

UNTERSUCHUNGEN AN HOCHSUBSTITUIERTEN ÄTHYLENEN UND GLYKOLEN, X¹⁾
ZUR STEREOCHEMIE DER HEXOESTROLE

H. H. Inhoffen, D. Kopp, S. Marić, J. Bekurdtz und R. Selimoglu

Institut für Organische Chemie - Technische Universität Braunschweig

(Received in Germany 26 January 1970; received in UK for publication 9 February 1970)

Die synthetischen Oestrogene der Stilboestrol-Reihe - Stilboestrol, Hexoestrol, Dienoestrol - sind seit über 30 Jahren und noch heute eine sehr interessante Stoff-Gruppe. In der Gynäkologie stehen Stilboestrolester wirkungsgleich neben den Follikelhormon-Präparaten.

Im Hinblick auf unsere Versuche zum Aufbau von künstlichen, nichtsteroiden Androgenen, auf Basis von Stilboestrol, war seit kurzem nicht nur die präparative Trennung des racemischen Hexoestrols in seine Antipoden sondern vor allem das Problem ihrer eindeutigen Zuordnung zu sterisch definierten Grundsubstanzen für uns von Bedeutung geworden.

Bei der partiellen katalytischen Hydrierung der zentralen Doppelbindung des Stilboestrols entstehen neben etwa 10% meso-Hexoestrol 90% rac. Hexoestrol, deren Trennung bekannt ist und keinerlei Schwierigkeiten bereitet.

Die zweite Trennungs-Operation, nämlich die des rac. Hexoestrols in seine Antipoden ist von F. v. Wessely und Mitarbeitern (2) bewerkstelligt worden und erfordert erheblich mehr experimentellen Aufwand. Den Ester des linksdrehenden Antipoden konnten v. Wessely und Mitarbeiter nicht zur Kristallisation bringen.

Die Trennung gelingt über den Di-3-bromcampher-8-sulfonsäureester (Tab. 1)

Tab. 1

rac. Hexoestrol

Schmp.: 129⁰

Di-3-bromcampher-8-sulfonsäureester

des (+)-Hexoestrols

Schmp.: 190-191⁰; c = 1,32 g/100 ml CHCl₃

578 nm = + 82,5⁰
546 " = + 96,2⁰
436 " = + 210,6⁰
405 " = + 295,4⁰
364 " = + 571,2⁰

des (-)-Hexoestrols

Schmp.: 92-97⁰; c = 0,83 g/100 ml CHCl₃

578 nm = + 68,7⁰
546 " = + 81,8⁰
436 " = + 180,6⁰
405 " = + 251,5⁰
364 " = + 498,0⁰

Die Daten der von uns in präparativem Ausmaß gewonnenen optisch aktiven Hexoestrole sind die folgenden:

Tab. 2

<u>(+)-Hexoestrol Ia</u>	<u>(-)-Hexoestrol Ib</u>
Schmp. : 80-81 ⁰ ; c = 0, 289 g/100 ml Äthanol	Schmp. : 80-81 ⁰ ; c = 0, 135 g/100 ml Äthanol
578 nm = + 34, 6 ⁰	578 nm = - 34, 8 ⁰
546 " = + 38, 1 ⁰	546 " = - 39, 9 ⁰
436 " = + 62, 2 ⁰	436 " = - 64, 4 ⁰
405 " = + 76, 1 ⁰	405 " = - 75, 6 ⁰
364 " = + 83, 0 ⁰	364 " = - 85, 9 ⁰

Für die sterische Zuordnung wählten wir die R, R-Diäthyl-bernsteinsäure IIa resp. ihren Di-p-bromphenacylester IIIa, der uns freundlicherweise von H. Brockmann jr. und J. Bode zur Verfügung gestellt werden konnte.

Der Chromsäure-Abbau (3) unserer antipodischen Hexoestrole zu den entsprechenden Diäthylbernsteinsäuren ließ sich glatt durchführen.

Die aus (+)-Hexoestrol Ia erhaltene Diäthyl-bernsteinsäure IIa (4, 5) erwies sich als identisch mit der synthetischen (+)-2R, 3R-Diäthyl-bernsteinsäure IIa von H. Brockmann jr. und J. Bode resp. deren Di-p-bromphenacylester IIIa, so daß dem oestrogen hochwirksamen (+)-Hexoestrol Ia gleichfalls die R, R-Konfiguration zukommt.

