

Nach beendeter Reaktion wird das Toluol dekantiert und der Niederschlag mit Benzol nachgewaschen. Der Rückstand wird in üblicher Weise unter Äther mit Sodalösurg und Natronlauge zersetzt. Der Extrakt hinterläßt nach dem Trocknen und Eindampfen ein Öl, das beim Anrühren mit wenig Methanol bald erstarrt. Man krystallisiert aus Methanol um und erhält das Isochinolin rein mit einem Schmp. von 78—79.5° (unkorr.). Ausb. an Reinkristall: 0.24 g.

4.655 mg Sbst.: 15.310 mg CO₂, 2.200 mg H₂O. — 3.710 mg Sbst.: 0.1789 ccm N (22°, 716 mm).

C₁₁H₁₁N. Ber. C 89.65, H 5.38, N 4.98. — Gef. C 89.70, H 5.28, N 5.25.

Hydrochlorid: Dieses bildet sich beim Versetzen einer äther. Lösung der Base mit äther. Salzsäurelösung als hellgelbe Verbindung. Nach dem Umfällen aus Aceton mit Äther schmilzt es im zugeschmolzenen Röhrchen bei 123—127°.

Pikrat: Das Pikrat wird in Benzol-Lösung leicht gebildet. Nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol erhält man lange gelbgrüne, flache Nadeln vom Schmp. 164—165° (unkorr.).

3.865 mg Sbst.: 0.3993 ccm N (23°, 716 mm).

C₂₇H₁₈O₄N₄. Ber. N 10.98. Gef. N 11.23.

**269. Hans Herloff Inhoffen und Gerhard Zülhsdorff:
Übergang von Sterinen in aromatische Verbindungen, VI. Mittell.*):
Die Darstellung des Follikelhormons Oestradiol aus Cholesterin**).**

[Aus d. Hauptlaborat. d. Schering A.-G., Berlin.]
(Eingegangen am 14. November 1941.)

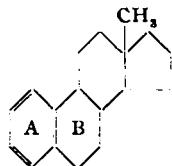
Im Anschluß an die Reindarstellung und Konstitutionsaufklärung der Sexualhormone wurden die Versuche zu ihrer künstlichen Darstellung aus Sterinen bzw. Sterinabbauprodukten aufgenommen. Innerhalb weniger Jahre konnten darauf das Progesteron und das Testosteron durch Umwandlung von Stigmaterin sowie Cholesterin erhalten werden. Lediglich das Oestron bzw. das eigentliche Follikelhormon, das Oestradiol, hatte sich bisher allen Versuchen einer chemischen Darstellung aus Sterinen bzw. Steroiden sowie auch einer Totalsynthese widersetzt.

Die besondere Schwierigkeit der Umwandlung von Sterinen in Oestradiol bzw. Oestron liegt im wesentlichen in dem Umstand begründet, daß das

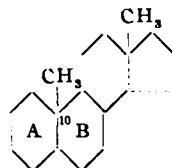
*) V. Mitteil.: B. 74, 604 [1941]. Weitere Mitteil.: Angew. Chem. 53, 471 [1940]; Naturwiss. 26, 756 [1938]; 25, 125 [1937]; A. 497, 130 [1932].

**) Diese Arbeit ist Hrn. Prof. A. Windaus zum 65. Geburtstag (25. Dezember 1941) gewidmet. Die erste und grundlegende Anregung zur Bearbeitung des Themas „Aromatisierung“ gab die nähere Untersuchung des Überganges vom Ergopinakon in Neocorticosterin, eines der ersten Probleme, das mir von Hrn. Prof. Windaus im Jahre 1932 gestellt wurde. Zu jener Zeit war das Follikelhormon noch nicht als Steroidphenol erkannt worden, das Ziel seiner Darstellung durch partielle Aromatisierung des Sterin-Vierring-Systems gab erst nachträglich dem Problem die spezielle Richtung und Bedeutung. Als ich Göttingen verließ, durfte ich dieses Thema zur weiteren Bearbeitung mitnehmen; auch hierfür möchte ich meinem hochverehrten Lehrer an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Follikelhormon einen aromatischen Ring besitzt, während die übrigen bekannten Steroide voll-hydroaromatischer Natur sind. Hiermit steht im Zusammenhang, daß das Ringsystem der Oestran-Verbindungen nur 18 Kohlenstoff-Atome aufweist im Gegensatz zu den 19 C-Atomen des Ringsystems der übrigen Steroide, und zwar fehlt den Vertretern der Follikelhormongruppe die anguläre Methylgruppe, die sonst zwischen den Ringen A und B am Kohlenstoff-Atom 10 haftet.



