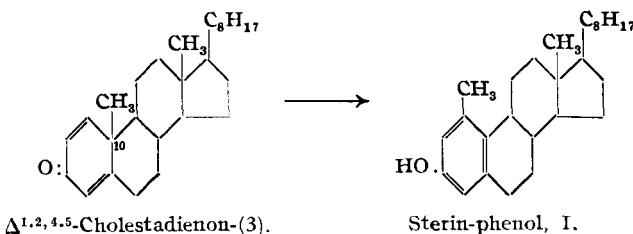


79. Hans Herloff Inhoffen und Gerhard Zülsdorff: Übergang von Sterinen in aromatische Verbindungen, V. Mitteil.*): Aromatisierung des Ringes A durch Methylwanderung.

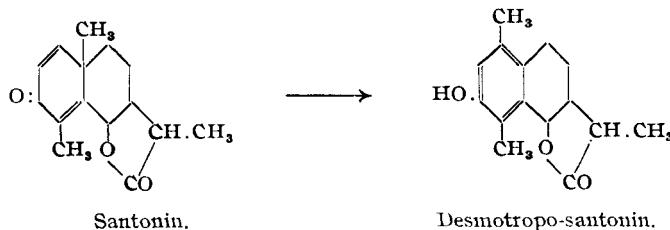
[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]

(Eingegangen am 13. März 1941.)

Wie H. H. Inhoffen und Huang-Minlon*) bereits mitgeteilt haben, läßt sich das $\Delta^{1,2,4,5}$ -Cholestadienon-(3)¹) durch Behandeln mit Essigsäure-anhydrid und konzentrierter Schwefelsäure nahezu quantitativ in eine isomere Verbindung $C_{27}H_{42}O$ (I) umlagern, die durch eine Reihe von Reaktionen als Phenol charakterisiert werden konnte. Wir haben diese Reaktion folgendermaßen formuliert:



Als Vorbild diente die Umlagerung des Santonins in das isomere Desmotropo-santonin²⁾, eine Reaktion, die gleichfalls unter dem Einfluß starker Mineralsäure vor sich geht:



Das Santonin ähnelt in seinem Bau insofern den Ringen A und B des Cholestadienons, als es im ersten Ring gleichfalls zwei Doppelbindungen, an der Verknüpfungsstelle der beiden Ringe eine anguläre Methylgruppe und in *p*-Stellung hierzu eine Ketogruppe besitzt. In beiden Fällen wird also durch die Mineralsäure die anguläre Methylgruppe zur Wanderung gezwungen und damit der Übergang des Dienons zum Benzol-Derivat freigemacht.

Überraschenderweise erhält man das gleiche Sterin-phenol I, wenn auch in geringer Menge, wenn man das Cholestadienon auf etwa 300° erhitzt. Bei der thermischen Behandlung des Cholestadienons findet also neben der Methylabspaltung z. Tl. auch Methylwanderung statt.

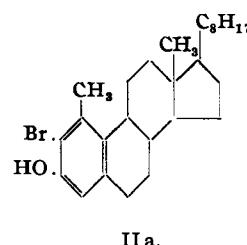
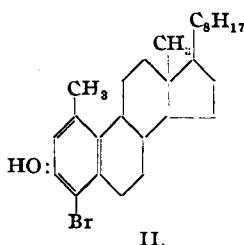
*) III. Mitteil.: Naturwiss. **26**, 756 [1938]. IV. Mitteil.: H. H. Inhoffen, Angew. Chem. **53**, 471 [1940].

¹⁾ H. H. Inhoffen u. Huang-Minlon, B. **71**, 1720 [1938].

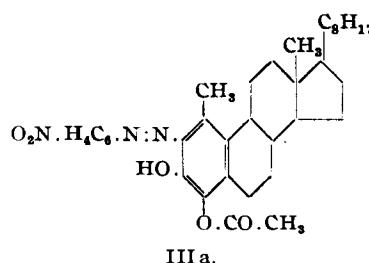
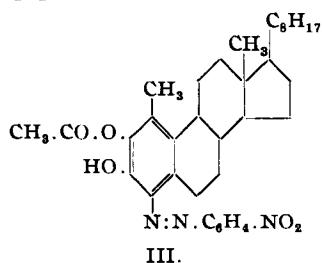
u. E. Walton, Journ. chem. Soc. London **1930**, 1110, 2579.

Die aus dem Cholestadienon durch Umlagerung erhaltene neue Verbindung I liefert ein Dinitrobenzoat, das sich wieder zum Ausgangsstoff verseifen läßt, und ferner mittels Dimethylsulfats und Alkali einen Methyläther. Während das Cholestadienon schon unter milden Bedingungen rasch Wasserstoff aufnimmt¹⁾, wird das Sterin-phenol nur unter energischeren Bedingungen (Platin in Eisessig) hydriert. Mit Phenylazoniumchlorid kuppelt I augenblicklich zu einem roten Azofarbstoff. Das Absorptionsspektrum des Sterin-phenols ist unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes im wesentlichen gleich dem des Östradiols (Abbildung. 1 u. 2). Interessanterweise ist das neue Phenol in wässriger Kalilauge (5- bis 20-proz.) auch in der Wärme vollkommen unlöslich und verhält sich somit wie ein Kryptophenol³⁾⁴⁾.

Durch Einwirkung von Brom wird aus I ein Monobrom-Derivat erhalten, für das die Konstitutionsformeln II bzw. IIa in Betracht zu ziehen sind.