Tab. 3

Di-rac.-2, 3-Diäthylbernsteinsäure-p-bromphenacylester

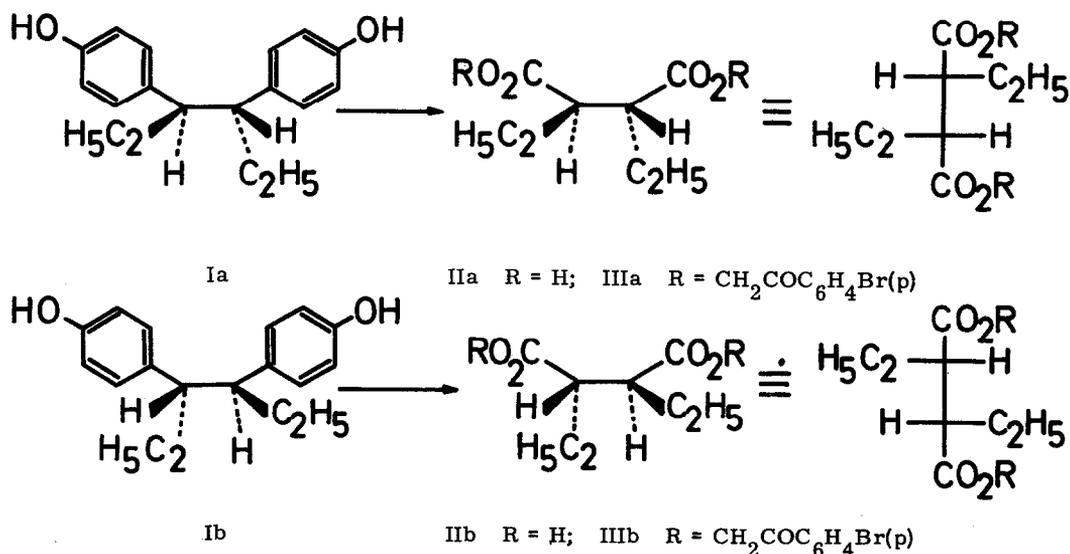
Schmp. : 130, 5 - 131, 5⁰

Di-p-bromphenacylester der (+)-2R, 3R-Diäthylbernsteinsäure IIIa

<u>Abbauprodukt</u>	<u>Vergleichssubstanz</u>
Schmp. : 107, 5 - 108 ⁰ ; c = 10, 38 mg/ 2 ml Methanol	Schmp. : 106, 5 - 108 ⁰ ; c = 9, 82 mg/ 2 ml Methanol
589 nm = - 35, 0 ⁰	589 nm = - 32, 6 ⁰
578 " = - 36, 8 ⁰	578 " = - 34, 8 ⁰
546 " = - 42, 6 ⁰	546 " = - 41, 4 ⁰
436 " = - 87, 1 ⁰	436 " = - 86, 0 ⁰
365 " = - 163, 8 ⁰	365 " = - 162, 0 ⁰

Mischschmp. der beiden Substanzen: 105-106⁰.

Das (-)-Hexoestrol Ib besitzt demzufolge die S, S-Konfiguration.



Di-p-bromphenacylester der (-)-2S, 3S-Diäthylbernsteinsäure IIIb

Schmp.: 107, 5 - 108⁰; c = 18, 23 mg/3 ml Methanol.

589 nm = + 36, 0⁰; 578 nm = + 38, 1⁰; 546 nm = + 43, 9⁰; 436 nm = + 82, 8⁰; 365 nm = + 155, 7⁰

Mischschmp. der beiden enantiomeren Ester: 131-131, 5⁰.

In den ZD-Spektren (Abb.) der Di-p-bromphenacylester der enantiomeren 2, 3-Diäthylbernsteinsäuren treten vier ZD-Banden mit Maxima bei 262, 242, 225 und 213 nm auf. In den ORD-Spektren liegt daher eine Serie sich überlagernder Cotton-Effekt-Kurven vor, von denen die langwellige, intensitätsstärkste (Wendepunkt bei 262 nm) deutlich hervortritt. Die Spektren sind nahezu ideal spiegelbildlich und beweisen damit den enantiomeren Charakter der beiden optisch-aktiven Ester und ihrer jeweiligen Edukte.

