weiteres Umlösen aus Methanol gewann man farblose Prismen des Oxyesters IIC vom Smp. 86—87°.

$C_{21}H_{28}O_6$ Ber. C 67,00 H 7,50% Gef. C 66,91 H 7,44%

Wasserabspaltung.

16 g Oxyester IIC, 16 cm³ Phosphoroxychlorid und 160 cm³ Pyridin erhitzen wir $\frac{3}{4}$ Stunden zum Sieden und arbeiteten wie üblich auf. Das Dehydratisierungsprodukt stellt ein Öl IIIC dar, das nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte.

Hydrierung.

13,7 g des öligen ungesättigten Esters IIIC lösten wir in 500 cm³ Eisessig und hydrierten in Gegenwart eines Palladiumkatalysators bei ca. 40°. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Das Hydrierungsprodukt, das Gemisch der Marrianolsäure-dimethylester (IVd+e), krystallisierte nicht.

Halbverseifung.

Das rohe Hydrierungsprodukt wurde durch Kochen mit der berechneten Menge Kaliumhydroxyd halbverseift. Die erhaltenen sauren Anteile lösten wir in Aceton. Bei Raumtemperatur krystallisierten 7,1 g eines Produktes vom Smp. 126—140°. Durch öfteres Umlösen gewannen wir schliesslich 2,3 g eines immer noch unscharf bei 166—171° schmelzenden Präparates; dieses gab im Gemisch mit dem Halbestern Vd vom Smp. 173—175° aus Ketoester A keine Schmelzpunktserniedrigung.

Sämtliche Mutterlaugen der obigen, 2,3 g betragenden Fraktion wurden vereinigt und fraktioniert umgelöst, wobei zum Schluss ein zweiter Halbestern vom unscharfen Smp. 135—155° gewonnen wurde. Im Gemisch mit Ve vom Smp. 132—134,5° aus Ketoester A wurde keine Schmelzpunktserniedrigung festgestellt.

Aus dem weiteren Aufbau zu den Oestronen d und e folgte eindeutig, dass im Präparat vom Smp. 166—171° der Halbestern Vd vom Smp. 171—175° und im denjenigen vom Smp. 135—155° der Halbestern Ve vom Smp. 132—134,5° stark angereichert war.

3. Überführung der Marrianolsäure-halbestern Va, Vd und Ve in die Oestrone VIIIa, VIIId und VIIIe.

Der Aufbau der Halbestern Va, Vd und Ve aus Ketoester A, sowie Vd und Ve aus Ketoester C zu den entsprechenden rac. Oestronen VIII wurde ganz analog unseren früheren Angaben durchgeführt¹⁾. Der Einfachheit halber sind die erhaltenen Resultate, die Schmelzpunkte, die zum Umkrystallisieren verwendeten Lösungsmittel und die Werte der mikroanalytischen Bestimmungen tabellarisch zusammengestellt.

a) Synthese des rac. Oestrone-a aus Ketoester A.

Name und Bruttoformel	Smp.	Lösungsmittel	Analysenresultat
Marrianolsäure-halbestern Va $C_{20}H_{26}O_5$	154—155°	Methanol	Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. „ 68,82 „ 7,70%
Homomarianolsäure VIa $C_{20}H_{26}O_5$	225—227°	Aceton	Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. „ 69,36 „ 7,43%
Rac. Methyläther VIIa $C_{19}H_{24}O_2$	114—116°	Methanol-Wasser	Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. „ 80,42 „ 8,70%
Rac. Oestron-a $C_{18}H_{22}O_2$	214—216°	Aceton	Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. „ 80,24 „ 8,37%
Benzoat-a $C_{25}H_{26}O_3$	175—176°	Methanol	Ber. C 80,18 H 7,00% Gef. „ 80,00 „ 7,02%

¹⁾ Helv. 31, 2173 (1948).

b) Synthese des rac. Oestrone-d aus Ketoester A.

Name und Bruttoformel	Smp.	Lösungsmittel	Analysenresultat
Marrrianolsäure-halbestere Vd $C_{20}H_{26}O_5$	173–175°	Methanol	Ber. C 69,34 H 7,59% Gef. „, 69,13 „, 7,68%
Homomarrrianolsäure VIId $C_{20}H_{26}O_5$	nicht isoliert	—	—
Rac. Methyläther VIIId $C_{19}H_{24}O_2$	Öl	—	Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. „, 80,26 „, 8,45%
Rac. Oestron-d $C_{18}H_{22}O_2$	184–186°	Methanol	Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. „, 79,82 „, 8,07%
Benzoat-d $C_{25}H_{26}O_3$	150–152°	Methanol	Ber. C 80,18 H 7,00% Gef. „, 79,93 „, 7,08%

c) Synthese des rac. Oestrone-e aus Ketoester A.