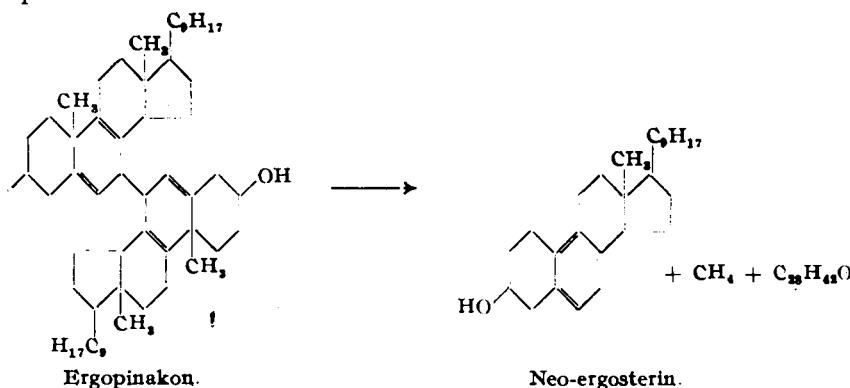
Oestran-Verbindungen. C...



Androstan-Verbindungen. C₁₈

Diese anguläre Methylgruppe steht dem Übergang der Ringe A und/oder B in den aromatischen Zustand im Wege, oder anders ausgedrückt, sie ist von der Natur sicherlich an diese Stelle gesetzt worden, um den hydroaromatischen Zustand der betreffenden Steroide aufrecht zu erhalten. Die Entfernung dieser Methylgruppe stellte somit das wesentliche Ziel der „Aromatisierung“ dar, dessen Erreichung die Lösung des Problems bringen mußte.

Den ersten Anhaltspunkt dafür, daß eine bevorzugte Lösung der normalerweise sehr fest haftenden 10-Methyl-Gruppe möglich ist, gab der Übergang des Ergopinakons in das Neo-ergosterin. Im Verlauf dieser von Windaus und Borgeaud¹⁾ entdeckten Reaktion, die folgendermaßen formuliert werden kann, wird die 10-Methyl-Gruppe schon bei 135° als Methan abgespalten:

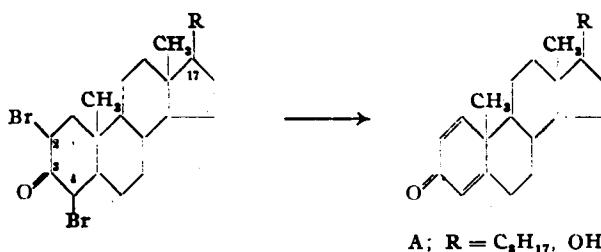


Die Vorstellungen vom Bau des Ergopinakons, die ihren Niederschlag in der angegebenen Konstitution gefunden haben, sowie vom Ablauf der außergewöhnlichen Aromatisierungs-Reaktion führten zu der Hypothese, daß man zur Darstellung des Follikelhormons bzw. ähnlich gebauter Steroidphenole im Ring A zweifach ungesättigte

¹⁾ A. 460, 235 [1928].

3-Ketone von Steroiden darstellen und diese speziell ungesättigten Verbindungen bis zur Methan-Abspaltung erhitzen müsse.

Die Darstellung der heute so leicht zugänglichen zweifach ungesättigten Ketone hat im Anfang eine Reihe unerwarteter Schwierigkeiten bereitet. Die von dem einen von uns (H. H. I.²⁾) sowie von anderen Arbeitskreisen zunächst für geeignet gehaltenen Wege, nämlich die Untersuchung der bei der Bromierung des Cholestenons erhaltenen Produkte sowie der vom Cholesterin-dibromid sich ableitenden Bromide, führten — was das Hauptziel anbetrifft — ausnahmslos in Sackgassen, während die Eignung des 2.4-Dibromcholestanons infolge der Bildung von schwerlöslichen Pyridinium-Verbindungen bei der Bromwasserstoffabspaltung mittels Pyridins zunächst unerkannt blieb. Die merkwürdig begrenzte Neigung des Broms, in die 2-Stellung des



Vierringsystems zu gehen, sowie die Neigung dieses Halogens sowie anderer Substituenten von hier aus über die 4-Stellung teilweise bis in den Ring B zu wandern und dort Doppelbindungen auszubilden, ließen die Darstellung der gewünschten im Ring A zweifach ungesättigten Ketone eine Zeitlang unmöglich erscheinen. Schließlich gelang es, aus den 2.4-Dibromiden des Cholestanons-(3)- und Androstanol-(17)-ons-(3) durch Bromwasserstoffabspaltung die gewünschten ungesättigten Verbindungen zu erhalten³⁾.