Das Bromsterin-phenol (II bzw. IIa) kuppelt weiterhin noch mit Natrium-*p*-nitrophenyl-antidiazotat zu einem bromfreien Azofarbstoff, der die Zusammensetzung $C_{35}H_{47}O_5N_3$ besitzt. Dieser Farbstoff $C_{35}H_{47}O_5N_3$ ist offenbar entstanden durch Kupplung und anschließenden Austausch des Broms gegen den Essigsäurerest (durch das in der Reaktions-Lösung vorhandene Natriumacetat); seine Entstehung kann daher durch die Formeln III bzw. IIIa wiedergegeben werden:

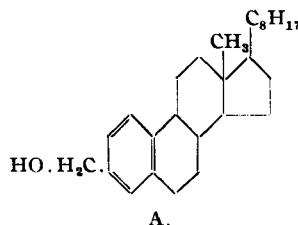


Die freie OH-Gruppe in III bzw. IIIa läßt sich verestern, wobei das gut krystallisierende Diacetat des Azofarbstoffs erhalten wird, dessen Analyse ebenfalls die oben angegebene Zusammensetzung bestätigt. Wir glauben, durch diese Befunde die Annahme gesichert zu haben, daß im Sterin-phenol die beiden *o*-Stellungen zur Hydroxylgruppe unbesetzt sind. Für die Stellung der Methylgruppe im Ring A bleibt somit — in Analogie zum Desmotroposantonin — nur das C-Atom 1 übrig.

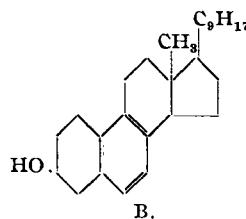
³⁾ Auch die Tokopherole, die eindeutig als Phenole erkannt werden konnten, sind völlig alkaliunlöslich, W. John, Ztschr. physiol. Chem. **250**, 11 [1937].

⁴⁾ K. v. Auwers, B. **39**, 3160 [1906]; A. Hantzsch, B. **40**, 3798 [1907].

Auch die noch zu diskutierende Möglichkeit, daß die Methylgruppe an das *p*-ständige C-Atom 3 unter Bildung des Benzylalkohol-Derivates A gewandert ist, glauben wir ausschließen zu müssen, denn die Ergebnisse der Absorptionsmessungen zeigen eindeutig, daß in I ein Phenol- und nicht ein Benzol-Derivat vorliegt.



Unter Zugrundelegung einer Formel A für das Sterin-phenol sollte man ein Absorptionsspektrum erwarten, das dem des Benzols bzw. Benzylalkohols ähnlich sein müßte; das ist jedoch nicht der Fall. Einerseits liegt das Absorptionsmaximum des Benzylalkohols bei 258 m μ , also etwa um 27 m μ kurzwelliger als beim Sterin-phenol bzw. Östradiol — beide 285 m μ —, andererseits bestehen beträchtliche Unterschiede in der Höhe der Extinktionskoeffizienten. Während die ϵ -Werte für die Steroid-phenole bei etwa 2000 liegen, betragen sie für Benzol, Benzylalkohol, Xylo nur etwa 200, also den zehnten Teil. Diese Werte können sich durch bestimmte Substitution bis zu einem gewissen Grade nähern, wie das Spektrum des im Ring B aromatischen Neostergosterins (B) zeigt, dessen Maximum bei 268 m μ liegt, während ϵ hier den Wert von etwa 500 besitzt⁵⁾.



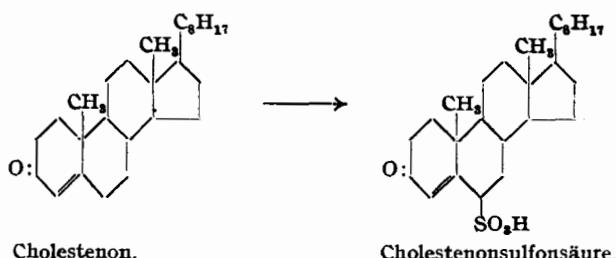
Doch sind auch diese Zahlen von denen der Steroid-phenole (einschließlich der 1-Methyl-Derivate) so verschieden, daß sie für eine Benzol-Struktur einerseits und eine Phenol-Struktur andererseits sprechen⁶⁾.

Die besondere Bedeutung, die den beiden Doppelbindungen im Cholestanion für die Aromatisierbarkeit des Ringes A zukommt, geht weiterhin auch daraus hervor, daß das nur einfach ungesättigte Cholestenon bei der Schwefelsäure-Essigsäureanhydrid-Behandlung lediglich in eine Sulfonsäure übergeführt wird⁷⁾.

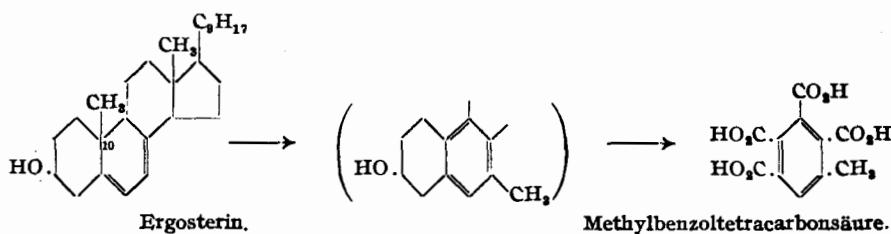
⁵⁾ H. H. Inhoffen, A. 497, 130 [1932]; vergl. auch H. Dannenberg, „Über die UltraviolettabSORPTION der STEROIDE“, Verlag d. Akademie d. Wissenschaften, Berlin 1940.

⁶⁾ Weitere Ergebnisse, die gleichfalls gegen eine Formel A sprechen, werden beim 1-Methyl-Östradiol (s. am Schluß) mitgeteilt.

