

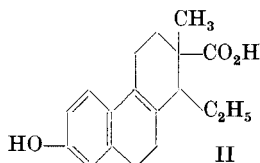
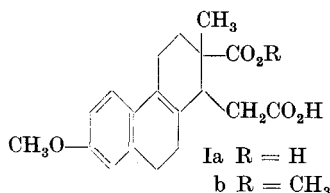
174. Über Steroide.

79. Mitteilung ¹⁾.Totalsynthesen in der Oestronreihe II ²⁾

von J. Heer und K. Miescher.

(19. VI. 48.)

Auf dem Wege einer Diensynthese gelangten wir vor kurzem³⁾ über verschiedene Zwischenstufen zu einer 7-Methyl- α -monodehydro-marrianolsäure der Formel Ia. Diese Säure liess sich weiterhin in die α -Mono-dehydro-doisylnsäure (II) umwandeln³⁾, die wir bereits früher auf anderem Wege hergestellt hatten⁴⁾ ⁵⁾. Äthyl und Carboxyl befinden sich in cis-Stellung, und die Säure erwies sich als oestrogen gleich hoch wirksam wie die entsprechende α -Bisdehydro-doisylnsäure.



Um die Jahreswende berichteten *G. Anner* und *K. Miescher* kurz über die Totalsynthese des natürlichen Oestrone²⁾. Hierin befinden sich die Ringe C und D in trans-Stellung. Ein gleichzeitig gewonnenes Isomeres mit cis-Stellung der Ringe erwies sich als oestrogen unwirksam. Dagegen waren die zwei entsprechenden Doisylnsäuren, das „unnatürliche“ cis-Derivat (α -Säure) und das „natürliche“ trans-Derivat (β -Säure), beide wirksam; die α -Form übertraf aber bei weitem die

¹⁾ 78. Mitteilung, siehe *Helv.* **31**, 629 (1948).

²⁾ *G. Anner* und *K. Miescher*, *Exper.* **4**, 25 (1948).

³⁾ *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **31**, 229 (1948).

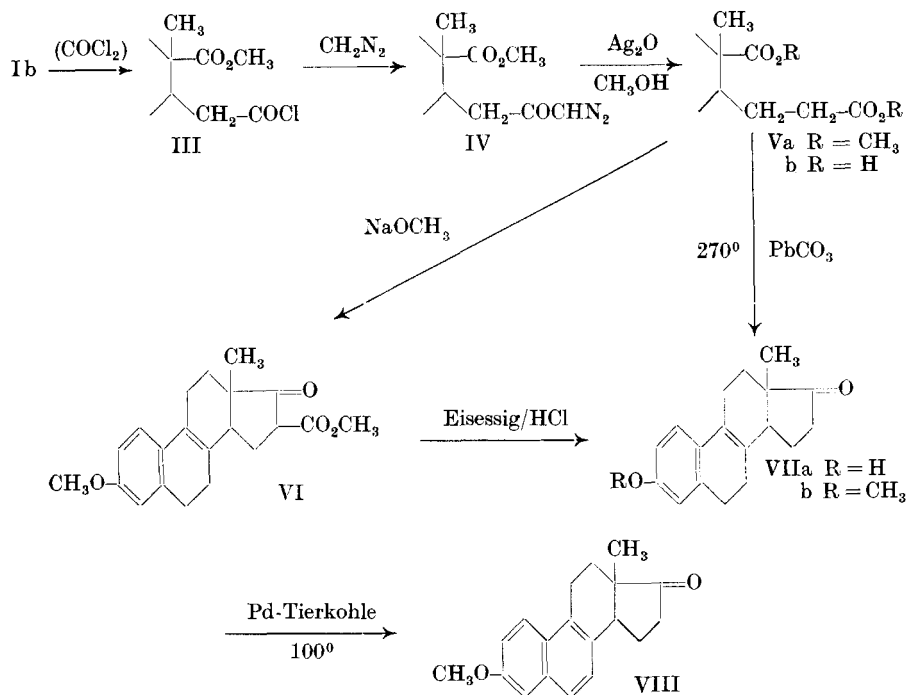
⁴⁾ *G. Anner* und *K. Miescher*, *Helv.* **29**, 1889 (1945).

