

Die katalytische Hydrierung erfolgte in einer Mikroapparatur nach C. WEYGAND¹⁾, die durch eine Vorrichtung zur Konstanthaltung der Temperatur des Reaktionsgefäßes vervollständigt wurde. Als Katalysator diente Platinoxyd nach R. ADAMS.

Einwaage: 20.0 mg 6-aldo-D-Fructose. Wasserstoffverbrauch (20°, 760 Torr): 2.36 ccm (Halbhydrierung zu Fructose, theoret. 2.73 ccm), 4.68 ccm (Vollhydrierung zu Mannit und Sorbit, theoret. 5.47 ccm).

Die bei der Halbhydrierung entstandene Fructose wurde kristallin abgeschieden und papierchromatographisch identifiziert (*Benzidin* als Sprühreagenz). Von den Hexiten kristallisierte Mannit; Sorbit verblieb in der Mutterlauge. Beide wurden wieder papierchromatographisch identifiziert (*Vanillin* als Sprühreagenz).

Bei der Ausführung der Untersuchungen wurden wir von Fräulein G. KLEIN auf beste unterstützt.

¹⁾ C. WEYGAND, Organ.-Chem. Experimenterkunst, 2. Aufl., S. 695, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1948; vgl. auch PREGL-ROTH, Quantitat. organ. Mikroanalyse, S. 211, Springer-Verlag, Wien 1958.

ERICH HECKER und ELISABETH WALK

Zur Chemie der *p*-Chinole, III¹⁾

o-Chinon-diacetate und weitere Aminoanaloge der natürlichen Östrogene

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München
(Eingegangen am 12. September 1960)

Herrn Prof. Dr. R. Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Neben den Steroid-*p*-chinol-acetaten werden bei Oxydation von Östron und Östradiol-(17 β)-monoacetat mit Bleitetraacetat in Eisessig die entsprechenden *o*-Chinon-diacetate erhalten. Die Darstellung von 3.17 β -Diamino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien und von 3-Amino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienon-(17), ausgehend von 17-Oxo-*östra-p*-chinol-(10 ξ), sowie von 3-Hydroxy-17 β -amino- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrien aus Östron-2.4-dinitrophenyl-hydrazen wird beschrieben. Die 17-Aminogruppe ist β -orientiert. Damit sind sämtliche Aminoanalogen der natürlichen Östrogene bekannt.

Aminoanaloge der natürlichen Östrogene waren lange Zeit unbekannt, obwohl sie von hohem biochemischem Interesse sind. Ihre Darstellung ist vor allem daran gescheitert, daß es bis vor kurzem kein Verfahren gab, das den Austausch einer phenolischen Hydroxyl- gegen eine Aminogruppe am Benzolring gestattet¹⁾. Präparative Möglichkeiten dazu wies erstmals die Chemie der *p*-Chinole^{2,3)}, so daß die Darstellung der 3-Aminoanalogen des Östradiols und des Östrons auf verschiedenen Wegen^{1,4)}

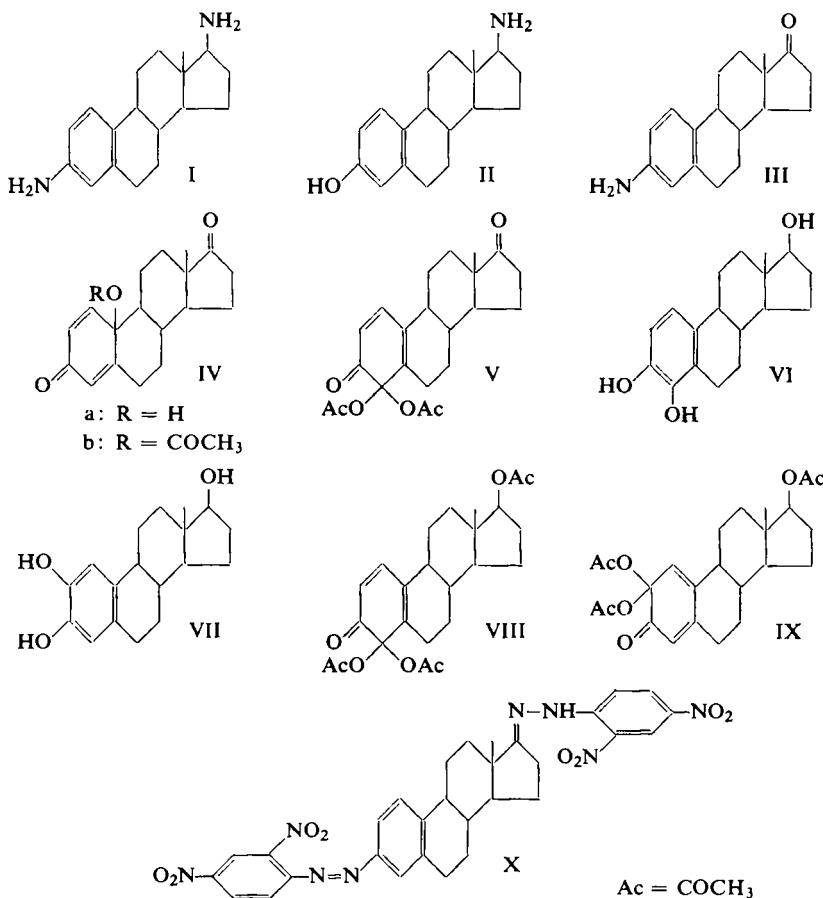
¹⁾ II. Mitteil.: E. HECKER, Chem. Ber. 92, 3198 [1959].