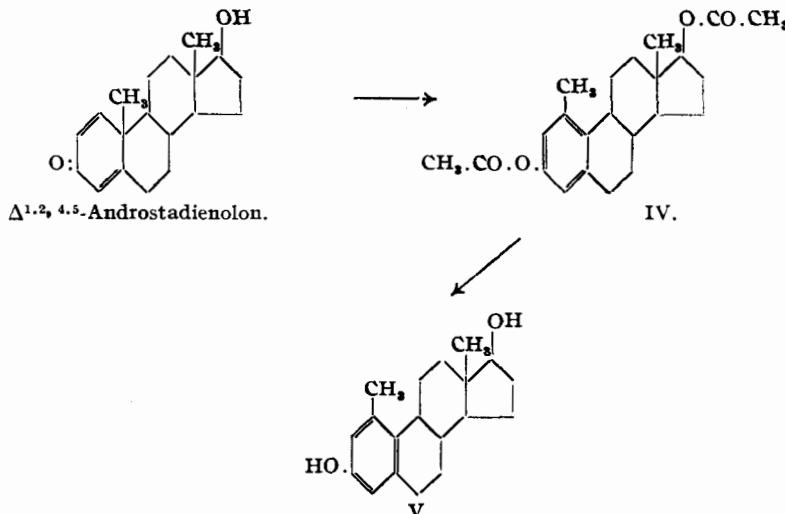
⁷⁾ A. Windaus u. Kuhr, A. 582, 52 [1937].



Die Fähigkeit der C₁₀-Methylgruppe, sich unter bestimmten Bedingungen zu verlagern, war bereits, wenn auch in anderer Form, am Beispiel des Ergosterins erwiesen. Das Ergosterin wird durch Kochen mit konzentrierter Salpetersäure zur Methylbenzoltetracarbonsäure abgebaut⁸⁾. Hier wandert die Methylgruppe in die *p*-Stellung des Ringes B, wobei man als Zwischenprodukt folgende Verbindung annehmen kann:



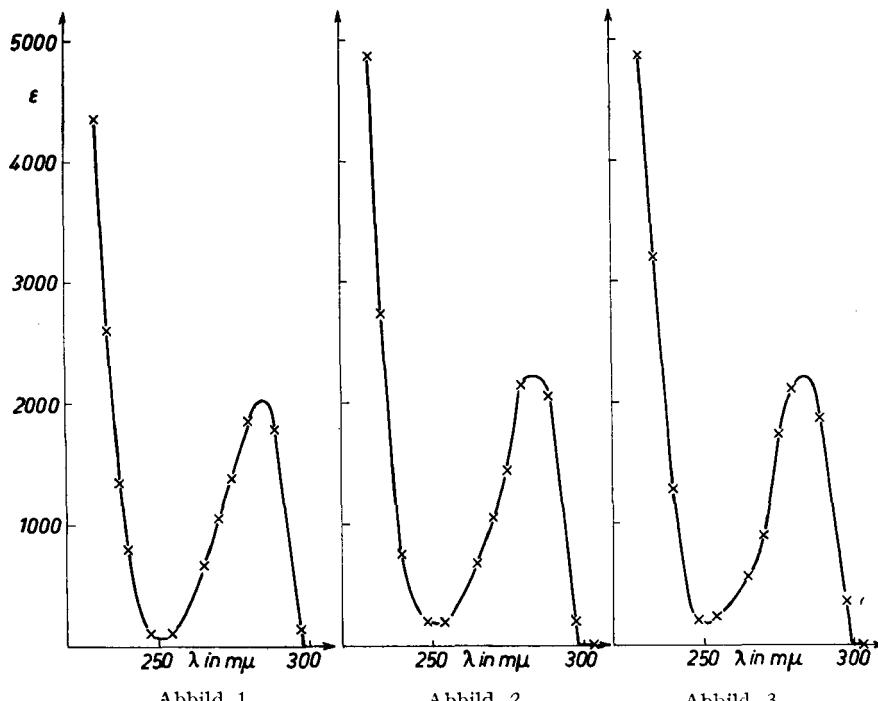
Es schien uns von besonderem Interesse, die gleichen Reaktionen auch in der Androstan-Reihe durchzuführen und so zum 1-Methyl-östradiol zu gelangen, das somit dem Follikelhormon Östradiol in seiner Konstitution außerordentlich nahe stehen würde.



⁸⁾ F. Reindel u. K. Niederländer, A. 482, 264 [1930]; A. Guiteras, Z. Nakamija u. H. H. Inhoffen, A. 494, 124 [1932].

Wir haben zu diesem Zweck das $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadienol-(17)-on-(3), das kürzlich von H. H. Inhoffen, G. Zülhsdorff und Huang-Minlon⁹⁾ dargestellt werden konnte, ebenfalls der Einwirkung von Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure unterworfen. Als Reaktionsprodukt erhielten wir in guter Ausbeute das schön krystallisierende Diacetat (IV) des 1-Methyl-östradiols, das durch alkalische Verseifung in das freie 1-Methyl-östradiol V übergeht.

Das 1-Methyl-östradiol besitzt das gleiche Spektrum (Abbild. 3) wie das Östradiol (Abbild. 2) und liefert ebenso wie dieses mit Phenylazoniumchlorid einen Azofarbstoff und mittels Dimethylsulfats und Alkali einen Methyläther. Darüber hinaus besitzt es zwei interessante Eigenschaften:



$$\text{Extinktionskoeffizient } \epsilon = \frac{M}{c \cdot d} \cdot \log \frac{I_0}{I} \text{ cm}^{-1}$$

M = Mol-Gewicht, c = Konzentration in g/l, d = Schichtdicke in cm

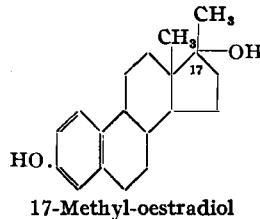
Es lässt sich, wie das Sterin-phenol, aus seiner ätherischen Lösung nicht mittels wässrigen Alkalien ausschütteln¹⁰⁾ und ist östrogen unwirksam. Noch mit 1 mg, also der zehntausendfachen Dosis, die beim Östradiol wirksam

⁹⁾ B. 73, 451 [1940].

