

XXIX. Über Steroide und Sexualhormone.

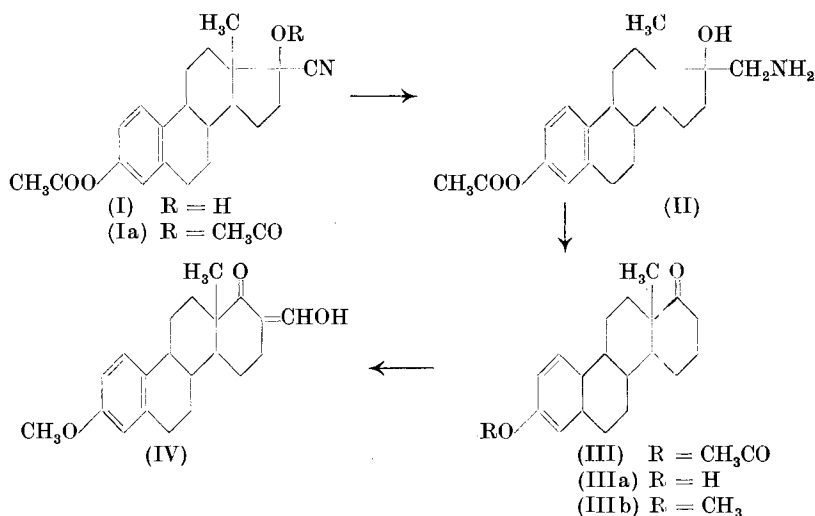
(73. Mitteilung)¹⁾

Über D-Homo-oestron und D-Homo-oestradiol

von M. W. Goldberg und S. Studer.

(31. X. 41.)

Vor kurzem berichteten wir über ein Ringhomologes des Oestrons, das als D-Homo-oestron (IIIa) bezeichnet wurde²⁾. Die Herstellung dieser neuen Verbindung, die sich als oestrogen wirksam erwies, erfolgte ausgehend vom Cyanhydrin (I) des Oestron-acetats, das mit Platinoxid in Eisessig zum entsprechenden α -Oxy-amin (II) hydriert wurde; letzteres ging bei der Desaminierung mit salpetriger Säure unter Erweiterung des fünfgliedrigen Ringes D zu einem Sechsring in das Acetat (III) des D-Homo-oestrons über. Die Konstitution des D-Homo-oestrons im Sinne der angegebenen Formel (IIIa) stand fest, da es in gleicher Weise gewonnen war wie die entsprechenden Ketone der D-Homo-androstanreihe, deren Bau in bezug auf die Sechsgliedrigkeit des Ringes D und die Lage der Ketogruppe durch Umwandlung in 1-Methyl-chrysen gesichert werden konnte³⁾.



Das zur Herstellung des D-Homo-oestrons seinerzeit verwendete Cyanhydrin-Präparat stellte ein Gemisch der beiden in Stellung 17 epimeren Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetate dar. Es schmolz un-

¹⁾ 72. Mitt. Helv. **24**, 1459 (1941).

²⁾ M. W. Goldberg und S. Studer, Helv. **24**, 478 (1941).

³⁾ M. W. Goldberg und R. Monnier, Helv. **23**, 376 (1940).

scharf bei etwa 160—166°. Im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit beschreiben wir nun die Trennung dieses Cyanhydrin-Gemisches in zwei deutlich verschiedene, wahrscheinlich einheitliche Produkte, die bei 151—153° bzw. 170—171° unter Cyanwasserstoffabgabe schmelzen. Beide Produkte geben bei der Analyse Werte, die auf das Vorliegen von Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat deuten, und da sie bei der weiteren fraktionierten Krystallisation ihre Eigenschaften nicht ändern, glauben wir annehmen zu dürfen, dass es sich um die beiden reinen, in Stellung 17 epimeren Cyanhydrine des Oestron-acetats handelt. Beim Mischen beider Produkte erhält man Cyanhydrin-Präparate von einem weniger scharfen Schmelzpunkt, der zwischen den für die reinen Epimeren bestimmten Werten liegt. Das tiefer schmelzende Cyanhydrin stellt das Hauptprodukt der Cyanwasserstoff-Anlagerung an Oestron-acetat dar und weist in Dioxan eine spezifische Drehung von +27,6° auf. Das Epimere vom Smp. 170—171° ($[\alpha]_D = +15,4^\circ$ in Dioxan) ist nur in geringer Menge im Gemisch enthalten und kann erst nach Abtrennung des im Roh-Cyanhydrin noch vorhandenen Oestron-acetats durch sorgfältige fraktionierte Krystallisation in reiner Form gewonnen werden.

Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin erhält man aus den beiden epimeren Cyanhydrinen Diacetyl-Derivate, die zufällig fast gleich bei 232—233° bzw. 233—235° schmelzen. Die Diacetyl-Derivate geben bei der Mischprobe ebenfalls keine deutliche Schmelzpunktserniedrigung und lassen sich daher nur durch ihre spezifische Drehung, die nicht identisch ist, unterscheiden. Das Diacetyl-Derivat aus dem Cyanhydrin vom Smp. 151—153° weist in Dioxan eine spezifische Drehung von +25,5° und das Epimere eine solche von +11,6° auf.

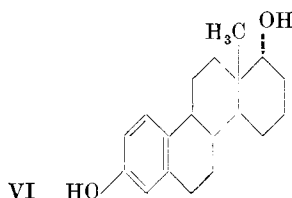
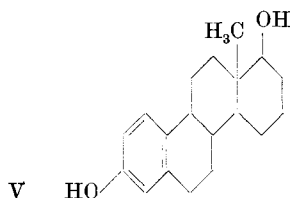
Das Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat vom Smp. 151—153° haben wir in der schon für das Gemisch der Cyanhydrine angegebenen Weise¹⁾ zum 17-Aminomethyl-oestradiol-3-mono-acetat (II) hydriert. Es gelang uns auch jetzt nicht, das freie Amin in krystallisierter Form zu erhalten, und wir stellten daher daraus zur näheren Kennzeichnung das gut krystallisierte Pikrat (Smp. 233—234°) dar. Das neue, einheitliche 17-Aminomethyl-oestradiol-3-mono-acetat-Präparat gab bei der Umsetzung mit salpetriger Säure in essigsaurer Lösung D-Homo-oestron-acetat vom Smp. 130—131°, das in jeder Hinsicht mit der früher¹⁾ aus dem Cyanhydrin-Gemisch erhaltenen Verbindung identisch war. Bei der Verseifung entstand daraus D-Homo-oestron vom Smp. 269°.

Wir versuchten dann durch katalytische Hydrierung aus dem D-Homo-oestron ein D-Homo-oestradiol (V bzw. VI) zu gewinnen. Da nach *Dirscherl*²⁾ eine selektive Hydrierung der Carbonylgruppe

¹⁾ Helv. **24**, 481 (1941).

²⁾ W. *Dirscherl*, Z. physiol. Ch. **239**, 53 (1936).

des Oestrone am besten in neutraler oder alkalischer Lösung zu erzielen ist, hydrierten wir das D-Homo-oestron mit Platinoxid als Katalysator in verdünnter methanolischer Kalilauge, in der es sich sehr gut löste. Die Hydrierung verlief ziemlich rasch und es wurde die für 1 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Erwartungsgemäss erwies sich das Hydrierungsprodukt als Gemisch der beiden möglichen epimeren D-Homo-oestradiole (V bzw. VI), aus dem jedoch durch Chromatographieren und fraktioniertes Umkristallisieren nur eines der Dirole in reiner Form erhältlich war. Es schmolz bei 232,5—233°, wies in Dioxan eine spezifische Drehung von +87,6° auf und gab mit Digitonin keine Additionsverbindung. Bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin bildete sich ein Diacetyl-Derivat vom Smp. 165—165,5°.