²⁾ E. HECKER und G. C. MUELLER, J. biol. Chemistry 233, 991 [1958].

³⁾ E. HECKER, Chem. Ber. 92, 1386 [1959].

⁴⁾ A. M. GOLD und E. SCHWENK, J. Amer. chem. Soc. 81, 2198 [1959].

möglich wurde. Im folgenden wird über die Darstellung der übrigen Aminoanalogen der natürlichen Östrogene berichtet⁵⁾.



Geeignetes Ausgangsmaterial zur Darstellung des 3,17-Diaminoanalogen (I) ist das 17-Oxo-östra-*p*-chinol-(10ξ) (IVa) bzw. dessen Acetat (IVb). Das letztere wird durch Oxydation von Östron mit Bleitetraacetat in Eisessig und Chromatographie des Reaktionsgemisches an Aluminiumoxyd erhalten; es läßt sich mit Kaliumcarbonat in Methanol praktisch quantitativ zum *p*-Chinol IVa umestern^{3,6)}.

Im Anschluß an unsere ersten Notizen⁷⁾ über die Darstellung von Steroid-*p*-chinolen auf diesem Wege haben A. M. GOLD und E. SCHWENK⁸⁾ über denselben Gegenstand publiziert und unsere Befunde bestätigt.

⁵⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der GDCh-Hauptversammlung 25.–30. 4. 1960 in Stuttgart, vgl. Angew. Chem. **72**, 575 [1960].

⁶⁾ E. HECKER, Naturwissenschaften **46**, 514 [1959].

⁷⁾ E. HECKER, Chemiker-Ztg. **82**, 588 [1958]; sowie Laurentian Hormone Conference 1957, Mont Tremblant, Quebec, Canada, vgl. Recent. Progr. Hormone Res. XIV, 131, 133 [1958].

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **80**, 5683 [1958].

Die Chromatographie der harzigen Oxydationsprodukte des Östrons liefert neben IVb Fraktionen, die mit methanolischer Bariumhydroxydlösung die für *o*-Chinon-diacetate charakteristische Farbreaktion^{9,10)} geben. Rechromatographie dieser Fraktionen gibt farblose Kristalle, die von 200–201° schmelzen und auch in ihren spektroskopischen Eigenschaften mit dem 4,4-Diacetoxy- $\Delta^{1,5(10)}$ -östradien-dion-(3,17) (V)⁸⁾ identisch sind.

Die Rechromatographie der früher erhaltenen³⁾ Reaktionsharze von Östradiol-(17 β)-monoacetat führt zur Anreicherung von 2 Ba(OH)₂-positiven Harzfraktionen, die sich in ihrer Wanderungsgeschwindigkeit auf der Aluminiumoxydsäule unterscheiden, aber nicht zur Kristallisation gebracht werden können. Katalytische Hydrierung der vereinigten Fraktionen liefert ein Kristallisat, Schmp. 182–183°, dessen Analyse mit der Zusammensetzung eines 2- bzw. 4-Acetoxy-östradiol-(17 β)-acetats in Einklang steht. Es besteht aus 2 FOLIN-aktiven Komponenten (Monophenolen) und zeigt im IR-Spektrum 3 an Stelle der für ein einheitliches 2- bzw. 4-Acetoxy-östradiol-(17 β)-acetat zu erwartenden 2 Estercarbonylbanden. Dementsprechend erhält man durch Umesterung der Kristalle in Methanol/*p*-Toluolsulfinsäure ein Gemisch zweier Triole, die sich im *R*_F-Wert deutlich unterscheiden, und die beide die für Brenzatechinabkömmlinge charakteristische Reaktion mit FOLINS Reagenz geben. Durch Umkristallisieren des Gemisches aus Isopropylalkohol lässt sich ein papierchromatographisch einheitliches Triol vom Schmp. 252–253° isolieren, dem entsprechend seinen UV-spektrophotometrischen und papierchromatographischen Daten die Struktur eines 4-Hydroxy-östradiols-(17 β) (VI) zukommt. Das 2-Hydroxy-östradiol-(17 β) (VII) lässt sich in der Mutterlauge papierchromatographisch nachweisen und hat den kleineren *R*_F-Wert. Die 2-Hydroxyverbindung des Östriols hat kürzlich als Vorstufe des aus Urin isolierten 2-Methoxy-östriols¹¹⁾ Bedeutung erlangt¹²⁾. Die Verbindungen VI und VII charakterisieren das nichtkristallisierte Ausgangsmaterial als die bisher unbekannten *o*-Chinon-diacetate VIII und IX.