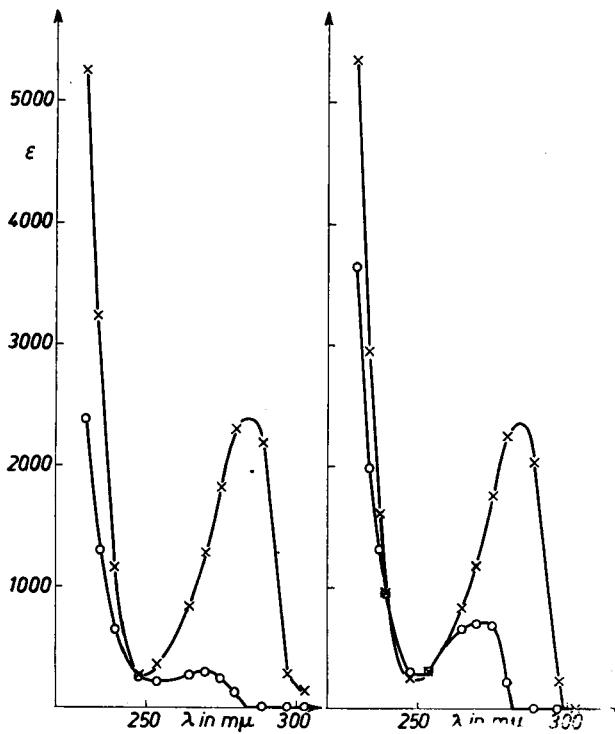
¹⁰⁾ Durch Erhitzen mit 5-proz. wässriger Kalilauge lässt sich jedoch das 1-Methyl-östradiol — im Gegensatz zum Sterin-phenol — teilweise in Lösung bringen. Die Substituenten im Ring D üben also auf das Verhalten der Steroid-phenole gegenüber Alkali einen Einfluß aus.

ist, läßt sich beim 1-Methyl-Derivat keine Andeutung einer östrogenen Wirksamkeit feststellen. Die physiologische Unwirksamkeit hängt ohne Zweifel mit der verminderten Alkalilöslichkeit zusammen, und diese ist augenscheinlich eine Folgeerscheinung der 1-ständigen Methylgruppe.

Die Tatsache, daß das isomere 17-Methyl-östradiol physiologisch ungefähr so wirksam ist wie das Östradiol, unterstreicht nochmals den bemerkenswerten Einfluß der 1-ständigen Methylgruppe auf die Eigenschaften des Grundmoleküls.



Wie bereits erwähnt, sind die Absorptionsspektren des Östradiols und des 1-Methyl-östradiols praktisch identisch. Fernerhin zeigt das Spektrum



Abbild. 4.

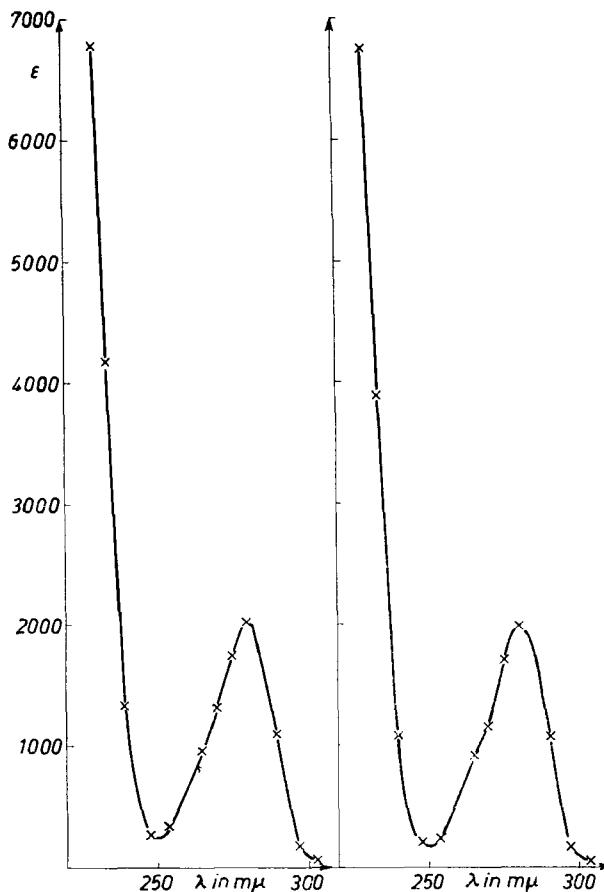
— x — 1-Methyl-östradiol-17-acetat
— o — 1-Methyl-östradiol-diacetat

Abbild. 5.