Das D-Homo-oestradiol wurde im biologischen Institut der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel an kastrierten weiblichen Ratten auf oestrogene Wirkung geprüft. Mit je 25 γ an zwei aufeinanderfolgenden Tagen injiziert, wurde ein positiver *Allen-Doisy*-Test beobachtet; mit 20 γ war das Ergebnis noch negativ. Die Ratteneinheit liegt somit zwischen 20 und 25 γ . Das D-Homo-oestradiol vom Smp. 232,5—233° ist ungefähr gleich wirksam wie das D-Homo-oestron, von dem 20 γ einer Ratteneinheit entsprechen¹⁾. Es ist daher in seiner Wirksamkeit eher mit dem β -Oestradiol zu vergleichen, das im Gegensatz zum α -Oestradiol weniger wirksam ist als Oestron.

Im experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit ist ferner auch die Herstellung des D-Homo-oestron-methyläthers (III b) beschrieben, der bei 138,5—139,5° schmilzt. Bei der Umsetzung mit Isoamylformiat und Natrium entstand daraus das entsprechende 17-Oxymethylen-Derivat (IV) vom Smp. 195—197°. Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte in der Absicht, den Ring D im D-Homo-oestron oxydativ aufzuspalten. Es müsste dabei eine Methoxy-dicarbonsäure $C_{20}H_{26}O_5$ entstehen, die, falls die Ringe C und D im D-Homo-oestron sterisch gleich angeordnet sind wie im Oestron, identisch sein sollte mit einer erstmals von *Bardhan*²⁾ und später auch von *Robinson*³⁾

¹⁾ Helv. **24**, 480 (1941).

²⁾ J. C. Bardhan, Soc. **1936**, 1848.

³⁾ F. Litvan und R. Robinson, Soc. **1938**, 1997.

aus Oestron-methyläther erhaltenen Dicarbonsäure der gleichen Zusammensetzung. Über diese noch nicht ganz abgeschlossenen Versuche soll jedoch in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel und der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Trennung der epimeren Oestron-cyanhydrin-3-monoacetate.

Epimeres vom Smp. 151—153°. 4 g Oestron-acetat, gelöst in 28 cm³ Eisessig und 80 cm³ Alkohol, wurden zusammen mit 10 g Kaliumcyanid 20 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt und das gebildete Cyanhydrin-Gemisch wie früher angegeben²⁾ isoliert. Das Rohprodukt wurde dann aus Essigester-Hexan fraktioniert krystallisiert. Die ersten sechs Fraktionen schmolzen anfänglich zwischen 145—168°. Sie wurden einzeln einmal aus Eisessig und dann zweibis dreimal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert, wonach alle einheitlich bei 151—153° unter Zersetzung schmolzen. Das Produkt krystallisierte in feinen Prismen oder derben Nadeln, je nach den Bedingungen. Ausbeute total 2,25 g. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 20 Stunden bei Raumtemperatur und 6 Stunden bei 55—60° getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 10,356 mg CO₂ und 2,499 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₃N Ber. C 74,31 H 7,43%
Gef. „ 74,18 „ 7,34%

$[\alpha]_D^{24} = +27,6^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 1,56 in Dioxan)

Diacetyl-Derivat. 100 mg Oestron-cyanhydrin-3-monoacetat vom Smp. 151—153° wurden in 1 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ trockenem Pyridin 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann noch 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das erhaltene Diacetyl-Derivat dreimal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert. Blättchen vom Smp. 232—233° (im Vakuumröhrchen). Ausbeute fast quantitativ. Das Produkt gab bei der Mischprobe mit dem früher hergestellten Präparat vom Smp. 231—233°²⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 44 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,810 mg Subst. gaben 10,129 mg CO₂ und 2,422 mg H₂O

C₂₃H₂₇O₄N Ber. C 72,42 H 7,14%
Gef. „ 72,55 „ 7,11%

$[\alpha]_D^{24} = +25,5^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 1,53 in Dioxan)

Epimeres vom Smp. 170—171°. Die Mutterlaugen der sechs ersten Fraktionen (siehe oben) wurden vereinigt und die fraktionierte Krystallisation aus Essigester-Hexan fortgesetzt. Man trennte drei weitere Fraktionen ab, die roh zwischen 163 und 173° schmolzen. Ihre vereinigten Mutterlaugen wurden mit einigen

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Helv. **24**, 480 (1941). Wir haben den Schmelzpunkt früher irrtümlich zu 225—226° angegeben.