Entsprechend dem Tetralin-*p*-chinol und seinen Derivaten¹⁾ bildet das 17-Oxo-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (IVa) sowie sein Acetat (IVb) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in saurer Lösung unter Aromatisierung und Abspaltung des Substituenten am tertiären C-Atom eine 3-Azogruppierung aus. Wie man am Östron zeigen kann, reagiert unter den Bedingungen der Umsetzung auch die 17-Oxofunktion mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, so daß als Reaktionsprodukt von IVa bzw. IVb das äußerst schwer lösliche 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des [2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienons-(17) (X) erhalten wird.

Die zur hydrierenden Spaltung des [2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienols-(17 β) angegebenen Bedingungen¹⁾ erweisen sich zur gleichzeitigen Hydrogenolyse einer Hydrazongruppierung in 17-Stellung als nicht optimal. Es wurde daher in Modellversuchen die Hydrierung des Östron-2,4-dinitro-phenylhydrazons untersucht und gefunden, daß es sich mit viel Raney-Nickel in Tetrahydrofuran/

9) R. CRIEGEE und K. KLONK, Liebigs Ann. Chem. 564, 1 [1949].

10) F. WESSELY, J. KOTLAN und I. SINWEL, Mh. Chem. 83, 902 [1952].

11) J. FISHMAN und T. F. GALLAGHER, Arch. Biochem. Biophysics 77, 511 [1958].

12) R. J. B. KING, Biochem. J. 74, 22P [1960].

Methanol bei 45° in 83-proz. Ausbeute zum 17-Aminoanalogen (II) des Östradiols spalten läßt. Als Nebenprodukt der hydrierenden Spaltung wird in geringer Menge (3 % d. Th.) Östron isoliert. Es ist anzunehmen, daß das Keton aus dem Hydrazon durch Umhydrazonisierung mit Formaldehyd entsteht, der sich in geringem Umfang beim Zusammenbringen des hochaktiven Katalysators mit Methanol bildet. Allerdings kann die Menge des Östrons weder durch Verwendung von Essigester als Lösungsmittel, noch durch Vorhydrieren des Katalysators in Tetrahydrofuran allein beeinflußt werden.

Durch Acetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid läßt sich II in das Diacetat überführen, aus dem durch partielle Umesterung mit Methanol/*p*-Toluolsulfosäure das 17-Monoacetat erhalten wird.

Das 17-Aminoanaloge II des Östradiols soll sich nach einem Patent der SCHERING AG bei Reduktion von Östronoxim mit Natrium in Alkohol bilden, wurde aber nicht isoliert, sondern mit NaNO₂ zu Östradiol umgesetzt¹³⁾. Später konnte SCHEURLEN¹⁴⁾ nach Reduktion von Östronoxim ein Diacetat und ein 17-Monoacetat fassen.

Unter ähnlichen Bedingungen wie das Östron-2,4-dinitro-phenylhydrazon kann auch X hydrierend gespalten werden. Man erhält das 3,17-Diaminoanaloge I des Östradiols-(17β), das papierchromatographisch charakterisiert und in Form des schwer löslichen und hochschmelzenden Diacetats isoliert wird. In Analogie zu der Spaltung des Östron-2,4-dinitro-phenylhydrazons entsteht in kleiner Menge die entsprechende 17-Oxo-Verbindung, also das 3-Aminoanaloge (III) des Östrons⁴⁾, das man papierchromatographisch und als Acetylverbindung charakterisiert.

Die bei I bzw. II in 17-Stellung eingeführte Aminogruppe kann entweder 17α- oder 17β-Stellung einnehmen. Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen folgt die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel der Regel des „Rückseitenangriffs“. Es ist deshalb zu vermuten, daß die 17-Aminogruppe ebenso wie die 17-Hydroxylgruppe bei der Hydrierung des Östrons¹⁵⁾ die quasiäquatoriale 17β-Stellung einnimmt. Dies kann auch durch Vergleich der molekularen Drehungen der dargestellten 17-Amino-steroide mit denen der 17α- bzw. 17β-Hydroxy-Reihe wahrscheinlich gemacht werden.

Die spezifischen Drehungen der Acetate des Östradiols-(17α) und -(17β) sind bisher nicht gemessen worden. Östradiol-(17α)-monoacetat wird erstmalig beschrieben. Die in Tab. I angegebenen molekularen Drehungen der jeweiligen Mono- und Diacetate stimmen erwartungsgemäß innerhalb der Fehlergrenze der Methode überein.

Man erkennt aus Tab. 1, daß sich die molekulare Drehung in der 17α-Reihe beim Übergang vom Diol zu den Acetaten nur wenig ändert. In der 17β-Reihe ist dagegen eine starke Abnahme der molekularen Drehungen zu beobachten. Die 17-Amino-analogen zeigen diesen Gang der molekularen Drehung noch ausgeprägter.

