

9 $\alpha$ , 11 $\alpha$  -tritiummarkierte Östradiolderivate

Johannes Römer\*, Sigfrid Schwarz\*\* und Gisela Weber\*\*

\* Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut  
für Kernforschung Rossendorf, DDR - 8051 Dresden

\*\* VEB Jenapharm, Bereich Forschung, DDR - 69 Jena

Summary

In present work the syntheses of derivatives of 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$  tritium labelled estradiols are described. Estron, estradiol, 17 $\alpha$ -ethynylestradiol and its 3-isopropylsulfonyl ester were synthesized with high specific activity. Comparing the specific activities of all products it was obvious that tritium is exchanged in considerable amount in the strongly alkaline medium of ethynylation step. We believe that this exchange is attributed to tritium in benzylic positions.

key words

tritium  
synthesis  
catalytic hydrogenation  
steroids  
estradiol, 17 $\alpha$ -ethynylestradiol

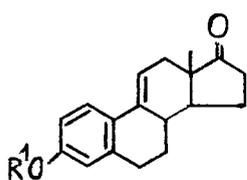
E I N L E I T U N G

Die Entwicklung neuer, verbesserter Kontrazeptiva auf der Basis modifizierter Steroidhormone schließt pharmakokinetische Untersuchungen mit den radioaktiv markierten Wirkstoffen ein. Dazu bietet sich vorteilhaft die Markierung der Steroide mit <sup>3</sup>H an. Die markierte Verbindung muß dabei das Tritium in bekannter, chemisch stabiler, stoffwechsellinaktiver Position enthalten und ansprechend hohe spezifische Aktivität besitzen.

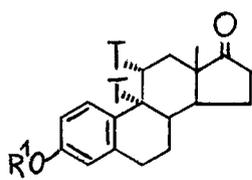
Von den oral wirksamen Östrogenen wurden bisher die wichtigsten Vertreter wie Östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (= Östradiol), 17 $\alpha$ -Ethinylostra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (= Ethinylostradiol)

oder 3-Methoxy-17 $\alpha$ -ethinylöstra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (= Mestranol) als [6,7 -  $^3\text{H}$ ]-Verbindungen [1,2] hergestellt. Es ist aber bekannt, daß 3-Hydroxyöstra-1,3,5(10)-trien-17-on (= Östron) und Östradiol in der menschlichen Leber an C-6 metabolisiert werden [3,4]. 6,7-tritiummarkierte Östrogene ergeben deshalb bei pharmakokinetischen Untersuchungen möglicherweise verfälschte Resultate. Das veranlaßte Rao [5], die biochemisch stabilen Positionen 9 und 11 zur Tritiummarkierung heranzuziehen. Rao setzte 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (1a) als Startsubstanz ein. Katalytische Hydrierung mit  $\text{T}_2$  lieferte 3-Methoxy-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-östra-1,3,5(10)-trien-17-on (2a). Auf verschiedenen Wegen wurden dann aus (2a) wichtige, oral wirksame, 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -tritiummarkierte Östrogene synthetisiert, beispielsweise [9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-Mestranol (3e) durch Ethinieren von (2a) mit dem Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex [6].

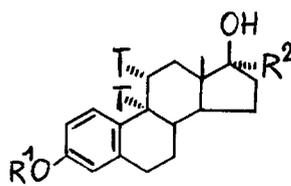
Die von Rao [5] empfohlenen Positionen 9 und 11 hatten wir in früheren Arbeiten auch schon zur Markierung spezieller Derivate des Östradiols ausgenutzt [7]. Wir hydrierten (1a) katalytisch mit  $\text{T}_2$ , verdünnten dann das erhaltene 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -tritiummarkierte Produkt (2a) mit inaktiver Substanz und synthetisierten daraus 3-Methoxy-17 $\alpha$ -cyanomethyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-östra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (3a) und 3-Methoxy-17 $\alpha$ -thiocyanomethyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-östra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (3b). Die spezifischen Aktivitäten dieser Östradiolderivate lagen um 75 GBq/mmol.