IIIb: ZD (Methanol): $\lambda([\alpha] \times 10^{-3})$: 290 (0), 262 (+19, 7), 242 (-5, 2), 225 (+2, 8) 212 nm (-1, 9);

ORD (Methanol): $\lambda([\theta] \times 10^{-3})$: 270 (+10, 7), 252 (-19, 8), 233 (-2, 7), 218 nm (-7, 5).

IIIa: ZD (Methanol): $\lambda([\alpha] \times 10^{-3})$: 285 (0), 262 (-18, 5), 243 (+5, 1), 225 (-1, 7), 214 nm (+1, 2);

ORD (Methanol): $\lambda([\theta] \times 10^{-3})$: 272 (-8, 9), 254 (+18, 8), 235 (+2, 6), 220 nm (+10, 1).

Die ORD-Spektren wurden mit dem Cary-Spektralanalysator, Modell 60, die ZD-Spektren mit dem Dichrographen CD 185 der Firma Jouan gemessen.

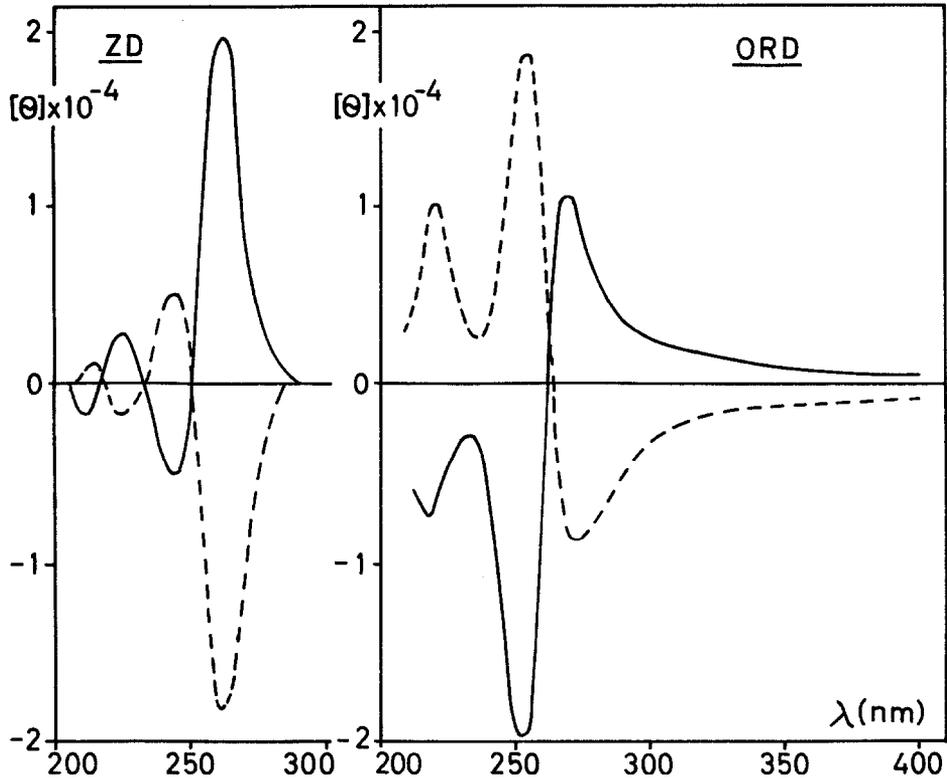


Abb. ZD- und ORD-Spektren (Methanol) der Di-p-bromphenacyl ester der (+)-2R, 3R- (---) und der (-)-2S, 3S-Diäthylbernsteinsäure (—).

LITERATUR

- 1) H. H. Inhoffen, U. Eder, D. Kopp, O. Brendler und D. Seidelmann, *Liebigs Ann. Chem.* 714, 43 (1968).
- 2) F. v. Wessely und H. Welleba, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 74, 777 (1941).
- 3) W. Leithe, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 64, 2827 (1931).
- 4) A. Fredga und L. Terenius, *Acta chem. scand.* 18, 2081 (1964).
- 5) K. Nagarajan, C. Weissmann, H. Schmid und P. Karrer, *Helv. chim. Acta* 46, 1112 (1963).