Oestron-acetat-Kryställchen angeimpft, wobei das im Gemisch enthaltene Oestron-acetat auskrystallisierte. Nach der Abtrennung des letzteren konnte aus der Lösung durch Zusatz von Hexan noch eine weitere Menge des höher schmelzenden Cyanhydrin-Epimeren gewonnen werden.

Die bei 163—173° schmelzenden Cyanhydrin-Anteile wurden nun gemeinsam fünfmal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert, wobei schliesslich ein einheitlich aussehendes, in Nadeln krystallisierendes und scharf bei 170—171° schmelzendes Präparat isoliert werden konnte. Ausbeute 308 mg. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,789 mg Subst. gaben 10,331 mg CO₂ und 2,539 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₃N Ber. C 74,31 H 7,43%

Gef. „ 74,41 „ 7,50%

$[\alpha]_D^{20} = +15,40 (\pm 2^\circ)$; (c = 0,52 in Dioxan)

Diacetyl-Derivat. 80 mg Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat vom Smp. 170—171° wurden in 1 cm³ trockenem Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid gelöst. Man liess 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen, erwärmte noch 4 Stunden auf dem Wasserbad und dampfte dann die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Diacetyl-Derivat wurde dreimal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 60° 12 Stunden getrocknet. Blättchen vom Smp. 233—235°. Die Mischprobe mit dem bei 232—233° schmelzenden epimeren Diacetyl-Derivat zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,778 mg Subst. gaben 10,02 mg CO₂ und 2,38 mg H₂O

C₂₃H₂₇O₄N Ber. C 72,42 H 7,14%

Gef. „ 72,38 „ 7,05%

$[\alpha]_D^{20} = +11,6^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 0,86 in Dioxan)

Pikrat des 17-Aminomethyl-oestradiol-3-mono-acetats.

250 mg Oestron-cyanhydrin-3-mono-acetat vom Smp. 151—152° wurden in Eisessig in Gegenwart von Platinoxid hydriert¹⁾. Die filtrierte Eisessiglösung wurde im Vakuum bei 40° stark eingengt, mit viel Wasser verdünnt, filtriert und im Vakuum bei niedriger Temperatur zur Trockne verdampft. Es hinterblieb ein öliges Rückstand, der z. T. erstarrte. Dieser wurde in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Pikrinsäurelösung im Überschuss über Nacht stehen gelassen, wobei das Pikrat des 17-Aminomethyl-oestradiol-3-mono-acetats in länglichen, gelben Prismen auskrystallisierte. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz das Pikrat im evakuierten Röhrchen bei 233—234° unter Zersetzung. Beim Erwärmen gibt es zwischen 90 und 100° seinen Krystallalkohol ab, wobei die Farbe von Gelb in Orange übergeht. Zur Analyse wurde 45 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Da sich das Produkt als stark

¹⁾ Vgl. Helv. **24**, 481 (1941).

hygroskopisch erwies, wurde es vor der Verbrennung noch 4 Stunden im Luftstrom bei 90° getrocknet.

3,766 mg Subst. gaben 7,786 mg CO₂ und 1,941 mg H₂O

C₂₇H₃₂O₁₀N₄ Ber. C 56,64 H 5,63%

Gef. „ 56,42 „ 5,77%

D-Homo-oestradiol.