(1)



(2)



(3)

	R <sup>1</sup>
a	Me
b	Ac
c	H

	R <sup>1</sup>
a	Me
b	Ac
c	H

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	Me	CH <sub>2</sub> CN
b	Me	CH <sub>2</sub> SCN
c	H	H
d	H	C≡CH
e	Me	C≡CH
f	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -SO <sub>2</sub>	C≡CH
g	Et <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub>	C≡CH

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von [9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-Östradiol (3c) und 17 $\alpha$ -Ethinyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-östradiol (3d) beschrieben. Aus (3d) stellten wir noch zwei markierte 3-Sulfonate her, das 3-[Isopropylsulfonyloxy]-17 $\alpha$ -ethinyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-östra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (3f) und 3-[N,N-Diethylaminosulfonyloxy]-17 $\alpha$ -ethinyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-östra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (3g). Es sollten (3c), (3d) und (3f) als Produkte mit möglichst hoher spezifischer Aktivität erzielt werden.

## ERGEBNISSE und DISKUSSION

### 1. Die katalytische Hydrierung

Als Startsubstanz setzten wir in allen Versuchsreihen das 3-Acetoxyöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on (1b) ein und hydrierten, um Produkte hoher spezifischer Aktivität zu erhalten, mit reinem Tritiumgas von 2150 GBq/mmol (= 58 Ci/mmol). Die Reaktion wurde manometrisch kontrolliert. Sie verlief schnell und

quantitativ. Alle Hydrierungen wurden mit ca. 80 kPa (= 600 Torr) Tritiumdruck begonnen.

In Tabelle 1 sind die Hydrierbedingungen zusammengestellt. Im Versuch 1 wurde das erhaltene  $[9\alpha, 11\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -Östronacetat (2b) mit der 19-fachen Menge inaktiver Substanz verdünnt, zum  $[9\alpha, 11\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -Östron (2c) hydrolysiert und dessen spezifische Aktivität bestimmt. Sie betrug 170 GBq/mmol. Im Versuch 2 wurde (2b) unverdünnt zu (2c) hydrolysiert. Als spezifische Aktivität von (2c) wurden 1760 GBq/mmol gefunden. Im Versuch 3 wurde die spezifische Aktivität des  $[9\alpha, 11\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -Östronacetats bestimmt. Sie betrug 1860 GBq/mmol.

Tabelle 1: Bedingungen und Ergebnisse der katalytischen Hydrierungen (1b)  $\rightarrow$  (2b)

	Versuchsreihe		
	1	2	3
(1) Startmenge (1b) $\mu\text{mol}$	65	170	830
(2) Palladiummohr mg	20	50	150
(3) Ethylacetat ml	2	2	10
(4) Reaktionszeit min	30	60	30
(5) spez. Aktivität von (2b) GBq/mmol	a)	b)	1860
(6) labiles Tritium GBq	34	263	285

- a) (2b) wurde inaktiv verdünnt und dann zu (2c) hydrolysiert. (2c) hatte 170 GBq/mmol.  
 b) (2b) wurde unverdünnt zu (2c) hydrolysiert. (2c) hatte 1760 GBq/mmol

Man erkennt, daß das gebildete labile Tritium mit der Katalysatormenge und der Reaktionszeit anwächst. Ursache sind nebenbei ablaufende Austauschvorgänge. In Betracht zu ziehen sind dabei die drei Ring-A-Protonen, die der 17-Ketogruppe benachbarten Protonen an C-16, vor allem aber die benzyllischen Wasserstoffatome an C-6. Bei kleinen Reaktionsansätzen und hohem  $T_2$ -Angebot können diese Austauschvorgänge zu höherer als der erwarteten spezifischen Aktivität führen. Das war offenbar im

Versuch 1 der Fall. Andererseits verdünnen die Austauschvorgänge bei großen Reaktionsansätzen und langer Reaktionszeit das Synthesegas und bedingen, weil auch das eben entstandene  $9\alpha\text{-}^3\text{H}$  ein benzylisches Wasserstoffatom ist, eine geringere spezifische Aktivität des Hydrierprodukts. Das belegt besonders die Versuchsreihe 3.