Name und Bruttoformel	Smp.	Lösungsmittel	Analysenresultat
Marrrianolsäure-halbestere Ve $C_{20}H_{26}O_5$	132–134,5°	Äther- Petroläther	Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. „, 69,37 „, 7,35%
Homomarrrianolsäure VIe $C_{20}H_{26}O_5$	nicht isoliert	—	—
Rac. Methyläther VIIe $C_{19}H_{24}O_2$	146–147°	Methanol	Ber. C 80,24 H 8,51% Gef. „, 80,11 „, 8,57%
Rac. Oestron-e $C_{18}H_{22}O_2$	230–232°	Methanol	Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. „, 80,07 „, 8,12%
Benzoat-e $C_{25}H_{26}O_3$	134–136°	Methanol	Ber. C 80,18 H 7,00% Gef. „, 80,37 „, 7,19%

d) Synthese des rac. Oestrone-d aus Ketoester C.

Name und Bruttoformel	Smp.	Lösungsmittel	Analysenresultat
Marrrianolsäure-halbestere Vd $C_{20}H_{26}O_5$	166–171°	Methanol	—
Homomarrrianolsäure VIId $C_{20}H_{26}O_5$	170–171°	Aceton-Wasser	Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. „, 69,00 „, 8,02%
Rac. Methyläther VIIId $C_{19}H_{24}O_2$	Öl	—	—
Rac. Oestron-d $C_{18}H_{22}O_2$	184–186°	Methanol	Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. „, 79,80 „, 8,43%

e) Synthese des rac. Oestrone aus Ketoester C.

Name und Bruttoformel	Smp.	Lösungsmittel	Analysenresultat
Marrrianolsäure-halbestere Ve $C_{20}H_{26}O_5$	135–155°	Methanol	—
Homomarrrianolsäure VIe $C_{20}H_{26}O_5$	201–203°	Aceton	Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. „ 69,58 „ 7,50%
Rac. Methyläther VIIe $C_{19}H_{24}O_2$	146–147°	Methanol	Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. „ 80,07 „ 8,12%
Rac. Oestron-e $C_{18}H_{22}O_2$	230–232°	Aceton	Ber. C 80,18 H 7,00% Gef. „ 80,37 „ 7,19%

4. Synthese des rac. Oestrone-f aus Ketoester B.

a) Aufbau des Halbesters IVf.

Reformatzky, Wasserabspaltung, Hydrierung und Halbverseifung.

Zu 45 g Ketoester B vom Smp. 127–128°, gelöst in 650 cm³ Benzol und 650 cm³ Äther, gaben wir 45 cm³ Bromessigsäuremethylester, 145 g Zink, 4,5 g Jod und kochten die Mischung während 18 Stunden. Nach dem Aufarbeiten wurden 35 g Ausgangsmaterial unverändert zurückerhalten. Aus der Mutterlauge davon erhielten wir ein braunes Öl, das den gesuchten Oxyester der Konstitution IIB darstellen dürfte. Da es sich nicht reinigen liess, wurde es in rohem Zustand zwecks Dehydratisierung in einer Mischung von 10 cm³ Phosphoroxychlorid und 100 cm³ Pyridin $\frac{3}{4}$ Stunden am Rückfluss gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene dunkle Öl (III B) lösten wir in 500 cm³ Eisessig und hydrierten in Gegenwart von 5 g eines Palladiumkatalysators. Das Hydrierungsprodukt, der isomere Marrrianolsäure-dimethylester IVf, stellte wiederum ein Öl dar, das aber durch Destillation gereinigt werden konnte. Kp. _{0,05} 165–170°.

$C_{21}H_{28}O_5$ Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. 69,58 H 8,08%

Durch 18-stündiges Kochen mit der berechneten Menge Kaliumhydroxyd in verdünnter wässrig-methanolischer Lösung bildete sich aus dem obigen Hydrierungsprodukt der Marrrianolsäure-halbestere Vf, der aber nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte.

b) Überführung des Halbesters Vf ins rac. Oestron-f.