— x — Östradiol-17-acetat
— o — Östradiol-diacetat

des Diacetats vom 1-Methyl-östradiol (Abbild. 4) einen ähnlichen stark abgeschwächten Kurvenverlauf, wie er beim Östradiol-diacetat (Abbild. 5)

sowie auch bei anderen Phenolestern¹¹⁾, z. B. denen des Phenols selbst und der Tokopherole¹²⁾, beobachtet wird, wohingegen die Absorption des Benzylalkohols durch Veresterung nicht beeinflußt wird. Die Spektren der Äther



Abbild. 6.
1-Methyl-östradiol-
methyläther

Abbild. 7.
Sterin-phenol-
methyläther

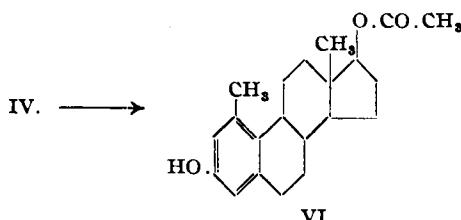
(Abbild. 6 u. 7) wiederum sind — den bisherigen Erfahrungen entsprechend¹³⁾ — von denen der freien Phenole nicht wesentlich verschieden.

Durch Erhitzen von 1-Methyl-östradiol-diacetat mit Eissessig und verdünnter Schwefelsäure erhält man sein 17-Monoacetat (VI), dessen Absorption der des freien Phenols V entspricht (Abbild. 4 u. 5).

¹¹⁾ K. L. Wolf u. O. Strasser, Ztschr. physik. Chem. [B] **21**, 389 [1933].

¹²⁾ W. John, Ztschr. physiol. Chem. **250**, 11 [1937]. Die Absorptionsmessungen verdanken wir Hrn. Dr. H. Dannenberg, Berlin-Dahlem.

¹³⁾ K. L. Wolf u. W. Herold, Ztschr. physik. Chem. [B] **18**, 201 [1931].



Auch dieses Ergebnis unterstützt die angenommene Phenolstruktur des 1-Methyl-östradiols und somit auch des Sterinphenols, denn es steht in Analogie zu der gleichen Partialverseifung beim Östradiol-diacetat.

Beschreibung der Versuche¹⁴⁾ ¹⁵⁾.

Sterin-phenol (I).

1) 10 g Cholestadienon¹⁾ wurden unter Erwärmung in 120 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Die erkalte Lösung wurde unter Kühlung und Umschwenken in kleinen Anteilen mit einer Mischung von 10 ccm Essigsäureanhydrid und 2.6 g konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 3 Stdn. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde die dunkelgrüne Lösung mit 10-proz. alkohol. Kalilauge unter Eiskühlung vorsichtig bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt. Die nunmehr gelbgefärbte alkalische Lösung wurde darauf mit Wasser bis zur starken Trübung verdünnt. Nach einiger Zeit und nach Anreiben schieden sich Nadeln ab, die nach dem Stehenlassen über Nacht abgesaugt und aus verd. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert wurden. Ausb. 8—8.5 g. Das Sterin-phenol krystallisiert in Nadeln vom Schmp. 145—146°, es ist leicht löslich in Äther, Aceton und Alkohol, wenig löslich in Methanol; in verd. und konz. Kalilauge ist das Sterin-phenol praktisch unlöslich und bildet auch beim Erhitzen auf dem Wasserbad kein schwer lösliches Kaliumsalz.

2) Eine Mischung von 0.2 g Cholestadienon, 5 ccm Essigsäureanhydrid und 0.1 ccm Jodwasserstoffsäure (1.96) wurde 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung unter Kühlung mit alkohol. Kalilauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser schied sich das Sterin-phenol ab, das nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 145—146° schmolz und keine Erniedrigung des Schmelzpunktes mit dem nach 1) erhaltenen Präparat gab.

4.510, 4.384 mg Sbst.: 13.995, 13.610 mg CO₂, 4.360, 4.270 mg H₂O.

C₂₇H₄₂O. Ber. C 84.78, H 11.07. Gef. C 84.61, 84.77, H 10.81, 10.91.

Schütteln mit Palladium-Mohr in äther. Lösung bei Zimmertemperatur ließ das Sterin-phenol unverändert; mit Platin in Eisessig trat Wasserstoffaufnahme ein, das erhaltene Produkt wurde nicht näher untersucht.

Veresterung: Das mit Pyridin und Essigsäureanhydrid bereitete Acetat war ölig und lieferte nach der Verseifung mit 5-proz. alkohol. Kalilauge das Ausgangsphenol zurück.

¹⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

¹⁵⁾ Experimentell z. Tl. mitbearbeitet von Hrn. Dr. Huang-Minlon.

Dinitrobenzoat: 0.3 g I wurden mit einer Lösung von 0.5 g 3,5-Dinitro-benzoylchlorid in 5 ccm Pyridin $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Kühlung mit Natriumbicarbonat-Lösung versetzt, die sofort abgeschiedenen Krystalle abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz das Dinitrobenzoat konstant bei 179—180°; es ist schwer löslich in Alkohol, leicht löslich in Äther und Chloroform.

5.156, 5.309 mg Sbst.: 13.390, 13.805 mg CO₂, 3.580, 3.690 mg H₂O. — 3.151, 3.289 mg Sbst.: 0.137, 0.130 ccm N (24.5°, 23.5°, 763 mm).

$C_{34}H_{44}O_6N_2$. Ber. C 70.79, H 7.70, N 4.86.
Gef. „, 70.85, 70.94, „, 7.77, 7.78, „, 5.01, 4.57.

Verseifung: 0.1 g Dinitrobenzoat von I wurde nach Übergießen mit 5-proz. alkohol. Kalilauge sofort gelöst. Aus der filtrierten klaren Lösung schied sich nach Verdünnen mit Wasser und Anreiben das Verseifungsprodukt bald aus. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol schmolz das Phenol wieder bei 145—146° und war mit dem ursprünglichen Sterinphenol auch nach Mischschmelzpunkt identisch.

Sterin-phenol durch Erhitzen des Cholestadienons.