339 mg D-Homo-oestron¹⁾ wurden in 35 cm³ 2,5-proz. methanolischer Kalilauge in Gegenwart von 150 mg Platinoxid bei Raumtemperatur hydriert. Die für ein Mol berechnete Menge Wasserstoff wurde in einer Stunde aufgenommen, worauf die Hydrierung stillstand. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde mit Wasser auf 100 cm³ verdünnt und mit 2-n. Salzsäure angesäuert, wobei das Reduktionsprodukt ausfiel. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Essigester umkrystallisiert. Das auf diese Weise erhaltene Oestradiol-Gemisch war gut löslich in Aceton, Alkohol, Essigester und Äther, hingegen schwer löslich in Benzol. Zur Reinigung wurde es in 40 cm³ Benzol und 15 cm³ Äther gelöst und durch eine Säule aus 18 g aktiviertem Aluminiumoxyd filtriert. Dabei blieb die gesamte Substanz bis auf 6 mg in der Säule haften. Eluiert wurde zuerst mit 100 cm³ Benzol-Äther (1:1), wobei nur 1 mg Substanz abgelöst wurde, und anschliessend mit 100 cm³ Benzol-Äther (1:9) und 200 cm³ reinem Äther. Die beiden letzteren Eluate lieferten 146 mg einer bei 211—213° schmelzenden Substanz. Aus der Säule konnten dann noch unter Verwendung von Äther-Aceton und reinem Aceton 183 mg einer etwas tiefer, bei 203—206° schmelzenden Fraktion erhalten werden, die nochmals in der beschriebenen Weise unter Verwendung von 7 g Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Bei der Eluation mit Äther liessen sich dabei noch 72 mg Substanz vom Smp. 208—211° erhalten; der Rest war wiederum erst mit Äther-Aceton und reinem Aceton ablösbar und schmolz tiefer.

Die beiden mit Äther erhaltenen Fraktionen vom Smp. 208—211° bzw. 211—213°, total 218 mg, wurden gemeinsam aus Äther-Hexan und Methanol-Wasser umkrystallisiert. Nach dreimaligem Umkrystallisieren blieb der Schmelzpunkt konstant bei 231—231,5° (im Vakuumröhrchen). Kleine Prismen; Ausbeute 114 mg. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 160—170° sublimiert. Smp. 232,5—233°.

3,622 mg Subst. gaben 10,566 mg CO₂ und 2,945 mg H₂O

C₁₉H₂₆O₂ Ber. C 79,68 H 9,15%

Gef. „ 79,61 „ 9,11%

$[\alpha]_D^{22} + 87,6^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 1,05 in Dioxan)

Es liegt eines der beiden möglichen isomeren D-Homo-oestradiole vor. Mit Digitonin wird keine Fällung erhalten. In den schwerer

¹⁾ Helv. **24**, 478 (1941).

eluierbaren und tiefer schmelzenden Anteilen des Chromatogramms sowie auch in den Mutterlaugen des Diols vom Smp. 232,5—233° scheint neben diesem ein isomeres Diol enthalten zu sein, das tiefer schmilzt. Seine Reindarstellung ist noch nicht gelungen.

Diacetyl-Derivat. 90 mg D-Homo-oestradiol vom Smp. 232,5—233° wurden in 1 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ trockenem Pyridin gelöst und 60 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann erwärmte man noch 3 Stunden auf dem Wasserbad und dampfte die Lösung im Vakuum ein. Die erhaltene Substanz wurde aus Essigester-Hexan umkrystallisiert, wobei in Büscheln angeordnete feine Nadeln anfielen. Zur Analyse wurde bei 130° in Hochvakuum sublimiert. Smp. 165—165,5° (im Vakuumröhrchen).

3,710 mg Subst. gaben 10,138 mg CO₂ und 2,701 mg H₂O

C₂₃H₃₀O₄ Ber. C 74,56 H 8,16%

Gef. „ 74,57 „ 8,15%

D-Homo-oestron-methyläther.