⁵⁾ Ausgehend von *Hagemann's* Ester synthetisierte *J. A. Hogg*, *Am. Soc.* **70**, 161 (1948), das nächstniedere Homologe der 7-Methyl-monodehydro-doisylnsäure, die in 1-Stellung methylierte Säure. Wie bei den entsprechenden 1-Methyl-Homologen der Bisdehydro-doisylnsäure erwiesen sich auch hier beide diastereomere Formen als oestrogen wirksam, jedoch übertraf nach *Hogg* das α -Derivat das β -Derivat um etwa das 20fache. Aus diesem Grund glaubt er ersterem trans-Struktur zuzuordnen zu müssen. Nach unseren Versuchen, die *Hogg* offenbar übersehen hat, scheint aber die cis-Struktur die wahrscheinlichere.

Im Zusammenhang mit der Synthese der α -Monodehydro-doisylnsäure hatte bereits *G. Anner* in unseren Laboratorien auch die entsprechende 1-Methylverbindung hergestellt. Sie schmolz wie die wirksamere der von *J. A. Hogg* auf anderem Wege erhaltenen Verbindungen bei 201° und war oestrogen hochwirksam (Schwellenwert 0,1—0,2 γ). Ihr Methylester wies den Smp. 102—103° auf.

β -Form an Aktivität¹⁾. Zur weiteren Abklärung der eigenartigen Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung schien uns der Aufbau des der α -Monodehydro-doisyonsäure entsprechenden Monodehydro-oestrone (VII) von Interesse. Die Synthese folgte dem Aufbauwege des Oestrone.

Wir gingen vom Halbester (Ib) der 7-Methyl-monodehydro-marrianolsäure aus und gelangten über das Säurechlorid III und das Diazoketon IV nach der Methode von *Arndt-Eistert* zum Dimethylester (Va) der 7-Methyl-monodehydro-homo-marrianolsäure. Mit Kalilauge liess er sich zur freien Säure Vb verseifen.



Durch Kondensation nach *Dieckmann* entstand aus dem „Homomonomer Va“ der Ketoester VI. Kochte man letzteren einige Stunden in einer Eisessig-Salzsäure-Lösung, so ging er unter Verseifung und Abspaltung von Kohlendioxyd in guter Ausbeute in den Methyläther eines $\Delta^{8,9}$ -Monodehydro-oestrone (VIIb) vom Smp. 92–93° über. Daneben erhielten wir auch wenig freies Oxyketon. In geringerer Ausbeute gelangten wir zum gleichen Methyläther, wenn wir die freie „Homosäure Vb“ mit Bleicarbonat zusammen auf 270° erhitzen und das Reaktionsprodukt aus dem Gemisch im Hochvakuum abdestillierten. Hydrolytische Aufspaltung der Methoxygruppe führte

¹⁾ G. Anner und K. Miescher, *Helv.* **30**, 1422 (1947).

zum freien Monodehydro-oestron (VIIa). Es krystallisierte aus verdünntem Methanol in kleinen, farblosen Blättchen vom Smp. 202—204° (Sintern ab 195°). Mit konz. Schwefelsäure entstand in der Kälte eine grün bis gelbe und in der Wärme eine orange-gelbe Färbung.

Mit *Girard*-Reagens T verband sich der Methyläther VIIb zu einer wasserlöslichen Verbindung und mit Semicarbazid-acetat entstand ein schwerlösliches Semicarbazon. Durch milde Dehydrierung mittels Palladium-Tierkohle in Aceton bei 100—110° im Bombenrohr ging VIIb in guter Ausbeute in eine wohlkrystallisierende Verbindung vom Smp. 125—126° über, welche nach der Mischprobe mit dem von *Bachmann*¹⁾ synthetisch hergestellten iso-Equilenin-methyläther vom Smp. 125—126° identisch ist.