Über die biologische Wirksamkeit der dargestellten Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet.

¹³⁾ Engl. Pat. 428 133; Holl. Pat. 35 557; C. 1935 II, 2548.

¹⁴⁾ H. SCHEURLEN, Diplomarb. Univ. Tübingen 1953; vgl. auch H. DANNENBERG, H. SCHEURLEN und I. SIMMER-RÜHLE, Liebigs Ann. Chem. 600, 68 [1956], Fußnote 3.

¹⁵⁾ L. FIESER und M. FIESER, Steroids, Reinhold Publ. Corp. New York 1959, S. 465.

Tab. 1. Molekulare Drehung bei Östradiol-(17 α) und -(17 β) sowie den dargestellten 17-Aminoanalogen. Alle Werte sind, wenn nicht besonders vermerkt, in 1-proz. Dimethylformamidlösung gemessen. Die Schwankungen der M_D -Werte sind mit ca. ± 6 Einheiten anzusetzen

Verbindung	17 α -Reihe [M_D]	17 β -Reihe [M_D]
Östradiol	+158°	+200°
Östradiol-17-monoacetat	+144°	+140°
Östradiol-3,17-diacetat	+136°	+135°
3-Hydroxy-17-amino- $\Delta^{1,3,5}(10)$ -östratrien (II)	—	+204°
17-Monoacetat von II	—	+21°
3,17-Diacetat von II	—	+17°
Diacetat des 3,17-Diamino- $\Delta^{1,3,5}(10)$ -östratriens (I)	—	+7°

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit möchten wir Herrn Professor BUTENANDT herzlich danken. Herrn Professor Dr. K. JUNKMANN, Schering AG, Berlin, sind wir für das zur Verfügung gestellte Östron sowie eine Probe angereicherten Östradiols-(17 α) zu Dank verbunden. Die Messung der Spektren verdanken wir Fräulein I. KÖHLER (IR) und Fräulein G. SCHILD (UV).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Mikroanalysen sind von Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Obfr., und A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Alle IR-Spektren sind in KBr, alle UV-Spektren — wenn nicht anders vermerkt — in Äthanol gemessen. Zur Chromato-

Tab. 2. Papierchromatographische Charakterisierung der dargestellten Verbindungen, vgl. auch Tab. 3

Verbindung	R_F -Werte im System	
	B	C
Brenzcatechin	—	0.23 *)
Hydrochinon	—	0.01 *)
Resorcin	—	0.03
Östradiol-(17 α)	0.21	0.76
Östradiol-(17 α)-monoacetat	0.79	0.92
Östradiol-(17 β)-monoacetat ³⁾	0.75	0.90
Tetralin- <i>p</i> -chinol ³⁾	0.14	0.64
17-Oxo-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ) (IV a)	0.11	0.84
17-Oxo-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ)-acetat (IV b)	0.23	0.94
4-Acetoxy-östradiol-(17 β)-acetat	0.78	—
2-Acetoxy-östradiol-(17 β)-acetat	0.56	—
3-Hydroxy-17 β -amino- $\Delta^{1,3,5}(10)$ -östratrien (II)	0.01	0.01
3-Hydroxy-17 β -acetamino- $\Delta^{1,3,5}(10)$ -östratrien	0.01	0.62
3-Amino-17-oxo- $\Delta^{1,3,5}(10)$ -östratrien (III)	0.50	—
3,17 β -Diamino- $\Delta^{1,3,5}(10)$ -östratrien (I)	0.45	0.70

*) Flecken, die bereits ohne Einwirkung von NH₃-Dämpfen sichtbar sind.

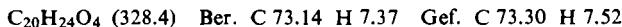
graphie wird Aluminiumoxyd der Firma WOELM, Eschwege, verwendet. DPNH-Lösung ist eine kalt gesättigte Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Glykolmonomethyläther (ca. 20 mg/ccm). Die Lösungsmittelsysteme zur Papierchromatographie (Tab. 2) werden, wie früher beschrieben³⁾, benutzt. Brenzcatechin- und Hydrochinonabkömmlinge geben bereits

bei der Anfärbung mit FOLINS Reagenz allein — ohne Räucherung mit Ammoniakdämpfen — die typische Farbreaktion. Sie können auf diese Weise von Monophenolen, aromatischen Monoaminen und Resorcinabkömmlingen unterschieden werden. Bariumhydroxydlösungen sind 0.3 n in Methanol.

17-Oxo-östra-p-chinol-(10 ξ)-acetat (IVb)⁶⁾: 2.7 g Östron (10 mMol) werden in 330 ccm Eisessig aufgeschwemmt und unter Rühren innerhalb von 8 Stdn. mit einer Lösung von Bleitetraacetat in Eisessig (4 Äquiv. aktives Acetoxyl) versetzt³⁾. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit Methylenechlorid, Wasser und Hydrogencarbonat aufgearbeitet. Das als Reaktionsprodukt erhaltene gelbe Harz wird in 5 ccm Benzol aufgenommen und auf Al₂O₃ (anionotrop, Akt.-St. IV, 2.5 × 120 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1 / Benzol, 2 / Benzol/Chloroform (10 : 1), 4 / Benzol/Chloroform (10 : 3) und fängt 40-ccm-Fraktionen auf. Der Inhalt der Fraktionen wird papierchromatographisch (System B) und mit Ba(OH)₂-Lösung überprüft.

