

286. Über Steroide.

83. Mitteilung¹⁾.Die Synthese des natürlichen Oestrons. Totalsynthesen in der
Oestronereihe III²⁾.

von G. Anner und K. Miescher.

(20. X. 48.)

Acht Jahre nach der künstlichen Herstellung von Equilenin³⁾ einem der Harnausscheidungsprodukte der oestrogenen Hormone, konnten wir um die letzte Jahreswende zum ersten Male kurz eine einwandfreie Synthese des Oestrons aus einfachen Grundstoffen bekanntgeben⁴⁾. Da die Überführung von Oestron in Oestradiol⁵⁾ und Oestriol⁶⁾⁷⁾ bereits durchgeführt ist, waren damit alle 3 bisher isolierten genuinen oestrogenen Hormone der Totalsynthese erschlossen. Nachdem inzwischen unsere Synthese wiederholt und teilweise verbessert werden konnte⁸⁾, möchten wir nun eingehender über unsere Versuchsergebnisse berichten.

Den natürlichen Ausgangspunkt unserer Synthese bildete der sterisch einheitliche, tricyclische Ketoester A (Ia) vom Smp. 133—135°, von dem aus wir schon vor Jahresfrist die dem Oestron sterisch entsprechende Doisynolsäure aufgebaut hatten⁹⁾. In dem bei seiner Herstellung entstehenden Racematgemisch befindet er sich in überwiegender Menge. Da er sich auch leicht reinigen lässt, war er als Ausgangsstoff für eine längere Synthese besonders geeignet. Überdies wurde gefunden, dass der bei 87—89° schmelzende isomere Ketoester C mit alkalischen Mitteln überaus leicht in den Ketoester A übergeht, so dass auf diese Weise dessen Ausbeute noch verbessert werden konnte.

Die Umsetzung des Ketoesters A (Ia) mit Bromessigsäure-methylester nach *Reformatsky* führte in guter Ausbeute zu einem Gemisch der beiden am C₁ isomeren 1-Oxy-2-methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäure-methylester (IIa und IIb), die bei 95—96° und 81—83° schmolzen und dabei ungefähr in gleicher Menge entstanden. Besonders gut liess

¹⁾ 82. Mitteilung, s. *Helv.* **31**, 1890 (1948).²⁾ II, s. *Helv.* **31**, 1289 (1948).³⁾ W. E. Bachmann, W. Cole und A. L. Wilds, *Am. Soc.* **61**, 974 (1939); **62**, 824 (1940).⁴⁾ G. Anner und K. Miescher, *Exper.* **4**, 25 (1948).⁵⁾ E. Schwenk und F. Hildebrandt, *N. W.* **21**, 177 (1933).⁶⁾ A. Butenandt, *Z. Naturforsch.* **1**, 82 (1946).⁷⁾ M. N. Huffman, *J. Biol. Chem.* **169**, 167 (1947).⁸⁾ Einige Schmelzpunkte erfuhren dabei noch eine geringe Verbesserung.⁹⁾ G. Anner und K. Miescher, *Exper.* **3**, 279 (1947); *Helv.* **30**, 1422 (1947).

sich IIa in einem siedenden Gemisch von Phosphoroxychlorid und Pyridin dehydratisieren. Es konnten 2 krystallisierte Wasserabspaltungsprodukte mit den Schmelzpunkten 113—115° und 90—92° isoliert werden, welche den beiden stereoisomeren Formen IIIa und IIIb des 2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryliden-(1)-essigsäuremethylesters entsprechen dürften.

Die angenommene extracyclische Lage der Doppelbindung stützt sich auf die Tatsache, dass sich IIIa und IIIb, wenn auch schwierig, in Eisessig-Lösung bei etwa 60° in Gegenwart von Palladium-Mohr oder Palladium-Kohle zu den beiden gesättigten 2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäuremethylestern (IVa und IVb) vom Smp. 95—96° bzw. 91—93° hydrierten liessen. Bei diteriärer Lage der Doppelbindung, in 1,11- oder 11,12-Stellung, dürfte nach unsren Erfahrungen eine Absättigung der Doppelbindung unter den angewandten Bedingungen kaum möglich sein. IVa wurde übrigens in überwiegender Menge gebildet und konnte direkt durch Krystallisation abgetrennt und gereinigt werden. Für die Gewinnung von IVb wurde die Mutterlauge von IVa verseift, wobei sich die Säure Vb vom Smp. 249—251° isolieren liess. Durch Verestern derselben mit Diazomethan wurde schliesslich der Ester IVb in reiner Form erhalten. Die durch Verseifung des Esters IVa gebildete Säure Va schmolz bei 222—224°.