Gemäss unserem Syntheseweg müssen sich im rac. Monodehydro-oestron (VIIa) die Ringe C und D in der „unnatürlichen“ cis-Stellung befinden. Es gehört also der iso-Reihe an. Erwartungsgemäss erwies sich das neue $\Delta^{8,9}$ -Monodehydro-iso-oestron nach Versuchen von *E. Tschopp* an unserer biol. Abteilung, im Gegensatz zur α -Monodehydro-doisylnsäure, im Oestrustest an der Ratte, wie das iso-Oestron selbst, als sehr wirkungsschwach. Bei zweimaliger Applikation auf subcutanem Wege betrug der Schwellenwert etwa 700 γ .

Unser $\Delta^{8,9}$ -Monodehydro-iso-oestron sollte das Racemat des von *H. Hirschmann* und *O. Wintersteiner*²⁾ nach Umlagerung von Equilin mit konz. Salzsäure in Eisessig gewonnenen sog. „iso-Equilin A“ darstellen. Equilin und „iso-Equilin A“ drehen wie Oestron und Equilenin die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts. Auffällig ist aber, dass dem „iso-Equilin A“ etwa $\frac{1}{5}$ der Wirksamkeit des Oestrone zukommen soll. Dies steht im Widerspruch mit dem an unserem Racemat erhobenen Befund. Der Beweis der amerikanischen Forscher für die iso-Struktur ihres Produktes beruht wesentlich darauf, dass sie durch Dehydrierung mit Palladium-Schwarz zu dem von *Bachmann* synthetisierten iso-Equilenin gelangt sind. Dieser Nachweis scheint uns aber ungenügend, wird doch selbst Oestron bei der Dehydrierung in iso-Equilenin verwandelt³⁾ und letzteres auch bei der Methanabspaltung aus rohem $\Delta^{1,4}$ -Androstadien-dion-(3,17) unter Dehydrierung von Ring B erhalten⁴⁾.

Bei der Nacharbeit der Umlagerung des Equilins⁵⁾ erwies sich erneut, dass das sog. „iso-Equilin A“ nur schwierig zu reinigen ist. Durch chromatographische Reinigung des rohen Methyläthers gelangten wir aber zu einer anscheinend einheitlichen Verbindung vom

1) *W. Bachmann* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **62**, 824 (1940).

2) *H. Hirschmann* und *O. Wintersteiner*, *J. Biol. Chem.* **126**, 737 (1938).

3) *A. Butenandt*, *A. Wolff* und *P. Karlson*, *B.* **74**, 1308 (1941).

4) *H. H. Inhoffen*, *Angew. Ch.* **A 59**, 207 (1947).

5) Eine grössere Probe verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Dr. *A. Girard*, Paris.

Smp. 124—126° und $[\alpha]_D^{21} = +201^\circ$ und daraus durch Verseifung zum reinen „iso-Equilin A“. Nachfolgend geben wir Schmelzpunkt und Drehung unseres Präparates im Vergleich zu den Angaben der amerikanischen Forscher wieder.

	<i>Heer und Miescher</i>	<i>Hirschmann und Wintersteiner</i>
Smp. . . .	(230°) 233—235°	(227)—231°
Drehung .	$[\alpha]_D^{23} = +234^\circ$	$[\alpha]_D^{25} = +222^\circ$

Nach *E. Tschopp* beträgt der oestrogene Schwellenwert unseres „(+)-iso-Equilins A“ an der Ratte subcutan verabreicht etwa 70 γ . Das Präparat besitzt also nur etwa $\frac{1}{100}$ der Wirksamkeit des Oestrone. Schon ganz geringfügige Beimengungen des hochwirksamen Equilins können natürlich leicht eine zu hohe Wirkung vortäuschen. Mischschmelzpunkte unserer Racemate des Monodehydro-iso-oestrone sowie seines Methyläthers mit entsprechenden optisch aktiven Derivaten des „iso-Equilins A“ ergaben geringfügige Depressionen.