Frakt. Nr.	Menge g	Beschaffenheit, Identität	Ba(OH) ₂ in Methanol
1–92	—	—	—
93–110	0.188	gelbes Harz	+
111–119	0.108	gelbes Harz mit wenig IVb	—
120–155	0.682	IVb mit wenig Harz	—
156–163	0.007	wenig IVb, Harz	—

Fraktt. 120–155 werden vereinigt (700 mg Rohprodukt, 21 % d. Th.) und aus Methanol sowie Aceton umkristallisiert, 519 mg IVb, Schmp. 237–239° (zugeschm. Kapilläre, bei 230° in den Apparat), [α]_D²⁵: +31° (1 % in Dioxan). Aus den Mutterlaugen und den Randfraktionen der Chromatographie lässt sich noch weiteres IVb gewinnen.



λ_{\max} 248 m μ , ϵ_{\max} 13 000; IR: ν_{C=O} Ester, Keton 5.75, ν_{C=O} konj. 5.98, ν_{C=C} konj. 6.11, 6.20 μ .

4.4-Diacetoxy-Δ^{1.5(10)}-östradien-dion-(3,17) (V): Durch Rechromatographie der Fraktt. 93–110 und Umkristallisieren aus Methanol wird eine kleine Menge farbloser Kristalle erhalten, die, in Methanol gelöst, eine positive Reaktion mit Ba(OH)₂-Lösung geben, Schmp. 200–201°. λ_{\max} 335 m μ , ϵ_{\max} 4420; IR: ν_{C=O} Ester, Keton 5.68, 5.74, ν_{C=O} konj. 5.89, ν_{C=C} konj. 6.08, 6.36 μ . Die Kristalle färben sich am Tageslicht in kurzer Zeit grünlich.

4.4.17β-Triacetoxy-Δ^{1.5(10)}-östradienon-(3) (VIII) und 2.2.17β-Triacetoxy-Δ^{4.10(1)}-östradienon-(3) (IX): Eine größere Anzahl von Ba(OH)₂-positiven Harzfraktionen aus Chromatographien des Oxydationsproduktes von Östradiol-(17 β)-monoacetat³⁾ wird auf Aluminiumoxyd, anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5 × 100 cm, durch Elution mit Benzol, sowie ab Fraktion 63 mit Benzol/Chloroform (10 : 2) rechromatographiert. Man fängt 20 ccm auf und erhält folgende Fraktionen:

Frakt. Nr.	Menge mg	Beschaffenheit, Identität	Ba(OH) ₂ i. Methanol	α_{D}^{22} m μ i. Äthanol
1–7	—	—	—	—
8–23	317	gelbes Harz	+	5.2
24–29	10	gelbes Harz	—	2.8
30–39	44	gelbes Harz	+	4.04
40–70	6	gelbes Öl	—	—

Da die Fraktionen 8—23 und 30—39 aus Benzol, Aceton, Methanol verschiedenen Wasser gehalten, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff nicht kristallisieren, werden sie vereinigt und mit 50 mg Pd/Tierkohle (10-proz.) in 10 ccm Äthanol bis zur Beendigung der Wasserstoff aufnahme hydriert. Das Hydrierungsprodukt ist kristallin und schmilzt nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol von 182—183°.



λ_{\max} 277 m μ , ϵ_{\max} 1975; IR: ν_{OH} 2.96, ν_{CO} Phenolester 5.67, ν_{CO} 5.75, 5.85 μ .

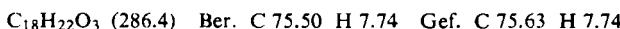
Die Kristalle geben bei Papierchromatographie in System B (Tab. 2) mit Folins Reagenz und NH₃ (Monophenole) einen intensiven Fleck mit R_F 0.78 sowie einen Fleck geringerer Intensität mit R_F 0.56. Man vereinigt daher Mutterlauge und Kristalle (zus. 183 mg), nimmt in 24 ccm Methanol auf, versetzt mit 85 mg *p*-Toluolsulfonsäure und behandelt 72 Stdn. bei Raumtemperatur wie für die Umesterung der 17-Acetoxygruppe bei der Darstellung von 17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)³⁾ beschrieben. Nach 72 Stdn. wird mit Hydrogencarbonatlösung abgestumpft, bei Raumtemperatur und unter Stickstoff auf ca. 2 ccm eingeeigt, in 50 ccm Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Man erhält 96 mg Trockenrückstand, der nur teilweise in Chloroform löslich ist. Im Chloroformlöslichen lassen sich keine Brenzcatechinabkömmlinge nachweisen (System C). Das Chloroformunlösliche (60 mg) enthält 2 Verbindungen mit R_F 0.45 und 0.30, die sich mit Folins Reagenz allein anfärbaren lassen. Umkristallisieren des Rückstands aus Isopropylalkohol liefert 4 mg Kristalle, Schmp. 252 bis 253°, die papierchromatographisch einheitlich mit R_F 0.45 wandern. In der Mutterlauge wird die Substanz mit R_F 0.30 angereichert. Der Vergleich der papierchromatographischen und der UV-spektrophotometrischen Daten mit den Werten für die entsprechenden Dihydroxy-tetraline erlaubt eine eindeutige strukturelle Zuordnung der Dihydroxyöstradiole (Tab. 3). Für auf anderem Wege dargestelltes VI wurde λ_{\max} 280 m μ , ϵ_{\max} 2060¹⁶⁾ gemessen, bei anderen 3,4-Dihydroxy-östranen λ_{\max} 280 m μ , ϵ_{\max} 2000¹⁷⁾.