Va und Vb stellen racemische 7-Methyl-marrianolsäuren, und IVa und IVb ihre Methylester dar. Der Vergleich der Mischschmelzpunkte mit der aus Oestron gewonnenen 7-Methyl-marrianolsäure und ihrem Methylester ergab keine Depression mit Va bzw. IVa, aber eine deutliche Erniedrigung mit Vb bzw. IVb.

Für die weitere Synthese wurde zunächst der Ester IVa herangezogen. Die partielle Verseifung mittels 0,1-n. wässriger-methanolischer Kalilauge lieferte die 2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäure (VIa) vom Smp. 172—173°, die sich mittels Oxalylchlorid glatt in das entsprechende ölige Säurechlorid VIIa und letzteres in das gelb gefärbte Diazoketon VIIIa vom Smp. 133—134° verwandeln liess. Das Diazoketon VIIIa wurde sodann nach der Methode von Arndt-Eistert zum nächsthöheren Ester aufgebaut und das rohe Umsetzungsprodukt ohne weitere Reinigung direkt zur freien 2-Methyl-2-carboxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)- β -propionsäure (IXa) vom Smp. 225—227°, einer 7-Methyl-homo-marrianolsäure, verseift. Es handelt sich um das Racemat der „natürlichen“ rechtsdrehenden Homo-marrianolsäure von Bardhan¹), sowie Litvan und Robinson²).

¹⁾ J. C. Bardhan, Soc. 1936, 1848.

²⁾ F. Litvan und R. Robinson, Soc. 1938, 1997.

Zur Cyclisierung kleinerer Mengen der Säure IXa wurde sie nach *Litvan* und *Robinson*¹⁾ mit der gleichen Menge Bleicarbonat innig vermischt und in einem Destillierkolben im Hochvakuum erhitzt. Bei etwa 300° destillierte der gebildete Methyläther des rac. Oestrons Xa über. Das hellgefärbte Destillat erstarrte beim Abkühlen und wurde durch Umlösen aus Aceton-Methanol gereinigt. Das bei 143—144° schmelzende Präparat gab in Mischung mit dem Methyläther des natürlichen (+)-Oestrons keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Ätherspaltung liess sich durch Kochen in einem Gemisch von Eisessig und Bromwasserstoffsäure oder durch Erhitzen mit Pyridinhydrochlorid auf etwa 180° erreichen. Das erhaltene racemische Oestron (XIa) schmolz nach Umkrystallisation aus Aceton bei 251—254°. Bemerkenswert ist, dass bei der Mischprobe mit natürlichem (+)-Oestron vom Smp. 254,5—256° eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung von etwa 8° beobachtet wurde.

Zur Aufspaltung des racemischen Oestrons in die beiden Antipoden führten wir es mittels *l*-Methoxyacetylchlorid²⁾ in die beiden *l*-Methoxyacetate XIIα und XIIβ über, wobei die Trennung der erhaltenen Diastereoisomeren anfangs auf einige Schwierigkeiten stiess. Schliesslich konnte durch mehrmaliges Umlösen aus Methanol oder einem Gemisch von Äther und Petroläther die einheitliche, in langen, flachen Nadeln krystallisierende Verbindung XIIα erhalten werden. Aus den Mutterlaugen liess sich eine zweite, allerdings uneinheitlich aussehende, niedriger schmelzende Fraktion XIIβ mit negativer Drehung isolieren. Zum Vergleich wurde auch das *l*-Methoxyacetat des natürlichen (+)-Oestrons gewonnen und die Identität mit XIIα festgestellt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.
Vergleich der Schmelzpunkte und Drehungen.

Herkunft:	totalsynthetisch	aus natürlichem Oestron	Misch- schmelzpunkt
freies Oestron . . .	{ Smp. XIIIα 254—255,5° [α] _D ²¹ XIIIα + 149°	Smp. 254,5—256° [α] _D ²² + 152°	254—256°
<i>l</i> -Methoxyacetat . . .	{ Smp. XIIα 133—134° [α] _D ²⁴ XIIα + 40°	Smp. 133,5—134,5° [α] _D ²⁴ + 44°	133—134°
Methyläther . . .	Smp. 164—165°	Smp. 164—165°	164—165°

Um zum freien Oestron XIIIα zu gelangen, verseiften wir schliesslich synthetisches und natürliches *l*-Methoxyacetat XIIα nebeneinander in einer siedenden Mischung von Eisessig, Salzsäure und Wasser. Die Verseifungsprodukte wurden hierauf je dreimal aus-

¹⁾ *F. Litvan* und *R. Robinson*, Soc. 1938, 1997.