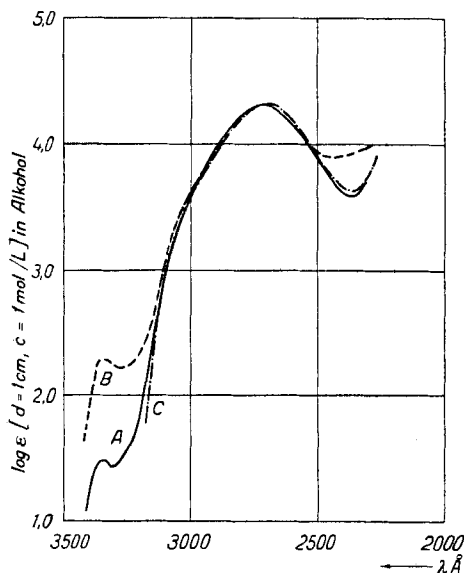


Fig. 1.

A: rac. Monodehydro-iso-oestron.

B: iso-Equilin-A-methyläther.

C: α -Monodehydro-doisylnsäure-7-methyläther.

Die Ultravioletspektren¹⁾ von Monodehydro-iso-oestron (Kurve A) und der α -Monodehydro-doisylnsäure (Kurve C) waren identisch.

¹⁾ Ihre Aufnahme verdanken wir Herrn Prof. *Almasy*, Zürich, bestens.

Dasjenige des „iso-Equilins A“ (Kurve B) zeigte dagegen stärkere Absorption bei 2450 sowie bei 3300 Å. Die Ultrarotspektren¹⁾ wiesen noch weitergehende Unterschiede auf. Leider reichte unser Material nicht aus, um eine eindeutige Trennung unseres rac. Monodehydro-iso-oestrone in seine Antipoden vorzunehmen²⁾ und damit den Unterschied gegenüber dem „iso-Equilin A“ eindeutig klarzulegen.

Experimenteller Teil³⁾.

2-Methyl-2-carboxy-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10-hexahydro-phenanthren-1-propionsäure (Vb).

3,2 g 7-Methyl-monodehydro-marrianolsäure-halbesther (Ib) wurden in 5 cm³ Benzol mit 3 cm³ Oxalylchlorid behandelt. Nach Beendigung der Gasentwicklung dampfte man wiederholt nach jeweiligem Ersatz des Benzols im Vakuum ein. Hierauf lösten wir den öligen Rückstand in 100 cm³ abs. Äther, tropften die Lösung zu überschüssigem ätherischen Diazomethan und liessen das Gemisch 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf destillierten wir das Lösungsmittel ab, nahmen den öligen Rückstand in 30 cm³ abs. Methanol auf und versetzten die gelbliche Lösung unter häufigem Umschütteln mit insgesamt 500 mg frisch hergestelltem Silberoxyd. Beim Erwärmen auf 50° setzte eine gleichmässige Stickstoffentwicklung ein, die nach etwa 10–20 Minuten beendet war. Schliesslich filtrierte man vom Silberoxyd ab, nahm das Filtrat in Äther auf, wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Natronlauge, Salzsäure und Wasser und gewann nach dem Eindampfen den rohen Dimethylester Va (3,08 g) als gelbliches Öl.

In einer Mischung von 9 g Kaliumhydroxyd, 10 cm³ Wasser und 10 cm³ Methanol verseiften wir den Ester Va im Bad von 130°. Die Aufarbeitung ergab eine Carbonsäure, welche aus verdünntem Methanol in kleinen Nadelchen vom Smp. 197–198° krystallisierte und die freie 7-Methyl-monodehydro-homo-marrianolsäure (Vb) darstellte.

$C_{20}H_{24}O_5$	Ber. C 69,75	H 7,02%
	Gef. „ 69,74	„ 7,13%

16-Carbomethoxy-monodehydro-iso-oestron-methyläther (VI).