Der Aufbau ausgehend vom rohen Halbestere Vf wurde in üblicher Weise durchgeführt. Alle Zwischenstufen stellten Öle dar. Aus 3,5 g roher Homomarrrianolsäure VI f erhielt man nach der Cyclisierung 2,06 g eines dunkel gefärbten Öls des rac. Oestron-methyläthers VII f. Zwecks Reinigung wurde dieses an Aluminiumoxyd adsorbiert und mit Petroläther eluiert (1,37 g). Die rotbraun gefärbten Benzoleuate wurden verworfen. VII f wurde als hellbraunes Öl erhalten (1,37 g). Die Ätherspaltung mittels Pyridinhydrochlorid lieferte ein dunkelbraun gefärbtes Reaktionsprodukt, das in Äther aufgenommen wurde. Hierauf schüttelten wir mit wenig 10-proz. wässriger Kaliumhydroxydlösung, wobei der Äther fast völlig entfärbt wurde und die wässrig-alkalische Schicht, die verworfen wurde, eine dunkelgrüne Farbe annahm. Die ätherische Lösung wurde erschöpfend mit 10-proz. wässriger Kaliumhydroxydlösung extrahiert. Das beim Ansäuern ausgefallene Oestron VIII f krystallisierte nach Umlösen aus Methanol in farblosen Nadeln vom Smp. 188–190°.

$C_{18}H_{22}O_2$ Ber. C 79,96 H 8,20% Gef. C 79,79 H 7,98%

Das Benzoat-f wurde nach *Schotten-Baumann* hergestellt und krystallisierte aus Methanol in Nadeln vom Smp. 161–163°.

$C_{25}H_{26}O_3$ Ber. C 80,18 H 7,00% Gef. C 80,26 H 6,92%

5. Isomerisierung der Ketoester A und C.

a) 1 g Ketoester C vom Smp. 87–89° löste man in 10 cm³ Methanol, fügte 1 cm³ einer 2-n. wässrigen Natriumhydroxydlösung zu und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen, wobei 0,93 g Prismen vom Smp. 129,5–132° krystallisierten. Nach einmaligem Umlösen aus Aceton lag der Smp. bei 132–134°. Das Produkt ist nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Krystallform identisch mit Ketoester A.

b) 5 g Ketoester A wurden in 70 cm³ Eisessig gelöst. Dazu gab man bei Raumtemperatur 5 cm³ einer 48-proz. wässrigen Bromwasserstoffsäurelösung und liess über Nacht bei 0° stehen, wobei der Kolbeninhalt erstarrte. Dann wurde durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad alles in Lösung gebracht, 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen und auf Eis gegossen. Durch Umlösen des ausgefallenen Produktes aus Aceton-Methanol erhielten wir 2,6 g Krystalle, die unscharf bei 110–126° schmolzen, und aus der Mutterlauge 1,6 g einer zweiten Krystallfraktion, die in wenig Methanol gelöst wurde. Über Nacht krystallisierte bei –10° alles aus. Beim nochmaligen Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur war ein Teil in Lösung gegangen, und es hatten sich Nadelbüschel und derbe Rhomben (0,88 g) gebildet, die mechanisch voneinander getrennt wurden. Die derben Rhomben vom Smp. 80–84° wurden durch Umlösen aus Methanol gereinigt und erwiesen sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Krystallform mit Ketoester C (Smp. 87–89°) identisch. Die erste Krystallfraktion (2,6 g) und die Nadelbüschel stellen noch Gemische dar.

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Totalsynthese von weiteren Oestron-Racematen beschrieben. Von den bisher von uns hergestellten 6 Oestronen a bis f erwiesen sich nur 2 als wirksam. Eines der unwirksamen Isomeren dürfte mit dem früher von *W. E. Bachmann* beschriebenen „estrone-a“ identisch sein.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

263. Sulla costituzione dei prodotti di condensazione del cloralio con etossalil-chetoni

di **A. Rossi**¹⁾ e **H. Schinz**.

(31. VIII. 48.)²⁾

In un brevetto inglese³⁾ *F. Bergel*, *A. L. Morrison*, *A. R. Moss* e *H. Rinderknecht* affermano d'aver ottenuto per condensazione del cloralio (II) con esteri o acidi dalla formula generale I *cloralidi* (III), aventi una considerevole attività antibiotica.

¹⁾ Vedi anche Tesi di laurea di *A. Rossi*, presso la Scuola Politecnica Federale.

²⁾ Plico sigillato depono il 31 VIII 48 ed aperto dalla redazione il 31 VIII 49 a richiesta del deponente, la Ditta *Firmenich & Cie*, Ginevra.

³⁾ Brevetto inglese 592 283, settembre 12, 1947.