²⁾ *P. F. Frankland* und *H. H. O'Sullivan*, Soc. 99, 2325 (1911).

Aceton-Methanol umkristallisiert. Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, zeigen das künstliche und das natürliche Hormon die gleichen Schmelzpunkte und optischen Drehungen. Schliesslich sicherten wir ihre Identität noch durch Vergleich der Methyläther (siehe Tabelle 1).

Die Übereinstimmung der beiden *l*-Menthoxyacetate einerseits und der daraus hergestellten (+)-Oestrone anderseits geht auch aus den in den Figuren 1—4 wiedergegebenen photographischen Aufnahmen der Krystalle im Dunkelfeld deutlich hervor.

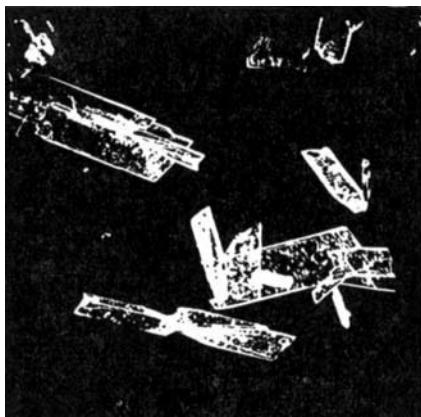


Fig. 1.
Natürliches (+)-Oestron.

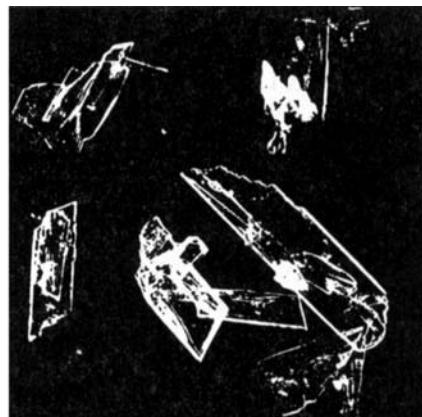


Fig. 2.
Synthetisches (+)-Oestron.

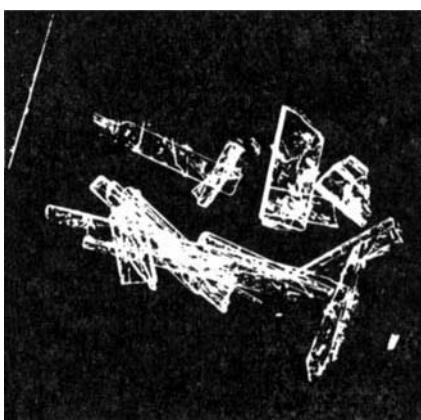


Fig. 3.
l-Menthoxyacetat von natürlichem
(+)-Oestron.

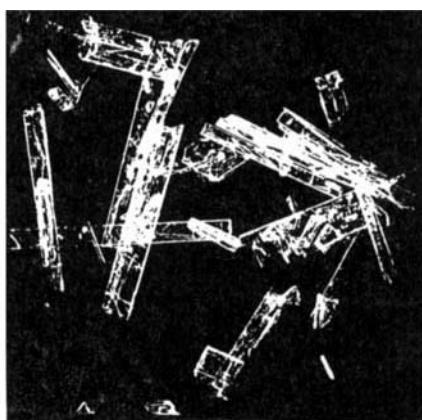


Fig. 4.
l-Menthoxyacetat von synthetischem
(+)-Oestron.

Als weitere Kriterien zur Feststellung der Identität des synthetischen mit dem natürlichen (+)-Oestron wurden das Verhalten im infraroten Licht und die oestrogene Wirksamkeit herangezogen.

Die Aufnahmen der Infrarotspektren des natürlichen und des synthetischen (+)-Oestrons, sowie der beiden *l*-Methoxyacetate verdanken wir *E. Ganz*. Der Vergleich der Kurvenbilder (Fig. 5—8) zeigt überzeugend die Identität der natürlichen und synthetischen Verbindungen. *Ganz* wird an anderm Ort die gewonnenen Spektren diskutieren. Hier sei jedoch schon erwähnt, dass bei der Untersuchung in festem Zustande racemisches und optisch aktives Oestron deutlich verschiedene Kurvenbilder liefern.