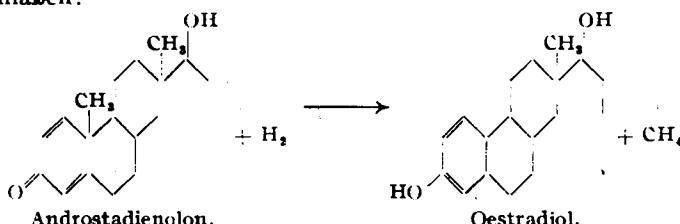
Auch die ersten Aromatisierungsversuche mit dem so dargestellten Δ^{1,2,4,5}-Cholestadienon-(3) (A, R = C₆H₁₇) verliefen im Gegensatz zu der Ergopinakon-Aromatisierung zunächst wenig ermutigend, da meistens schwer trennbare, ölige Gemische erhalten wurden, aus denen sich die zu schwach sauren Sterinphenole nicht ohne weiteres mittels Alkalies abtrennen ließen. Erst die Übertragung der Versuche in die Androstanreihe lieferte normal alkalilösliche Produkte. Jedoch blieb der endgültige Erfolg auch hier noch eine Weile versagt, da die Aromatisierung des zunächst nur in unreiner Form erhältlichen Δ^{1,2,4,5}-Androstadiendions-(3.17) — wahrscheinlich infolge der Anwesenheit von restlichem, schwer entfernbarem Brom — durch Nebenreaktionen, wie Dehydrierung und Isomerisierung, kompliziert wurde.

Endlich waren wir soweit, das Δ^{1,2,4,5}-Androstadienol-(17)-on-(3) zur Aromatisierung anzusetzen. Im evakuierten Rohr 10 Min. auf etwa 325° erhitzt, lieferte es zwischen 30 und 50% saure Anteile, aus denen sich nach Hochvakuum-Destillation durch direkte Krystallisation ein Roh-Oestradiol abtrennen ließ, das nach weiterer Reinigung über die Digitonin-Additionsverbindung reines Oestradiol lieferte. Wir haben die genaue und einwandfreie Charakterisierung unseres Oestradiols aus Cholesterin sehr häufig

²⁾ B. 69, 1134, 1702, 2141 [1936]; 70, 1695 [1937].

³⁾ B. 71, 1720 [1938]; 72, 1686 [1939]; 78, 451 [1940].

wiederholt und jedesmal wieder bestätigt. Die Reaktion verläuft schematisch folgendermaßen:



Wie schon von dem einen von uns⁴⁾ mitgeteilt, ist die Bildung des Oestra-diol aus Androstadienolon letzten Endes doch überraschend, denn die zur Lockerung des 10-Methyls notwendige Einführung der beiden Doppelbindungen hat den Ring A so wasserstoffsarm gemacht, daß eine Methan-Abspaltung formelmäßig eigentlich ein im Ringsystem ungesättigteres Oestradiol entstehen lassen müßte, möglicherweise eine equinähnliche Substanz. Anscheinend findet jedoch primär im wesentlichen keine Methan-Abspaltung statt, sondern eine Methyl-Abspaltung, wonach die beiden radikalartigen Bruchstücke den zu ihrer Absättigung notwendigen Wasserstoff anderen Molekülen bzw. der sekundären Hydroxylgruppe am C₁₇ entziehen⁵⁾. Es kann gesagt werden, daß wir diesem Umstand wohl überhaupt die Bildung von Oestradiol verdanken; denn wenn im Verlauf der Aromatisierung primär durch Methan-Abspaltung eine Doppelbindung C₁₀—C₉ entstünde, würde eine Rückbildung des Asymmetriezentrums 9 durch intermolekulare Wasserstoff-Verschiebung während der Reaktion bzw. durch nachträgliche Hydrierung möglicherweise zu Iso-Verbindungen führen. Eine Unterstützung der Annahme einer primären Methyl-Abspaltung liefert der Befund, daß bei Durchführung der Reaktion in Gegenwart von wasserstoffspenden Lösungsmitteln, wie Tetralin, die Oestradiolausbeute ganz erheblich gesteigert wird. Die Gewinnung des Oestradiols aus Cholesterin in technischem Maßstabe über die Hauptzwischenstufen Dehydro-androsteron und Androstadienolon ist heute möglich.