Tab. 3. Vergleich der UV-Daten und R_F -Werte der *o*-Hydroxy-tetraline und der *o*-Hydroxy-östradiole-(17 β)

Verbindung	UV-Spektrum		R_F -Werte in System	
	λ_{\max} (m μ)	ϵ_{\max}	B	C
5,6-Dihydroxy-tetralin *)	280—281	1860	0.34	—
4-Hydroxy-östradiol-(17 β) (VI)	279	2240	—	0.45
6,7-Dihydroxy-tetralin *)	289	3740	0.20	—
2-Hydroxy-östradiol-(17 β) (VII)	—	—	—	0.30

*) Über die Darstellung dieser Verbindungen wird demnächst in anderem Zusammenhang berichtet.

*17-Oxo-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (IVa)⁶⁾:* 230 mg IVb werden in 17.5 ccm Methanol gelöst und mit 0.9 ccm *n*/10 Kaliumcarbonatlösung³⁾ versetzt. Nach 15stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die schwach rosa gefärbte Lösung mit 0.1 ccm Eisessig angesäuert. Die nunmehr gelb gefärbte Lösung wird bei Raumtemperatur zur Trockne gebracht und mit Methylenchlorid, Hydrogencarbonat und Wasser aufgearbeitet. Man erhält als Trockenrückstand 177 mg (85% d. Th.) papierchromatographisch einheitliches (System B und C) 17-Oxo-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (IVa), das nach Umkristallisieren aus Aceton und Benzol von 208—209° schmilzt. $[\alpha]_D^{21}$: +58° (1% in Dioxan).



¹⁶⁾ G. C. MUELLER, priv. Mitteilung; vgl. auch Nature [London] **176**, 127 [1955].

¹⁷⁾ J. FISHMAN, priv. Mitteilung, vgl. I. c.¹¹⁾.

λ_{\max} 238 m μ , ϵ_{\max} 11900; IR: ν_{OH} 2.97, $\nu_{C=O}$ Keton 5.75, $\nu_{C=O}$ konj. 5.98, $\nu_{C=C}$ konj. 6.14, 6.23 μ .

Östron-2,4-dinitro-phenylhydrazon: 2 mMol Östron werden in 120 ccm heißem Eisessig gelöst und nach Abkühlen auf 50° mit 80 ccm einer 50° warmen DNPH-Lösung versetzt. Nach ca. 15stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur setzt die Abscheidung des gelben Hydrazons ein. Man läßt 6 bis 7 Tage stehen und erhält 827 mg (92% d. Th.) Östron-2,4-dinitro-phenylhydrazon¹⁸⁾, das nach Umkristallisieren aus Nitromethan von 276—277° (Zers.) schmilzt.

$C_{24}H_{26}N_4O_5$ (450.5) Ber. C 63.98 H 5.82 N 12.44 Gef. C 63.85 H 5.55 N 12.28

λ_{\max} 224, (266) 360 m μ , ϵ_{\max} 23300, (11450), 24300; IR: ν_{NH} 3.01, $\nu_{C=N}$ 6.15, ν_{NO_2} 6.58, 6.65, 7.48 μ .

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des [2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienons-(17) (X): 1 mMol 17-Oxo-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (IVa) oder dessen Acetat IVb werden in 40 ccm Eisessig gelöst und auf 50° erwärmt. Man versetzt mit einer ebenfalls 50° warmen DNPH-Lösung und saugt das nach mehrtägigem Stehenlassen abgeschiedene rotbraune Pulver ab, 602 mg (96% d. Th.), Schmp. 259—260° (Zers.). Nach Umkristallisieren aus Benzol/Nitromethan (1:1) 505 mg, Schmp. 269—270° (Zers.).

$C_{30}H_{28}N_8O_8$ (628.6) Ber. C 57.32 H 4.49 N 17.83 Gef. C 57.26 H 4.30 N 17.69

λ_{\max} 225—227, 362—363 m μ , ϵ_{\max} 44600, 59500 (in Tetrahydrofuran); IR: ν_{NH} 2.99, $\nu_{C=N}$ 6.15, ν_{NO_2} 6.5, 7.45 μ .