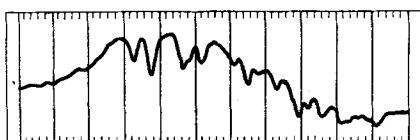


Fig. 5.
Natürliches (+)-Oestron.

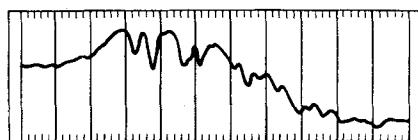


Fig. 6.
Synthetisches (+)-Oestron.

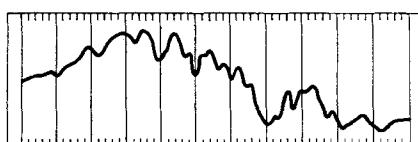


Fig. 7.
l-Methoxyacetat von natürlichem
(+)-Oestron.

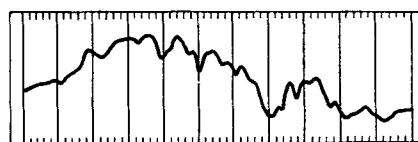


Fig. 8.
l-Methoxyacetat von synthetischem
(+)-Oestron.

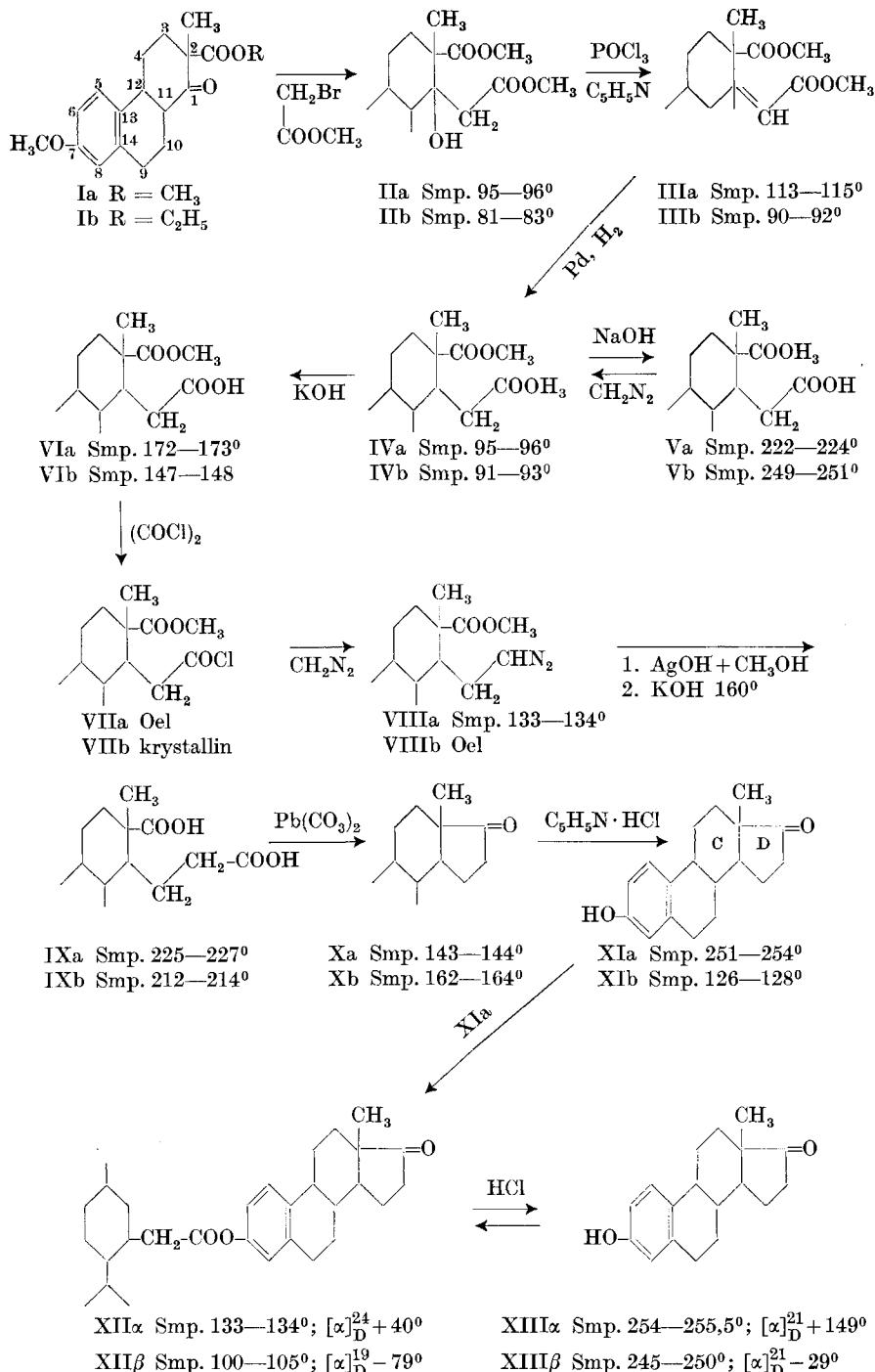
Die physiologischen Vergleichsversuche führte *E. Tschopp* in unserem biologischen Laboratorium an kastrierten Ratten durch. Tabelle 2 zeigt, dass natürliches und künstliches (+)-Oestron gleiche Wirkung aufweisen, während racemisches Oestron erwartungsgemäss höchstens halb so stark ist.