## 2. Aktivitäts- und Ausbeuteverluste beim Ethinieren

Über den Abtausch von  $9\alpha\text{-}^3\text{H}$  und  $11\alpha\text{-}^3\text{H}$  unter sauren oder alkalischen Bedingungen ist unseres Wissens bisher nichts berichtet worden. Es läßt sich jedoch aus Raos Angaben [5] eine Abnahme der spezifischen Aktivität im Verlauf der radioaktiven Synthese erkennen. Sie wurde aber nicht weiter diskutiert.

Inwieweit das stark alkalische Reaktionsmedium in der Ethinierungsstufe die spezifische Aktivität senkt, prüften wir in einem Tracerversuch. Wir benutzten verdünntes  $[9\alpha, 11\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -Östron (2c) (1 mmol mit 170 GBq/mmol; siehe Tabellen 1 und 2, Versuch 1) und setzten es mit überschüssigem Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex über Nacht quantitativ zum  $17\alpha$ -Ethinyl- $[9\alpha, 11\alpha\text{-}^3\text{H}]$ -östradiol (3d) um. Wir fanden für die spezifische Aktivität von (3d) 89 GBq/mmol und in guter Übereinstimmung die fehlende Aktivitätsmenge als labiles Tritium im Lösungsmittel. Diese Abnahme der spezifischen Aktivität können wir uns nur so erklären, daß vorzugsweise  $^3\text{H}$  aus benzylicchen Positionen abgetauscht worden ist.

Da wir beabsichtigten, (3d) in hoher spezifischer Aktivität herzustellen, mußten wir auf quantitatives Ethinieren verzichten und die Verweilzeit im stark alkalischen Reaktionsmedium drastisch verkürzen. Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Ethinierungsversuche sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Bedingungen und Ergebnisse beim Ethinieren

	Versuchsreihe		
	1	2	3
(1) eingesetztes Ausgangsprodukt			
Art	(2c)	(2c)	(2b)
Menge $\mu\text{mol}$	1000	140	800
spez. Aktivität GBq/mmol	170	1760	1860
(2) Gasphase	Argon	Argon	$\text{C}_2\text{H}_2$
(3) Reaktionszeit h	18	3	2
(4) % gebildetes (3d) im Ethinierungsmedium a)	100	60	68
(5) gewonnenes Endprodukt (3d) b)			
Menge $\mu\text{mol}$	c)	53	327
Ausbeute in % d)	c)	38	41
spez. Aktivität GBq/mmol	89	1420	1445

a) durch Probennahme und mit Hilfe der Radio-TLC ermittelt

b) nach präparativer Radio-TLC

c) nicht bestimmt

d) bezogen auf oben angegebene Menge Ausgangsprodukt

Man sieht, daß die spezifische Aktivität schon bei kurzer Verweilzeit im Ethinierungsmedium deutlich abnahm. Wichtig war es deshalb, bei einem gelinden  $\text{C}_2\text{H}_2$ -Strom zu arbeiten, weil dadurch die Umsetzung beschleunigt werden konnte. Die im Versuch 3 gewählten Bedingungen stellen gewissermaßen das Optimum dar. Gegenüber 38 % Ausbeute im Versuch 2 erhielten wir im Versuch 3 41 % reines (3d). Unter Berücksichtigung der verkürzten Reaktionszeit und der notwendigen chromatographischen Reinigung sind diese Ausbeuten ansprechend hoch. In der Literatur werden Ausbeuten zwischen 45 und 60 % angegeben [6].