2 g Dimethylester Va wurden in einem Gemisch von 20 cm³ abs. Benzol und Natriummethylat (hergestellt aus 0,3 g Natrium) 2 Stunden unter Stickstoff gekocht. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 2 cm³ Eisessig und anschliessend mit verdünnter Salzsäure. Schliesslich nahmen wir die Reaktionsmischung in Äther auf, wuschen die Ätherlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser und gewannen nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 1,07 g öligen Ketocarbonsäureester VI. Er krystallisierte aus Methanol in kleinen Nadeln vom Smp. 97–98°, welche mit Ferrichlorid in Methanol eine dunkelgrüne Färbung zeigten.

$C_{21}H_{24}O_4$	Ber. C 74,09	H 7,11%
	Gef. „ 74,32	„ 6,94%

¹⁾ Die Ultrarotspektren wurden freundlicherweise im Institut von Herrn Prof. Ruzicka, Zürich, aufgenommen.

²⁾ Durch Veresterung unseres Monodehydro-iso-oestrone mit *l*-Menthyleisigsäurechlorid gelangten wir zu einem Ester vom Smp. 81–82° und der optischen Drehung $[\alpha]_D^{21} = -19^\circ$, während das Menthoxycetat des „iso-Equilins A“ bei 113–114° schmolz und eine Drehung von $[\alpha]_D^{22} = +65^\circ$ zeigte. Die Verseifung des aus Monodehydro-iso-oestron gewonnenen Esters führte zu einem Oxyketon vom Smp. 210–212° und der Drehung $[\alpha]_D^{21} = +60^\circ$.

³⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

Monodehydro-iso-oestron (VIIa).

a) Aus der Dicarbonsäure Vb.

100 mg Homosäure Vb wurden innig mit 100 mg Bleicarbonat verrieben und 20 Minuten im Luftbad auf 270° erhitzt. Hernach destillierte man das Reaktionsprodukt im Hochvakuum ab. Wir gewannen auf diese Weise wenig rötliches Öl, welches aus Methanol kleine, derbe Krystalle vom Smp. 91—93° ergab. Sie stellten den Methyläther des Monodehydro-iso-östrons (VIIb) dar.

$C_{19}H_{22}O_2$	Ber. C 80,81	H 7,85%
	Gef. „ 80,74	„ 7,87%

b) Aus dem Ketoester VI.

1,1 g Ketoester VI wurden 10 Stunden in einem Gemisch von 50 cm³ Eisessig, 25 cm³ konz. Salzsäure und 5 cm³ Wasser unter Stickstoff gekocht. Wir verdünnten die hellgelbe Lösung mit Wasser und nahmen das ausfallende Reaktionsgut in Äther auf. Hierauf schüttelten wir die ätherische Lösung mit 2-n. Natronlauge aus und gewannen nach dem Ansäuern 110 mg freies Monodehydro-iso-oestron (VIIa), welches aus verdünntem Methanol in Nadelchen vom Smp. 202—204° krystallisierte.

$C_{18}H_{20}O_2$	Ber. C 80,56	H 7,51%
	Gef. „ 80,28	„ 7,42%

Beim Eindampfen der ätherischen Lösung (siehe oben) blieben 810 mg gelbliches Öl zurück. Dieses lösten wir in wenig Methanol und entfärbten mit Tierkohle. Aus dem Filtrat krystallisierte der Methyläther des Monodehydro-iso-oestrone (VIIb) in Plättchen vom Smp. 92—93°.

$C_{19}H_{22}O_2$	Ber. C 80,81	H 7,85%
	Gef. „ 81,02	„ 7,93%

Aus 200 mg Monodehydro-iso-oestron-methyläther (VIIb) bereiteten wir in üblicher Weise das Semicarbazon. Es stellte ein farbloses, in Alkohol sehr schwerlösliches Pulver dar, welches sich zwischen 245—250° zersetzte. Zur Analyse wurde es 12 Stunden bei 100° und 2 Stunden bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{25}O_2N_3$	Ber. C 70,77	H 7,43	N 12,38%
	Gef. „ 70,79	„ 7,23	„ 12,62%

600 mg Methyläther VIIb wurden in einem Gemisch von 6 cm³ Alkohol, 600 mg Girard-Reagens T und 0,6 cm³ Eisessig 40 Minuten am Rückfluss gekocht. Darnach gossen wir die Lösung in eine Mischung von 9 cm³ n.-Natronlauge und 50 cm³ Eiswasser. Dabei entstand eine klare, nur leicht opalisierende Lösung, aus welcher bei Zusatz von starker Salzsäure der unveränderte Methyläther VIIb wieder ausfiel.