Tabelle 2.

Die oestrogene Wirksamkeit des natürlichen und des synthetischen (+)-Oestrons, sowie des racemischen Oestrons an der Ratte.

	Schwellenwert in γ nach zweimaliger Gabe*)	
	subcutan	stomachal
Natürliches (+)-Oestron . . .	ca. 1	20—30
Synthetisches (+)-Oestron . . .	ca. 1	20—30
Racemisches Oestron	2	50

*) In Sesamöl gelöst.



Das totalsynthetisch gewonnene (+)-Oestron stimmt somit nach Schmelzpunkt, optischer Drehung, oestrogener Wirksamkeit, Infrarotspektrum, sowie im Verhalten seiner Derivate mit dem natürlichen Hormon völlig überein.

Das noch uneinheitliche *l*-Menthoxyacetat XII β vom Smp. 100—105° lieferte bei der Verseifung den noch unreinen, linksdrehenden Antipoden (XIII β) vom Smp. 245—250°.

Im natürlichen Oestron befinden sich die Ringe C und D in trans-Stellung zueinander. Ausgehend vom isomeren 7-Methyl-marianolsäure-methylester (IVb) konnten wir auch das isomere „*cis*-Oestron“ aufbauen. IVb wurde in den Halbester VIb vom Smp. 147—148° und in das entsprechende, krystallisierte, aber nicht weiter gereinigte Säurechlorid VIIb übergeführt. Durch Umsetzung des aus VIIb erhaltenen ölichen Diazoketons VIIIb nach Arndt-Eistert und Verseifung des gebildeten homologen Esters wurde die racemische 7-Methyl-homo-marianolsäure (IXb) vom Smp. 212—214° erhalten. Mittels Bleicarbonat bei etwa 300° liess sie sich zum Methyläther des racemischen *cis*-Oestrons (Xb) vom Smp. 162—164° cyclisieren. Die Ätherspaltung von Xb lieferte das freie racemische *cis*-Oestron (XIb) vom Smp. 126—128°. Es erwies sich mit 100 γ im Allen-Doisy-Test an der Ratte als unwirksam.

Während in der verwandten Doisynolsäurereihe beide Racemate der A-Reihe wirksam sind, jedoch dasjenige mit *cis*-Stellung von Carboxyl- und Äthylgruppe an Ring C das „natürliche“ *trans*-Derivat erheblich übertrifft, erweist sich in der Oestronreihe nur der natürliche Vertreter mit *trans*-Stellung der Ringe C und D als aktiv, das isomere „*cis*-Oestron“ jedoch als inaktiv.

Experimenteller Teil¹⁾.

A. Der Aufbau von Ketoester A (Ia) zu den beiden rac. 7-Methyl-marianolsäureestern (IVa) und (IVb).

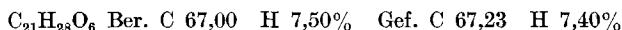
1-Oxy-2-methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäure-methylester (IIa) und (IIb).