3 g Cholestadienon wurden in einem Kolben unter Überleiten von Kohlendioxyd 3 Stdn. auf 300—320° erhitzt. Das dunkle, ölige Produkt wurde in Benzol gelöst und chromatographisch mittels Aluminiumoxyds getrennt. Diejenigen Fraktionen, die mit Phenylazoniumchlorid den roten Azofarbstoff des Sterin-phenols vom Schmp. 182° (s. diesen) lieferten, wurden vereinigt und nach Verdampfen des Benzols mit Petroläther angerührt. Es schieden sich bald an der Wand des Gefäßes nadelförmige Krystalle ab, die nach weiterem Umkristallisieren bei 144—145° schmolzen und mit dem Sterin-phenol keine Erniedrigung des Schmelzpunktes gaben.

Methyläther des Sterin-phenols.

Eine Lösung von 0.2 g I in 5 ccm Alkohol wurde mit einer Lösung von 0.2 g Ätznatron in wenig Wasser versetzt. Die Mischung wurde auf dem Wasserbade erwärmt und darauf 1 ccm Dimethylsulfat hinzugegeben. Sobald die Reaktion nachließ, wiederholte man abwechselnd die Zugabe von überschüssigem Alkali und Dimethylsulfat, bis 5 ccm Dimethylsulfat verbraucht waren. Die alkalische Lösung wurde mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und die äther. Lösung nach dem Waschen auf ein kleines Volumen eingeengt. Nach Zusatz von Alkohol, weiterem Einengen und Erkalten schied sich das Reaktionsprodukt kristallin aus. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Alkohol schmolz der Methyläther bei 104—105°.

5.068, 5.339 mg Sbst.: 15.775, 16.600 mg CO₂, 5.020, 5.430 mg H₂O. — 3.660, 3.930 mg Sbst.: 2.10, 2.435 mg AgJ.

$C_{28}H_{44}O$. Ber. C 84.79, H 11.20, OCH₃ 7.82.
Gef. „, 84.92, 84.83, „, 11.08, 11.40, „, 7.58, 8.19.

Azofarbstoffe des Sterin-phenols.

1) Kupplung mit Phenylazoniumchlorid.

0.2 g Sterin-phenol wurden in 20 ccm Alkohol gelöst und die Lösung mit 5 ccm 5-proz. Kalilauge versetzt. Zu diesem Gemisch fügte man eine Lösung

von 0.2 g Phenyl diazoniumchlorid (ätherfeucht) in 5 ccm Eiswasser. Es schied sich sofort der rote Azofarbstoff aus, der nach kurzem Stehenlassen abgesaugt wurde. Das Rohprodukt wurde in Benzin aufgenommen und an Aluminiumoxyd adsorbiert. Das Benzin-Eluat lieferte nach dem Eindampfen und Umlösen aus Äther den Azofarbstoff in feinen roten Nadeln vom Schmp. 182—183°.

4.963 mg Sbst.: 14.840 mg CO₂, 4.210 mg H₂O. — 2.942 mg Sbst.: 0.148 ccm N (21.5°, 756 mm).

C₃₃H₄₄ON₂. Ber. C 81.42, H 9.54, N 5.76. Gef. C 81.57, H 9.45, N 5.80.

2) Kupplung mit Natrium-*p*-nitrophenyl-antidiazotat.

Zu einer Lösung von 0.2 g Sterin-phenol in 5 ccm Eisessig gab man die Lösung von 120 mg Natrium-*p*-nitrophenyl-antidiazotat in 4 ccm Eisessig. Es trat sofort Kupplung ein. Die einsetzende Abscheidung des Azofarbstoffes wurde durch Zugabe von Wasser vervollständigt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Adsorption an Aluminiumoxyd mittels Benzens. Die Elution des Farbstoffs wurde durch Waschen mit Benzol-Benzin 1:1 bewirkt. Nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Methanol wurde der Farbstoff in feinen dunkelroten Nadeln vom Schmp. 208—209° erhalten.

5.124 mg Sbst.: 13.990 mg CO₂, 3.870 mg H₂O. — 3.290 mg Sbst.: 0.223 ccm N (25°, 769 mm).

C₃₃H₄₅O₃N₃. Ber. C 74.53, H 8.53, N 7.91. Gef. C 74.52, H 8.46, N 7.86.

Monobromid des Sterin-phenols (II bzw. IIa).

0.25 g I wurden in 8 ccm Eisessig unter Erwärmung gelöst. Zu der erkalteten Lösung wurde eine Lösung von 0.033 ccm Brom in 5 ccm Eisessig gegeben. Die Entfärbung trat sofort unter Entwicklung von Bromwasserstoff ein. Nach Abkühlen und Anreiben schied sich das Bromid ab, das nach Uinkristallisieren aus Chloroform-Alkohol bei 83—84° schmolz.

4.728 mg Sbst.: 12.195 mg CO₂, 3.860 mg H₂O. — 9.310 mg Sbst.: 3.70 mg AgBr.
C₂₇H₄₁OB_r. Ber. C 70.25, H 8.96, Br 17.32. Gef. C 70.36, H 9.14, Br 16.92.

Dinitrobenzoat des Bromids: 0.3 g Bromid (II bzw. IIa) wurden mit einer Lösung von 0.5 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in 5 ccm Pyridin 1/2 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Kühlung mit Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und das abgeschiedene Produkt aus Chloroform-Alkohol oder aus Äther-Alkohol umkristallisiert. Das erhaltene Dinitrobenzoat schmolz bei 179—180° und gab mit dem Dinitrobenzoat des Sterin-phenols eine Schmelzpunktserhöhung (200—201°).