3-Hydroxy-17 β -amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien (II): 6 g wasserfeuchtes Raney-Nickel werden in 40 ccm peroxydfreiem Tetrahydrofuran bei 45° vorhydriert. Dann wird eine Suspension von 1 mMol Östron-2,4-dinitro-phenylhydrazon in 40 ccm Methanol zugegeben und so lange in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis auch nach Zufügen von weiteren 2 g Katalysator kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird zur Trockene verdampft, in 250 ccm Methylchlorid aufgenommen und bis zur negativen $FeCl_3$ -Probe¹⁾ mit Wasser geschüttelt. Man nimmt den Trockenrückstand in möglichst wenig Chloroform auf und chromatographiert auf Al_2O_3 neutral, Akt.-St. IV, 1.5 × 100 cm, mit Benzol/Chloroform als Elutionsmittel, ab Frakt. 21 mit Chloroform. Es werden 40-cm-Fraktionen aufgefangen.

Frakt. Nr.	Substanz
1—9	—
10—11	10 mg (3% d. Th.) Östron
12—24	—
25—38	231 mg (85% d. Th.) II

Die in den Fraktt. 10 und 11 enthaltene Substanz schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol von 250—251° und ist papierchromatographisch (System B), sowie nach Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit Östron. — Das Ausmaß der Östronbildung ist unabhängig davon, ob man, wie oben beschrieben, den wasserstoffbeladenen oder den unbefüllten Katalysator mit dem Methanol zusammenbringt und tritt auch bei der Hydrierung in Essigester ein.

¹⁸⁾ L. F. KING und W. R. FRANKS, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2042 [1941]; F. P. VEITCH und H. S. MILONE, J. biol. Chemistry **158**, 61 [1945].

Die Substanz der Fraktionen 25--38 wird aus Methanol/Wasser (4:1) umkristallisiert, Schmp. 222--223°, $[\alpha]_D^{20}$: +75° (1% in Dimethylformamid). Die Substanz hält Methanol hartnäckig fest.

$C_{18}H_{25}NO$ (271.4) Ber. C 79.66 H 9.29 N 5.16 O 9.89
Gef. C 79.61 H 9.03 N 5.18 O 9.98

λ_{max} (215), (221), 281, (286) m μ , ϵ_{max} (8840), (8060), 2060, (1790); IR: ν_{OH} 2.96 μ .

3.17-Diacetat von II: 1 mMol II wird in 3 ccm Pyridin gelöst, mit 6 ccm Acetanhydrid versetzt und 12 Stdn. bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Man erhitzt noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad, verdampft zur Trockene und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Man erhält 308 mg (87% d. Th.), Schmp. 220--222°, $[\alpha]_D^{20}$: -10° (2% in $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{20}$: +4.7° (2% in Dimethylformamid).

$C_{22}H_{29}NO_3$ (355.5) Ber. C 74.33 H 8.22 N 3.94 Gef. C 74.08 H 8.13 N 4.02

λ_{max} (262), 267, 275 m μ , ϵ_{max} (597), 773, 756; IR: ν_{NH} 2.95, ν_{CO} Phenolacetat 5.72, ν_{CO} Amid I 5.95, ν_{CO} Amid II 6.04, 6.53 μ .

17-Monoacetat von II: 1 mMol des Diacetats wird in 11 ccm Methanol gelöst und mit 60 mg *p*-Toluolsulfinsäure versetzt. Nach 24 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird ohne äußere Erwärmung auf die Hälfte eingeengt und mit Methylenechlorid, Hydrogencarbonat und Wasser aufgearbeitet. Man nimmt den Trockenrückstand in Chloroform auf und chromatographiert mit Benzol/Chloroform (2:1) über Al_2O_3 neutral, Akt.-St. IV, 1.5 × 100 cm, um Spuren evtl. nicht gespaltenen Diacetats zu entfernen. Es werden 281 mg (90% d. Th.) erhalten, die man aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 264--265°, $[\alpha]_D^{20}$: +6.5° (2% in Dimethylformamid). Die Substanz hält Methanol hartnäckig fest und ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

$C_{20}H_{27}NO_2$ (313.4) Ber. C 76.64 H 8.68 N 4.47 O 10.21
Gef. C 76.48 H 8.46 N 4.39 O 10.47

λ_{max} (222), 281, (287) m μ , ϵ_{max} (7470), 1920, (1740); IR: ν_{OH} 2.93, ν_{NH} 3.07, ν_{CO} Amid 6.17 μ .

Diacetat des 3.17 β -Diamino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratriens (I) und Acetat des 3-Amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienons-(17) (III): 0.5 mMol X werden in 20 ccm Tetrahydrofuran und 20 ccm Methanol suspendiert und mit 4 g Raney-Nickel bei 45° bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme geschüttelt. Dann gibt man nochmals 2 g Katalysator zu und schüttelt weitere 2 Stdn. Die vollkommen farblose Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, zur Trockene gebracht und wie oben aufgearbeitet.