Eine Mischung von 30 g 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydrophenanthren-2-carbonsäuremethylester (Ia) vom Smp. 133—135° (Ketoester A), 30 cm³ Bromessigsäuremethylester, 90 g durch Erhitzen aktiviertes Zink und 3 g Jod in 450 cm³ Benzol und 450 cm³ Äther wurde 18 Stunden in Stickstoffatmosphäre unter Röhren gekocht. Nach dem Abkühlen wurde in eiskalte, verdünnte Essigsäure gegossen, das Benzol-Äther-Gemisch mit verdünnter, eiskalter Ammoniaklösung und Wasser gewaschen und die Lösungsmittel verdampft. Das zurückbleibende, bräunlich gefärbte Öl löste man in Methanol, worauf der 1-Oxy-2-methyl-2-carbonmethoxy-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäuremethylester (IIa) vom Smp. 95—96° in derben Krystallen ausfiel.

C₂₁H₂₆O₆ Ber. C 67,00 H 7,50% Gef. C 66,99 H 7,28%

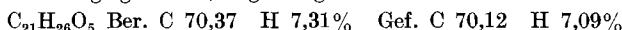
¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Aus den Mutterlaugen liess sich in ungefähr gleicher Menge der isomere Oxyester IIb isolieren, der nach Umlösen aus einem Gemisch von Methanol und Wasser oder Äther und Petroläther bei 81—83° schmolz.

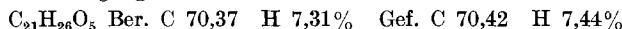


2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthrylidene-(1)-essigsäuremethylester (IIIa) und (IIIb).

16,6 g Oxyester IIa wurden in 160 cm³ Pyridin gelöst und vorsichtig mit 16 cm³ Phosphoroxychlorid versetzt. Die Mischung wurde darauf 3/4 Stunden zum gelinden Sieden erhitzt, mit Eis abgekühlt und auf Eis gegossen. Nach dem Ansäuern mit eiskalter Salzsäure extrahierte man das ausgefallene Reaktionsprodukt mittels Äther, wusch mit verdünnter Salzsäure und Wasser und verdampfte das Lösungsmittel nach dem Trocknen. Der krystalline Rückstand liess sich durch fraktionierte Krystallisation aus Aceton und Methanol in zwei isomere 2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthrylidene-(1)-essigsäuremethylester (IIIa) und (IIIb) auftrennen. Der in überwiegender Menge gebildete, ungesättigte Ester IIIa schmolz bei 113—115°.



Der isomere, ungesättigte Ester IIIb vom Smp. 90—92° gab mit IIIa gemischt eine Schmelzpunktserniedrigung.

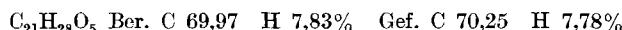


In analoger Weise wurde der isomere Oxyester IIb dehydratisiert.

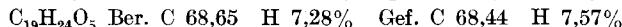
Bei Verwendung von wasserfreier Oxalsäure in siedendem Eisessig verlief die Wasserabspaltung in derselben Weise.

Rac. 7-Methyl-marianolsäureester, 2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäuremethylester (IVa) und (IVb).

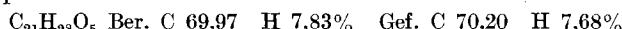
7,4 g ungesättigter Ester IIIa wurden in 250 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von 2 g Palladium-Kohle in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme begann erst bei ca. 50° und wurde bei ca. 60° zu Ende geführt. Nach dem Abkühlen filtrierte man vom Katalysator, verdampfte den Eisessig im Vakuum, löste den Rückstand in Äther, wusch mit Sodalösung und Wasser und löste nach dem Verdampfen des Äthers das so gewonnene neutrale Öl in Methanol. Nach einiger Zeit krystallisierten derbe Platten, die nach weiterem Umkrystallisieren bei 95—96° schmolzen. Es lag der gesättigte Ester IVa vor.



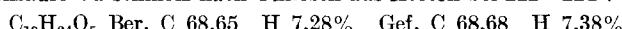
Der isomere, gesättigte Ester IVb liess sich aus der Mutterlauge von IVa nicht direkt isolieren. Zu seiner Gewinnung wurde das Mutterlaugenprodukt in einer Kaliumhydroxydschmelze bei ca. 160° verseift. Nach Abtrennung des Neutralteils löste man die erhaltene Säure aus Aceton-Methanol um. Sie stellt die bei 249—251° schmelzende 2-Methyl-2-carboxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäure (Vb) dar.



Durch Veresterung mit Diazomethan wurde daraus der isomere, gesättigte Ester IVb vom Smp. 91—93° erhalten.



Die durch Verseifung des bei 95—96° schmelzenden, gesättigten Esters IVa gewonnene Dicarbonsäure Va schmolz nach Umlösen aus Aceton bei 222—224°.