### 3. Ergebnisse der übrigen Umsetzungen

In systematischen Untersuchungen waren von uns die 3-Alkan-, 3-Cycloalkan- und 3-Dialkylamidofulfonate des  $17\alpha$ -Ethinyl-östradiols synthetisiert [8] und auf ihre kontrazeptive Langzeitwirkung geprüft worden. Ihre Darstellung wurde in jüngster Zeit dadurch vereinfacht, daß man die phasentransfer-kataly-

sierte Veresterung anwendet [9,10]. So genügten zur quantitativen Bildung des Isopropylsulfonats 20 min Reaktionszeit bei Zimmertemperatur. Diese Bedingungen waren für die Umsetzung (3d) → (3f) sehr vorteilhaft. Sie verhinderten ein weiteres Absinken der spezifischen Aktivität. Bei der Herstellung des N,N-Diethylamidosulfonats mußte 45 min unter Rückfluß erhitzt werden. Im aktiven Versuch (3d) → (3g) wirkte sich das in einer weiteren Abnahme der spezifischen Aktivität von 89 auf 67 GBq/mmol aus.

Wie nachteilig Erwärmen ist, registrierten wir auch bei der Darstellung des [9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-Östradiols (3c). Bei vorsichtiger Reduktion von (2c) mit NaBH<sub>4</sub> blieb die spezifische Aktivität unverändert, sie sank aber ab, wenn sich der Ansatz bei zu heftiger Reaktion erwärmte.

#### 4. Anwendung der Radiodünnschichtchromatographie (Radio-TLC)

Zur Kontrolle der einzelnen Umsetzungen und zur Bestimmung der radiochemischen Reinheit diente die Radio-TLC. Sie versagte wegen  $R_f(1b) = R_f(2b)$  nur bei der aktiven Hydrierung. Dieser Reaktionsschritt wurde deshalb manometrisch kontrolliert [11].

Die Radio-TLC von (2b) offenbarte neben dem Hauptpeak noch zwei aktive Nebenprodukte, die auf geringe olefinische Beimengungen im Ausgangsprodukt (1b) hinwiesen. Zwei Nebenprodukte, die etwa 12 % Aktivitätsanteil ausmachten, waren auch nach der Hydrolyse von (2b) zu (2c) noch vorhanden. Sie wurden in die Ethinierung mitgeschleppt. Die Kontrolle der kurzzeitigen Ethinierungsreaktionen ergab dann neben den zwei Hauptpeaks (2c) und (3d) bis zu fünf Nebenprodukte, die aber nicht näher untersucht wurden. Die Nebenprodukte konnten durch präparative Radio-TLC quantitativ entfernt werden. Es ließ sich auf diese Weise auch das nicht umgesetzte (2c) zurückgewinnen, natürlich mit geringerer spezifischer Aktivität. Durch Radio-TLC wurden auch die schnellen quantitativen Veresterungen (3d) → (3f) und

(3d)  $\rightarrow$  (3g) und die quantitative  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion (2c)  $\rightarrow$  (3c) nachgewiesen. Alle Endprodukte wurden mittels präparativer Radio-TLC gereinigt und dadurch in einer radiochemischen Reinheit  $>99\%$  gewonnen.

### EXPERIMENTELLES

Geräte, Chemikalien, analytische Hilfsmittel: Die Hydrierung mit  $\text{T}_2$  (Produkt aus der UdSSR) erfolgte in einer Markierungsapparatur [11]. Die aktiven Reaktionsschritte wurden in Boxen durchgeführt. Zur Bestimmung der spezifischen Aktivitäten und des labilen Tritiums verwendeten wir das Flüssigkeitsszintillationspektrometer LS-233 (Beckman, USA), zur Auswertung der Radio-TLC den Dünnschichtscanner II (Berthold-Friesecke, BRD). Zur analytischen Radio-TLC wurden Silufolplatten (Kavalier, CSSR), zur präparativen TLC Kieselgelplatten (2 mm, Merck, BRD) eingesetzt. Als Laufmittel dienten die folgenden Systeme:

Laufmittel 1 .... Benzol : Ethylacetat : Chloroform = 6 : 2 : 2

Laufmittel 2 .... Dichlormethan : Ether = 8 : 2

Laufmittel 3 .... Dichlormethan : Ether = 8 : 1

Mitgeschickte inaktive Vergleichssubstanzen wurden unter UV und durch Besprühen mit Vanillinschwefelsäure und Erwärmen der Platte sichtbar gemacht.