5.406 mg Sbst.: 12.335 mg CO₂, 3.140 mg H₂O. — 3.312 mg Sbst.: 0.131 ccm N (26°, 748 mm). — 14.258 mg Sbst.: 4.120 mg AgBr.

C₃₃H₄₃O₆N₂Br. Ber. C 62.26, H 6.61, N 4.24, Br 12.20.
Gef. „ 62.24, „ 6.51, „ 4.45, „ 12.30.

Rückverwandlung des Bromids II bzw. IIa in I.

In eine Lösung von 0.2 g Bromid vom Schmp. 83—84° (II bzw. IIa) in 40 ccm Alkohol wurden nach Zusatz von 1—2 ccm Wasser 20 g Natriumamalgam eingetragen. Nach 2 Stdn. Kochen auf dem Wasserbad unter Rückfluß wurde die alkohol. Lösung dekantiert und filtriert. Aus der filtrierten

Lösung schied sich nach dem Verdünnen mit Wasser das bromfreie Sterinphenol aus, das nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 145—146° schmolz und mit dem eingangs beschriebenen Produkt I keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Kupplung des Bromsterin-phenols mit Natrium-*p*-nitrophenyl-antidiazotat (III bzw. IIIa).

Eine Lösung von 0.924 g Bromsterin-phenol (II bzw. IIa) in 70 ccm Eisessig wurde mit einer Lösung von 0.4 g Natrium-*p*-nitrophenyl-antidiazotat in 30 ccm Eisessig versetzt. Nach etwa 1-stdg. Stehenlassen wurde die rote Lösung mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, wobei der Farbstoff in gut filtrierbarer Form ausfiel. Nach dem Trocknen wurde das Rohprodukt in Benzin aufgenommen und an alkalifreies und frisch gebrühtes Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Elution erfolgte zunächst mit 200 ccm Benzin, wobei 0.112 g eines roten Öles anfielen. Die weitere Elution mit etwa 70 ccm Benzol lieferte 0.650 g eines dunkelroten, teilweise krystallisierenden Öles. Das Benzol-Eluat wurde in Äther aufgenommen und der Krystallisation überlassen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester-Methanol wurden etwa 120 mg Farbstoff (III bzw. IIIa) vom Schmp. 229—230° erhalten; er krystallisierte in dunkelroten, breiten abgeschrägten Stäbchen mit metallischem Glanz. Die Beilstein-Probe war negativ.

5.149 mg Sbst.: 13.460 mg CO₂, 3.650 mg H₂O. — 3.532 mg Sbst.: 0.216 ccm N (22°, 769 mm).

C₃₅H₄₇O₅N₃. Ber. C 71.26, H 8.04, N 7.13. Gef. C 71.30, H 7.93, N 7.16.

Diacetat des Azofarbstoffs C₃₅H₄₇O₅N₃.

80 mg Farbstoff C₃₅H₄₇O₅N₃ (Schmp. 229—230°) wurden in 0.5 ccm Pyridin gelöst, die Lösung mit 0.5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 1/2 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Diacetat mit Wasser ausgefällt und abgesaugt. Nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester-Benzoins erhielt man feine hellrötliche Nadeln vom Schmp. 227° bis 228°, die mit dem Stoff C₃₅H₄₇O₅N₃ eine starke Schmelzpunktserniedrigung gaben.

4.913 mg Sbst.: 12.675 mg CO₂, 3.460 mg H₂O. — 3.355 mg Sbst.: 0.192 ccm N (25°, 757 mm).

C₃₇H₄₉O₆N₃. Ber. C 70.32, H 7.82, N 6.65. Gef. C 70.36, H 7.88, N 6.53.

1-Methyl-östradioldiacetat (IV)¹⁶⁾.

0.5 g Androstadienolon⁹⁾ wurden unter schwachem Erwärmen in 8.2 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Zu der abgekühlten Lösung wurde unter Schütteln und Kühlung mittels Eiswassers eine Mischung von 0.246 g konz. Schwefelsäure und 4.1 ccm Essigsäureanhydrid gegeben. Nach 4 1/2-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch in eiskalte Bicarbonat-Lösung geschüttet und das Produkt in Äther aufgenommen. Der Ätherauszug wurde mit 5-proz. Soda-Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Beim

¹⁶⁾ Durch analoge Umlagerung von unreinem $\Delta^{1,2,4,5}$ -Androstadienion-(3.17) (vergl. H. H. Inhoffen, Angew. Chem. 53, 474 [1940]) wurde, nach Verseifung der Acetylgruppe, 1-Methyl-oestrone vom Schmp. 247—249° erhalten.

Anspritzen mit Methanol und mehrmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel erhielt man das Diacetat des 1-Methyl-östradiols in Nadeln vom Schmp. 135—136°. Die Ausbeute betrug 0.24 g.

4.794 mg Sbst.: 13.09 mg CO₂, 3.51 mg H₂O.

C₂₃H₃₀O₄. Ber. C 74.55, H 8.16. Gef. C 74.47, H 8.19.

1-Methyl-östradiol (V).

119 mg Diacetat (IV) wurden mit 15 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei das 1-Methyl-östradiol in farblosen, flockigen Krystallen ausfiel. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Benzin erhielt man 82 mg 1-Methyl-östradiol vom Schmp. 231—232°. Im Allen-Doisy-Test an der kastrierten weiblichen Ratte ist es mit 1 mg völlig ohne Wirkung. [α]_D²⁵: +179.5° (Dioxan).

4.994 mg Sbst.: 14.540 mg CO₂, 4.17 mg H₂O.

C₁₉H₂₈O₂. Ber. C 79.66, H 9.15. Gef. C 79.40, H 9.34.