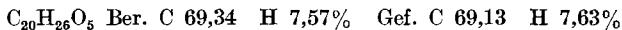


Die Dicarbonsäure Va vom Smp. 222—224° und der ihr entsprechende, hydrierte Ester IVa ergaben im Gemisch mit „natürlicher“ 7-Methyl-marianolsäure bzw. ihrem Dimethylester keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Dagegen wurden bei den Mischproben der beiden „natürlichen“ Präparate mit IVb und Vb deutliche Schmelzpunktsdepressionen beobachtet.

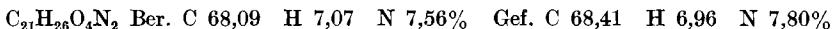
B. Der Aufbau von IVa zum rac. Oestron (XIa).

2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-essigsäure (VIa).

Zwecks Halbverseifung wurden 3,1 g IVa in 230 cm³ Methanol und 115 cm³ 0,1-n. wässriger Kalilauge gelöst und die Mischung über Nacht gekocht. Darauf destillierte man die Hauptmenge Methanol im Vakuum ab, goss in Wasser und ätherte aus. Beim Ansäuern der alkalischen Auszüge mit Salzsäure fiel ein öliges Produkt aus, das bald kristallisierte. Durch Umlösen desselben aus Aceton-Methanol liess sich der Halbester VIa in reiner Form gewinnen. Smp. 172—173°.

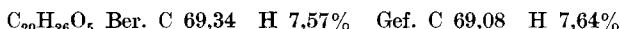
**Diazoketon VIIIa.**

Das durch Umsetzung des Halbesters VIa mit Oxalylchlorid in Benzollösung und Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene, ölige Säurechlorid VIIa wurde ohne weitere Reinigung in Äther gelöst und bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 0° destillierte man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der gelb gefärbte, krystalline Rückstand lieferte nach Umlösen aus einem Benzol-Petroläther-Gemisch das reine Diazoketon VIIIa vom Smp. 133—134° (unter Zersetzung).

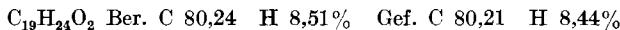


2-Methyl-2-carboxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-β-propionsäure (IXa).

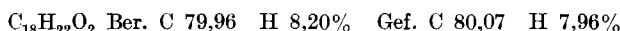
Das aus 4,2 g Halbester VIa über das Säurechlorid VIIa erhaltene, rohe Diazoketon VIIIa löste man in 200 cm³ Methanol. Unter Röhren wurden in diese Lösung bei ca. 50° in 10 Portionen etwa 5 g frisch gefälltes und kurz getrocknetes Silberhydroxyd gegeben, worauf sofort heftige Stickstoffabspaltung einsetzte. Die Mischung wurde hierauf 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte man vom Silberhydroxyd ab und dampfte die methanolische Lösung im Vakuum ein. Der dabei als Öl erhaltene Ester der rac. 7-Methyl-homomarianolsäure (IXa) wurde ohne weitere Reinigung in einer Kaliumhydroxydschmelze bei ca. 160° verseift. Die gebildete 2-Methyl-2-carboxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)-β-propionsäure (IXa) schmolz nach Umkrystallisation aus Aceton bei 225—227°.

**Rac. Oestron-methyläther (Xa).**

2 g der Homodicarbonsäure IXa wurden mit 2 g Bleicarbonat innig vermischt. Die Mischung erhitzte man in einem Reagenzglas im Hochvakuum, wobei bei ca. 300° (Luftbad) das Cyclisierungsprodukt zu destillieren anfing. Die ganze Operation war in etwa 10 Minuten beendet. Das hellgelb gefärbte Destillat krystallisierte beim Abkühlen und lieferte nach Umlösen aus Aceton-Methanol den rac. Oestron-methyläther vom Smp. 143—144°.

**Rac. Oestron (XIa).**

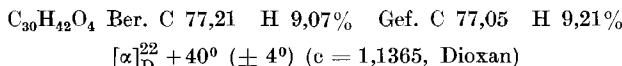
2,9 g rac. Oestron-methyläther (Xa) erhitzte man zusammen mit etwa 30 g Pyridin-hydrochlorid 4 Stunden in Stickstoffatmosphäre auf 170—190°. Darauf wurde er kalten gelassen, der Kolbeninhalt mit verdünnter Salzsäure versetzt und das Reaktionsprodukt durch Schütteln mit viel Äther in Lösung gebracht. Die mit Wasser gewaschene ätherische Lösung hinterliess nach dem Verdampfen ein schwerlösliches Krystallisat, das durch Umlösen aus Aceton gereinigt wurde. Das in dieser Weise erhaltene rac. Oestron (XIa) schmolz bei 251—254°.