Beschreibung der Versuche.

Aromatisierung des Androstadienolons zu Oestradiol.

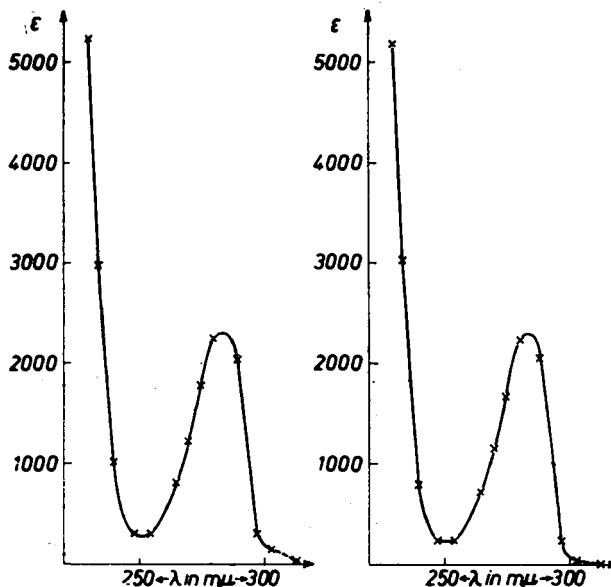
2 g Androstadienolon wurden in einem evakuierten und zugeschmolzenen Rohr im Metallbad 12 Min. auf 325° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das dunkelgefärbte, unter der Quarzlampe hellblau fluoreszierende Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und 10-mal mit je 50 ccm 5-proz. Kalilauge ausgeschüttelt; hierbei gingen die stark phenolischen Bestandteile — anfangs mit dunkelgrüner Farbe — in Lösung. Die Alkali-Auszüge wurden vereinigt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei die Phenole teilweise in fester Form ausfielen; sie wurden in Äther aufgenommen und die weinrote Ätherlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute betrug 0.565 g eines tiefdunkel gefärbten Öls, das zur Entfernung der Harze im Hochvak. bei 180—190° destilliert wurde. Das schwach

⁴⁾ H. H. Inhoffen, *Angew. Chem.* **53**, 471 [1940].

5) Hierfür spricht z. B. die Bildung beträchtlicher Mengen von Ketonen, aus denen wir kleine Mengen Oestron zu isolieren vermochten.

gefärbte Destillat (0.480 g) wurde in Äther gelöst, mit der gleichen Menge Petroläther versetzt und der Krystallisation überlassen. Es wurden 0.274 g eines Roh-Oestradiols vom Schmp. um 130—150° erhalten, das sich je nach der Krystallisationsgeschwindigkeit in schön ausgebildeten Nadeln oder in Drusen abschied.

Reinigung über das Digitonid: 0.274 g des Roh-Krystallisates vom Schmp. 130—150° wurden in 1.9 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und in der Siedehitze mit einer Lösung von 1.3 g Digitonin in 11 ccm 80-proz. Alkohol versetzt. Beim Erkalten schied sich das Digitonid in feinen nadelartigen Drusen ab. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus 25, 15 und 13 ccm 80-proz. Alkohol erhielt man 0.47 g Digitonid. Es wurde in möglichst wenig Pyridin gelöst und mit 200 ccm Äther versetzt. Sobald das Digitonin ausgeflockt war, wurde es abfiltriert und das Filtrat durch mehrmaliges Durchschütteln mit 10-proz. Oxalsäurelösung vom Pyridin befreit. Nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers wurde ein krystalliner Rückstand erhalten (0.105 g), der mehrmals aus wäsr.



$$\text{Extinktionskoeffizient } \epsilon = \frac{M}{c \times d} \times \log \frac{J_0}{J} \text{ cm}^{-1}$$

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

Oestradiol aus Cholesterin. Natürl. Oestradiol.