760 mg D-Homo-oestron¹⁾ wurden in 350 cm³ 10-proz. Kalilauge gelöst und mit 20 cm³ Dimethylsulfat einige Minuten geschüttelt. Der Methyläther schied sich nach kurzer Zeit als voluminöser Niederschlag aus. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und dann abgenutscht. Man wusch sorgfältig mit Wasser aus und trocknete die erhaltene Substanz im Vakuum über Phosphorpentoxyd. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkrystallisiert und dann im Hochvakuum bei 125° sublimiert. Smp. 138,5—139,5° (im Vakuumröhrchen). Ausbeute fast quantitativ.

3,672 mg Subst. gaben 10,808 mg CO₂ und 2,819 mg H₂O

C₂₀H₂₆O₂ Ber. C 80,49 H 8,78%

Gef. „ 80,32 „ 8,59%

$[\alpha]_D^{21} = +31^\circ (\pm 2^\circ)$; (c = 1 in Dioxan)

17-Oxymethylen-D-homo-oestron-methyläther.

Eine Lösung von 700 mg D-Homo-oestron-methyläther in 7 g Isoamyl-formiat und 30 cm³ absolutem Äther wurde unter Kühlung zu 700 mg pulverisiertem Natrium in 30 cm³ absoluten Äther gegossen. Es bildete sich ein gelbes, unlösliches Reaktionsprodukt, und die überstehende Lösung färbte sich dunkelgelb. Man liess 22 Stunden bei Raumtemperatur stehen, goss dann das Reaktionsgemisch in 500 cm³ Eiswasser und schüttelte zweimal rasch mit Äther aus. Die wässrige Lösung wurde dann mit Salzsäure angesäuert und das ausfallende Oxymethylen-Derivat in einem Gemisch von Äther und Essigester aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und über Magnesiumsulfat getrocknete ätherische Lösung wurde

¹⁾ Helv. **24**, 478 (1941).

eingedampft und der Rückstand (560 mg) zweimal aus Essigester-Hexan umkrystallisiert. Zur Analyse sublimierte man im Hochvakuum bei 160°. Smp. 195—197° (im Vakuumröhrchen).

Der Oxymethylen-D-homo-oestron-methyläther gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine rotviolette Färbung.

3.608 mg Subst. gaben 10,194 mg CO₂ und 2,553 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%

Gef. „ 77,10 „ 7,92%

Die Analysen sind in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

XXX. Über Melamin-Formaldehyd-Kondensationsprodukte

von A. Gams, G. Widmer und W. Fisch.

(31. X. 41.)

A. Allgemeines.

1. Einleitung.

Die Mehrzahl der Kunststoffe gehört ihrer Entstehung nach den beiden grossen Gruppen der Kondensations- und Polymerisationsprodukte an. Zu der Gruppe der Kondensationsprodukte gehören einerseits Kunststoffe aus härtbaren und anderseits solche aus nicht härtbaren Polykondensaten. Alle härtbaren Kunstharze besitzen die Eigenschaft, durch Nachkondensation bei gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur aus dem anfangs löslichen in den unlöslichen Endzustand überzugehen. Dieser Vorgang („Härten“) kann durch Zusatz geeigneter Katalysatoren sehr stark beschleunigt werden. Die wichtigsten Vertreter dieser härtbaren Kunstharze sind die Phenol- (Kresol-) und die Harnstoff-Formaldehyd-Kondensationsprodukte. Beide haben seit vielen Jahren in der Technik die mannigfachste Anwendung gefunden.

In den letzten Jahren sind nun in der Gruppe der härtbaren Polykondensate neue Kunststoffe bekannt geworden, die zufolge ihrer wertvollen Eigenschaften (helle Farbe, Lichtbeständigkeit, hohe Widerstandsfähigkeit gegen Wasser, gesteigertes Härungsvermögen und hohe Temperaturbeständigkeit) einen weiteren Fortschritt in der Kunststofftechnik bedeuten. Wie die Harnstoff-Formaldehyd-Kondensationsprodukte, gehören diese neuen Kunststoffe ebenfalls in die Klasse der stickstoffhaltigen Kunstharze.