3-Acetoxy-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-östra-1,3,5(10)-trien-17-on (2b): Die verwendeten Mengen an (1b), Katalysator und Ethylacetat sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. (1b) wurde unter Rühren und manometrischer Kontrolle bei Zimmertemperatur mit  $\text{T}_2$  von 80 kPa Anfangsdruck quantitativ hydriert. Nach Reabsorption des restlichen Tritiumgases wurde der Katalysator abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden gefriergetrocknet, die Ausbeute an (2b) bestimmt und das labile Tritium im Ethylacetat gemessen. In den Versuchsreihen 1 und 2 wurde (2b) ohne Bestimmung der spezifischen Aktivität weiterverarbeitet, in Versuchsreihe 3 war  $A_S = 1860 \text{ GBq/mmol}$ .  $R_F(1b) = R_F(2b) = 0,55$  im Laufmittel 3.

3-Hydroxy-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-östra-1,3,5(10)-trien-17-on (2c): (2b) aus der vorhergehenden Hydrierung (Versuchsreihen 1 und 2) wurde in einigen Millilitern in methanolischer KOH 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung schwach gelb färbte. Der Ansatz wurde in genügend kaltes, salzsaures Wasser (konz. HCl : H<sub>2</sub>O = 1 : 20) eingegossen und mit Chloroform portionsweise erschöpfend extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wurde das Chloroform durch Gefriertrocknen entfernt, nochmal aus wenig Benzol gefriergetrocknet und die spezifische Aktivität bestimmt. Die Ausbeute war 90 %.  $R_f(2c) = 0,69$  im Laufmittel 2.

17 $\alpha$ -Ethinyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ - $^3\text{H}$ ]-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (3d):

Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Ethinierungen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Das Reaktionsgefäß war ein Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Argon- bzw. C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Einlaß, Trockenrohr (CaCl<sub>2</sub>) und aufgesetztem Schwenkkölbchen, in welchem sich eine Lösung von (2c) in absolutem Dioxan (Versuchsreihen 1 und 2) bzw. (2b) in C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-gesättigtem, absolutem Dioxan (Versuchsreihe 3) befand. Im Vierhalskolben wurde das Ethinierungsreagens in überschüssiger Menge vorgelegt und die Steroidlösung aus dem Schwenkkölbchen bei Zimmertemperatur unter Argon (Versuchsreihen 1 und 2) bzw. unter schwachem C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Strom (Versuchsreihe 3) langsam zutropft. Zur Zersetzung des Reaktionsansatzes wurde das Schwenkkölbchen durch einen Tropftrichter ersetzt und daraus langsam gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, HCl (2 : 1) und Wasser zugefügt, wobei die Temperatur zwischen 0° und 5 °C gehalten wurde. Mit Ethylacetat wurde erschöpfend extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde auf präparativen Platten im Laufmittel 3 entwickelt. Nach Lokalisation der entsprechenden Zone unter UV wurde mit Benzol : Ether (1 : 1) erschöpfend eluiert und gefriergetrocknet. Ausbeuten an (3d): 38 % (Versuchsreihe 2) bzw. 41 % (Versuchsreihe 3) als feine, weiße Substanz. Es wurde die spezifische Aktivität von (3d) und das labile Tritium im zersetzten Reaktionsansatz bestimmt.  $R_f(3d) = 0,56$  im Laufmittel 2,  $R_f(3d) = 0,28$  im Laufmittel 3.