Methanol umkristallisiert wurde. Man erhielt so das Oestradiol aus Cholesterin in derben Krystallen vom Schmp. 173—174°. Aus reinem Alkohol krystallisierte es in feinen Nadeln vom gleichen Schmelzpunkt. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Oestradiol vom Schmp. 174° ergab keine Erniedrigung. Im Allen-Doisy-Test an der kastrierten weiblichen Ratte war das erhaltene Produkt genau wie natürliches Oestradiol mit 0.1 γ voll wirksam. $[\alpha]_D^2: +73.3^\circ, +71.7^\circ$ (Dioxan). Das Spektrum ist in der Abbild. wiedergegeben.

4.155 mg Sbst. (bei 70° im Hochvak. getr.): 12.070 mg CO₂, 3.290 mg H₂O.
 $C_{18}H_{24}O_4$. Ber. C 79.36, H 8.89. Gef. C 79.23, H 8.86.

Benzoat: 32 mg Oestradiol aus Cholesterin wurden in 20 ccm 5-proz. Kalilauge unter schwachem Erwärmen gelöst und nach Schotten-Baumann mit 0.3 ccm Benzoylchlorid benzoxyliert. Das ausgefallene Benzoat wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach wiederholtem Umlösen aus Methanol-Wasser erhielt man das Benzoat in schönen Nadeln vom Schmp. 192—193°. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Oestradiolbenzoat (Schmp. 192—193°) zeigte keine Erniedrigung. Die Ratten-Einheit im Allen-Doisy-Test betrug 0.225 γ und zeigte mit den Daten des entsprechenden Esters aus natürlichem Oestradiol volle Übereinstimmung (0.225 γ).

$[\alpha]_D^{20}$: +53.2° (Dioxan).

4.248 mg Sbst. (bei 100° im Hochvak. getr.): 12.390 mg CO₂, 2.830 mg H₂O.
 $C_{22}H_{28}O_4$. Ber. C 79.74, H 7.50. Gef. C 79.55, H 7.46.

Diacetat: 35 mg Oestradiol aus Cholesterin wurden mit 1.5 ccm Essigsäureanhydrid 25 Min. gekocht. Das Essigsäureanhydrid wurde im Vak. verdampft und der Rückstand aus wässr. Alkohol umkristallisiert. Man erhielt farblose Blättchen vom Schmp. 126°, die mit natürlichem Oestradioldiacetat (Schmp. 125—126°) gemischt keine Schmelzpunkterniedrigung gaben.

5.114 mg Sbst. (bei 70° im Hochvak. getr.): 13.935 mg CO₂, 3.670 mg H₂O.
 $C_{22}H_{28}O_4$. Ber. C 74.12, H 7.92. Gef. C 74.31, H 8.03.

270. Hermann Suida und Vinzenz Prey: Über den Aufschluß von Säure-Lignin.

[Aus d. Institut für Chem. Technologie organ. Stoffe an d. Techn. Hochschule, Wien.]
 (Eingegangen am 17. September 1941.)

Wenn man Säure-Lignin einer Hitzebehandlung unterwirft, z. B. einer trocknen Destillation ohne Wasserstoffzufuhr, so erhält man etwa 10—14% Teer und etwa 50% koksartigen Rückstand.

Tafel 1.

	Ausbeute in %		Literatur
	Teer	Rückstand	
Destillation	14.4	57.2	F. Fischer u. H. Schrader ¹⁾
Destillation	8.0	—	M. Phillips ²⁾
Destillation	13.0	50.0	P. Klason ³⁾
Destillation	13.3	44.3	E. Heuser u. Mitarb. ⁴⁾
Vakuum-Destillation	11.6	55.0	F. Fischer u. H. Tropsch ⁵⁾
Vakuum-Destillation	15.0	52.0	A. Pictet u. M. Gaulis ⁶⁾
Destillation mit überhitztem Wasser dampf	13.4	66.0	W. Fuchs ⁷⁾

¹⁾ Gesammelte Abh. Kenntn. Kohle 5, 55, 106 [1920].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 51, 2420 [1929].

³⁾ Ztschr. angew. Chem. 22, 1205 [1909]; 28, 1522 [1910].

⁴⁾ Ztschr. angew. Chem. 82, 41 [1919]; Papierfabrikant 28, 69 [1925].

⁵⁾ Gesammelte Abh. Kenntn. Kohle 7, 84, 181 [1923].

⁶⁾ Helv. chim. Acta 6, 627 [1923]. ⁷⁾ B. 60, 957 [1927].