Aufspaltung des Methyläthers VIIb zum freien Monodehydro-iso-oestron (VIIa).

Wir erhitzen ein Gemisch von 300 mg Methyläther VIIb in 5 g Pyridin-hydrochlorid 8 Stunden in einem Bad von 180°. Nach dem Abkühlen versetzte man das Reaktionsgemisch mit Wasser und schüttelte das ausfallende Krystallisat mit Äther aus. Nach dem Waschen und Trocknen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus verdünntem Methanol umgelöst. Das Monodehydro-iso-oestron (VIIa) krystallisierte in kleinen, farblosen Plättchen vom Smp. 202—204° aus, welche mit dem oben erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Dehydrierung von VIIb zum iso-Equilenin-methyläther (VIII).

Ein Gemisch von 100 mg Monodehydro-iso-oestron-methyläther und 100 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle in 5 cm³ Aceton wurde 10 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Hierauf filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein, und löste den krystal-

liierten Rückstand aus Methanol um. Der iso-Equilenin-methyläther fiel dabei in derben Krystallen vom Smp. 125—126° aus, welche mit einem nach *Backmann*¹⁾ hergestellten Präparat keine Depression zeigten.

$C_{19}H_{20}O_2$	Ber. C 81,39	H 7,19%
	Gef. „ 81,27	„ 7,00%

iso-Equilin A.

2 g des rohen nach *O. Wintersteiner*²⁾ hergestellten iso-Equilins A wurden in Natronlauge gelöst und mit Dimethylsulfat behandelt. Nach kurzer Zeit fiel ein Öl aus, welches in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Neutralwaschen dampfte man die Äther-Lösung ein und nahm den öligen Rückstand in 10 cm³ Benzol und 90 cm³ Petroläther auf. Diese Lösung wurde dann an einer Säule von 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die ersten Eluate enthielten den reinen und einheitlichen Methyläther des iso-Equilins A, der schon nach zweimaligem Umlösen aus Methanol in prachtvollen Rhomboedern vom Smp. 124—126° krystallisierte. Im Gemisch mit unserem rac. Monodehydro-iso-oestron-methyläther (VIIb) vom Smp. 92—93° ergab sich ein Smp. von 90—92°.

$C_{19}H_{22}O_2$	Ber. C 80,81	H 7,85%
	Gef. „ 80,81	„ 7,80%
	$[\alpha]_D^{21} = +201^\circ$	

Erhitzte man 500 mg des so gewonnenen Methyläthers 5 Stunden in 5 g Pyridinhydrochlorid auf 180°, so gewann man nach dem Versetzen mit Wasser das freie iso-Equilin A, welches aus verdünntem Methanol in farblosen Plättchen vom Smp. 233—235° und der opt. Drehung $[\alpha]_D^{21} = +234^\circ$ anfiel. Im Gemisch mit dem rac. Oxyketon VIIa vom Smp. 202—204° betrug der Smp. 202—205° (Sintern ab 190°).

Die Analysen und Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

1. Auf totalsynthetischem Wege gewannen wir aus α -Monodehydro-marrianolsäure das $\Delta^{8,9}$ -Monodehydro-iso-oestron mit cis-Stellung der Ringe C und D.

2. Im Gegensatz zur entsprechenden α -Monodehydro-doisyndol-säure erwies sich das Monodehydro-iso-oestron an der Ratte als oestrogen unwirksam.

3. Das sog. „iso-Equilin A“ von *H. Hirschmann* und *O. Wintersteiner* ist in reiner Form oestrogen nur sehr wenig wirksam.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ L. c.

²⁾ L. c.