3-Isopropylsulfonyloxy-17 $\alpha$ -ethinyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-östra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (3f): In Versuchsreihe 3 wurden 97 mg (= 0,32 mmol) (3d) in 5 ml Dichlormethan gelöst, 1,5 ml wäßrige Lösung von 15 mg Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBAC), 68 mg (= 0,475 mmol) Isopropylsulfonylchlorid und 5 Tropfen konz. NaOH zugegeben und gerührt. Nach 20 min wurden die Phasen getrennt, die gewaschene  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase gefriergetrocknet und der Rückstand auf einer präparativen Platte im Laufmittel 3 entwickelt. Nach Lokalisieren der entsprechenden Zone wurde mit 3 x 10 ml Benzol : Ether (1 : 1) erschöpfend eluiert. Gefriertrocknen lieferte 0,16 mmol (= 50 %) reines (3f) mit 1435 GBq/mmol.  $R_f(3f) = 0,46$  im Laufmittel 3.

Im geringeren Ansatz der Versuchsreihe 2 wurden entsprechend kleinere Mengen an Reaktionsprodukten angewendet. Die Ausbeute betrug 29 % (3f) mit  $A_s = 1375$  GBq/mmol.

3-[N,N-Diethylaminosulfonyloxy]-17 $\alpha$ -ethinyl-[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-östra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (3g): 86 mg (= 0,29 mmol) (3d) mit  $A_s = 89$  GBq/mmol wurden mit 0,7 ml Benzol, 0,3 ml wäßriger Lösung von 11 mg TEBAC, 0,085 ml Diethylaminosulfonylchlorid und 1 Tropfen konz. NaOH versetzt und 45 min unter Rückfluß erhitzt. Analoge Aufarbeitung wie beim Sulfonat (3f) lieferte 71 mg (= 0,165 mmol) (3g) mit 67 GBq/mmol. Die Ausbeute betrug 57 %.  $R_f(3g) = 0,45$  im Laufmittel 3.

[9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -<sup>3</sup>H]-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (3c): 5,6 mg (= 0,0204 mmol) plattengereinigtes (2c) mit 1400 GBq/mmol wurden in 4 ml Ethanol in Gegenwart von 20 mg  $\text{NaBH}_4$  3 h gerührt. Das überschüssige Reduktionsmittel wurde durch Zutropfen von Aceton vernichtet, wobei sich der Ansatz etwas erwärmte. Nach Gefrier-trocknen wurde der Rückstand auf einer Platte im Laufmittel 3 entwickelt. Elution der entsprechenden Zone lieferte 1,3 mg (3c) mit 925 GBq/mmol. Eine analytische Probe (2c) mit 1760 GBq/mmol ergab bei vorsichtiger Reduktion und vorsichtiger Beseitigung des  $\text{NaBH}_4$ -Überschusses ein Produkt mit 1630 GBq/mmol.  $R_f(3c) = 0,17$  im Laufmittel 3.

L I T E R A T U R

- [1] Merrill, E.J. und Vernice, G.G. - J.Lab.Comp. 6: 266 (1970)
- [2] Abdel-Aziz, M.T. et al. - Internat.J.Fertil. 14: 39 (1969)
- [3] Knuppen, R. et al. - Biochem.J. 101: 397 (1966)
- [4] Breuer, H. und Knuppen, R. - Z.physiol.Chem. 346: 279 (1966)
- [5] Rao, P.N. - Steroids 18: 219 (1971)
- [6] Beumel, O.F. und Harris, R.F. - J.org.Chem. 29: 1872 (1964)
- [7] Ponsold, K., Römer, J. und Wagner, H. - J.Lab.Comp. 10: 533 (1974)
- [8] Schwarz, S., Weber, G. und Schreiber, M. - Pharmazie 30: 17 (1975)
- [9] Schwarz, S. und Weber, G. - Z.Chem. 15: 270 (1975)
- [10] Schwarz, S. et al. - Z.Chem. 16: 439 (1976)
- [11] Römer, J. - ZfK-Report 251 (1973)