Der Trockenrückstand wird mit 5 ccm Acetanhydrid über Nacht stehengelassen, dann 1 Stde. auf 60--70° erwärmt und nach Entfernung des Acetanhydrids auf Al_2O_3 anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5 × 100 cm, chromatographiert. Man nimmt dazu in möglichst wenig Chloroform oder Dimethylformamid auf und eluiert mit Benzol/Chloroform (1:1), ab Frakt. 34 mit Chloroform. Es werden 20-ccm-Fraktionen aufgefangen.

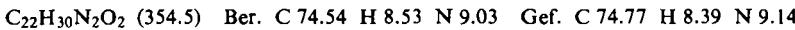
Frakt. Nr.	Substanz
1--11	—
12--13	11 mg (3% d. Th.) 3-Acetat von III
14--18	—
19--38	69 mg (39% d. Th.) Diacetat von I
39--43	—

Die Substanz aus den Fraktionen 12 und 13 schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol bei 229—232°. Entsprechende Banden aus den Chromatographien mehrerer Ansätze werden vereinigt, nach wiederholter Chromatographie auf Al_2O_3 anionotrop, Akt.-St. IV, $1 \times 100 \text{ cm}$, i. Hochvak. bei 0.01 bis 0.02 Torr und 180° Badtemperatur sublimiert und das Sublimat aus 0.5 ccm Methanol umkristallisiert, Schmp. 233—235°. Die Substanz ist nach diesen Reinigungsoperationen immer noch schwach rotbraun gefärbt und zeigt im UV eine Bande bei 335 m μ , die auf diese Verunreinigung zurückzuführen ist. Sie verschwindet nach Umkristallisieren aus Chloroform, Schmp. 241—242° (zugeschr. Kapillare).



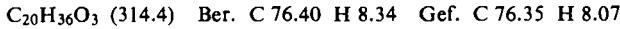
λ_{\max} 247, 289 m μ , ϵ_{\max} 15 050, 1130; IR: ν_{NH} 3.03, ν_{CO} Keton 5.75, ν_{CO} Amid I 5.98, ν_{CO} Amid II 6.52 μ .

Die in den Fraktionen 19—38 enthaltene Substanz ist in den meisten organischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Chloroform, Tetrahydrofuran, Essigester, Aceton und Dioxan schwer löslich und nur mäßig löslich in Dimethylformamid. Sie kann aus viel Methanol nur mit Verlusten umkristallisiert werden. Man erhält farblose Kristalle, Schmp. 321—323°, $[\alpha]_D^{25}$: +2° (0.5% in Dimethylformamid). Die Verbindung hält Methanol hartnäckig fest.



λ_{\max} 247, 289 m μ , ϵ_{\max} 16 500, 1230; IR: ν_{NH} 3.01, 3.06, ν_{CO} Amid I 6.00, 6.04, ν_{CO} Amid II 6.50 μ .

Spezifische Drehungen in Dimethylformamid: Dieses Lösungsmittel wurde wegen der Schwerlöslichkeit des Diacetats von I und des Monoacetats von II gewählt. Alle Lösungen sind 1-proz., wenn nicht anders angegeben. — Östradiol-(17 β), Schmp. 175—176°, $[\alpha]_D^{25}$: +74°. Östradiol-(17 β)-monoacetat³⁾, Schmp. 216—217°, $[\alpha]_D^{25}$: +46°. Östradiol-(17 β)-diacetat wird erhalten durch Acetylieren von Östradiol-(17 β) mit Pyridin/Acetanhydrid und Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Methanol, Schmp. 123—125°, $[\alpha]_D^{25}$: +38°. Als Östradiol-(17 α) stand eine angereicherte Probe zur Verfügung, die von 202—205° schmolz. Sie wurde bis zum konstanten Schmelzpunkt mehrfach aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, Schmp. 219—220°, $[\alpha]_D^{25}$: +58°. Das Diol wird, wie oben beschrieben, in das Diacetat übergeführt, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol von 139—140° schmilzt, $[\alpha]_D^{25}$: +37°¹⁹⁾. Zur Überführung in das Monoacetat wird das Diacetat wie das Diacetat von II mit Methanol und *p*-Toluolsulfonsäure behandelt und das als Hauptprodukt erhaltene Östradiol-(17 α)-monoacetat chromatographisch, wie für das Östradiol-(17 β)-monoacetat beschrieben³⁾, gereinigt. Nach Umkristallisieren aus Methanol, Schmp. 181—183°, $[\alpha]_D^{25}$: +46° (0.6%).



λ_{\max} 281 m μ , ϵ_{\max} 2170; IR: ν_{OH} 2.43, ν_{CO} Ester 5.86 μ .

¹⁹⁾ Vgl. N. BARSEL, J. Amer. chem. Soc. **74**, 251 [1952]: Dipropionat $[\alpha]_D^{25}$: +36° (1% in Dioxan).