Acetylierung: 30 mg 1-Methyl-östradiol wurden mit 0.5 ccm Essigsäureanhydrid und 0.5 ccm Pyridin 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Der Ester wurde mit Wasser ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt das Diacetat vom Schmp. 136°, das mit dem oben erhaltenen keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

1-Methyl-östradiol-methyläther: 0.1 g 1-Methyl-östradiol wurde in 3 ccm Alkohol gelöst und mit 0.1 ccm 50-proz. Natronlauge versetzt. Darauf erwärmt man das Gemisch auf dem Wasserbad und fügte 0.5 ccm Dimethylsulfat hinzu. Nach kurzer Zeit wurde abwechselnd die Zugabe von Alkali und Dimethylsulfat wiederholt, wobei erst dann neues Dimethylsulfat hinzugefügt wurde, wenn man die Lösung vorher deutlich alkalisch gemacht hatte. Sobald 2.5 ccm Dimethylsulfat verbraucht waren, schüttete man das Reaktionsgemisch in Wasser und ätherte aus. Der Ätherauszug wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man den Methyläther in farblosen feinen Nadeln vom Schmp. 114°.

4.005, 5.273 mg Sbst.: 11.680, 15.450 mg CO₂, 3.390, 4.460 mg H₂O. — 3.299 mg Sbst.: 2.880 mg AgJ.

C₂₀H₂₈O₂. Ber. C 79.95, H 9.39, OCH₃ 10.33.
Gef. „, 79.54, 79.91, „, 9.47, 9.47, „, 11.54.

Azofarbstoff des 1-Methyl-östradiols.

60 mg 1-Methyl-östradiol wurden in 6 ccm Alkohol gelöst, die Lösung mit 1 ccm 5-proz. Kalilauge und darauf mit einer Lösung von 80 mg Phenyl-diazoniumchlorid in 2 ccm Eisessig versetzt. Die sofort eintretende Abscheidung von Azofarbstoff wurde durch Zugabe von Wasser vervollständigt. Das Rohprodukt wurde in Benzin gelöst und an Aluminiumoxyd adsorbiert. Das Benzin-Eluat enthielt den Farbstoff, der nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester-Benzin in roten Nadeln vom Schmp. 196—197° krystallisierte.

4.992 mg Sbst.: 13.875 mg CO₂, 3.570 mg H₂O. — 2.964 mg Sbst.: 0.176 ccm N (21°, 759 mm).

C₂₅H₃₁O₂N₂. Ber. C 76.69, H 7.98, N 7.16. Gef. C 75.81, H 8.00, N 6.89.

Diacetat des Azofarbstoffs vom 1-Methyl-östradiol.

40 mg Azofarbstoff vom 1-Methyl-östradiol wurden in 0.5 ccm Pyridin gelöst und die Lösung mit 0.5 ccm Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur 12 Stdn. stehengelassen. Vor der Aufarbeitung wurde das Gemisch noch kurze Zeit auf dem Dampfbad erwärmt. Das mit Wasser ausgefällte Rohprodukt bildete nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester-Benzin feine gelbe Nadeln vom Schmp. 193—194°.

5.286 mg Sbst.: 14.205 mg CO₂, 3.450 mg H₂O. — 3.342 mg Sbst.: 0.179 ccm N (24.5°, 757 mm).

C₂₉H₃₄O₄N₂. Ber. C 73.34, H 7.23, N 5.90. Gef. C 73.29, H 7.30, N 6.12.

1-Methyl-östradiol-17-monoacetat.

0.1 g 1-Methyl-östradiol-diacetat wurde mit 2.5 ccm Eisessig und 0.5 ccm 30-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die gelbe Lösung mit kaliumacetathaltigem Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wurde mit Bicarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Nach mehrmaligem Umlösen des Rückstandes aus Methanol, einmal unter Zusatz von Tierkohle, erhielt man das 1-Methyl-östradiol-17-monoacetat in farblosen Nadeln vom Schmp. 199—200°.

4.930 mg Sbst. (im Hochvak. bei 100° getr.): 13.865 mg CO₂, 3.77 mg H₂O.
C₂₁H₂₈O₃. Ber. C 76.78, H 8.59. Gef. C 76.75, H 8.56.

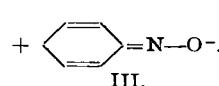
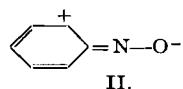
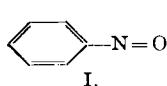
Östradiol-17-monoacetat¹⁷⁾.

0.2 g Östradiol-diacetat wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 1 ccm 30-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Hierbei färbte sich die Lösung carminrot und zeigte grüne Fluoreszenz. Nach dem Erkalten wurde die Reaktions-Lösung mit kaliumacetathaltigem Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wurde mit Bicarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Nach dem Umlösen des Rückstandes aus währ. Alkohol, einmal unter Zusatz von Tierkohle, erhielt man das Östradiol-17-acetat in feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 215—217°.

**80. Yojiro Tsuzuki, Taku Uemura und Naoichi Hirasawa:
Die Absorptionsspektren substituierter Nitrosobenzole. Der Resonanz-
effekt der Substituenten.**

[Aus d. Musashi-Hochschule Tokio-Nakaarai u. d. Tokio-Kogyo-Universität.]
(Eingegangen am 8. Februar 1941.)

Beim Nitrosobenzolmolekül besteht Resonanz zwischen den Formen I, II und III:



Die infolge der Resonanz vorhandene Polarisation und damit die Lichtabsorption können durch einen Substituenten je nach seiner chemischen Natur

¹⁷⁾ Vergl. auch K. Miescher u. C. Scholz, Helv. chim. Acta **20**, 263 [1937].