C. Die Spaltung des rac. Oestrons (XIa).

l-Menthoxy-acetat (XIIa).

In eine Lösung von 1,2 g rac. Oestron (XIa) in 18 cm³ Dioxan und 12 cm³ Pyridin wurden bei 0° 3 cm³ *l*-Menthoxy-acetylchlorid getropft. Die Mischung liess man 5 Stunden in Stickstoffatmosphäre stehen. Dann wurde Eis mit verdünnter Salzsäure zugegeben, ausgeäthert, der Äther mit Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen verdampft. Das erhaltene, gelb gefärbte Öl krystallisierte sofort auf Zusatz von Methanol oder Äther-Petroläther. Für die fraktionierte Krystallisation eignete sich besonders eine Mischung von Äther und Petroläther. Durch mehrmaliges Umlösen stieg der Schmelzpunkt des in flachen Nadeln krystallisierenden *l*-Menthoxyacetats (XIIa) auf 133—134°.

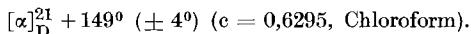


Das in gleicher Weise aus natürlichem Oestron hergestellte, in flachen Nadeln krystallisierende *l*-Menthoxy-acetat wies nach Umlösen aus Methanol und einem Äther-Petroläther-Gemisch den Smp. 133,5—134,5° und die optische Drehung $[\alpha]_D^{22} + 43^\circ (\pm 4^\circ)$ ($c = 1,071$, Dioxan) auf.

Die Mischprobe des natürlichen mit dem synthetischen *l*-Menthoxy-acetat schmolz bei 133—134°.

Synthetisches (+)-Oestron (XIIa).

150 mg *l*-Menthoxy-acetat (XIIa) vom Smp. 133—134° wurden in einer Mischung von 3,3 cm³ Eisessig, 0,4 cm³ Wasser und 2 cm³ konz. Salzsäure 1 Stunde in CO₂-Atmosphäre gekocht. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und der Äther mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen verdampft. Den krystallinen Rückstand löste man aus Aceton dreimal um und erhielt das synthetische (+)-Oestron in Form von langen Plättchen vom Smp. 254—255,5°.



Das in analoger Weise aus dem natürlichen *l*-Menthoxy-acetat vom Smp. 133,5—134,5° gewonnene, durch dreimaliges Umlösen aus Aceton gereinigte natürliche (+)-Oestron schmolz bei 254,5—256° und zeigte die optische Drehung $[\alpha]_D^{22} = +152^\circ (\pm 4^\circ)$ ($c = 0,995$, Chloroform).

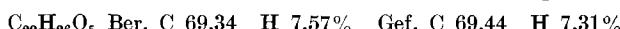
Das natürliche Hormon wies im Gemisch mit dem synthetischen Präparat den Smp. 254—256° auf.

3 mg des erhaltenen synthetischen (+)-Oestrons wurden mittels Kaliumhydroxyd und Dimethylsulfat methyliert. Der zweimal aus Methanol umkrystallisierte Methyläther des synthetischen (+)-Oestrons schmolz bei 164—165° und gab mit dem natürlichen Derivat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

D. Aufbau von IVb zum isomeren rac. eis-Oestron (XIb).

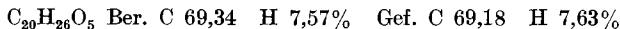
Isomerer Halbester VIb.

800 mg IVb wurden zwecks Halbverseifung in einer Mischung von 60 cm³ Methanol und 30 cm³ 0,1-n. wässriger Kalilauge über Nacht gekocht. Der erhaltene Halbester VIb wurde nach Umlösen aus Methanol in Form von Plättchen vom Smp. 147—148° erhalten.



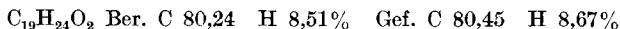
Isomere 2-Methyl-2-carboxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydrophenanthryl-(1)- β -propionsäure (IXb).

590 mg Halbester VIb wurden mittels Oxalylchlorid ins krystalline Säurechlorid VIIb, das nicht weiter gereinigt wurde, und dieses mit Diazomethan ins ölige Diazoketon VIIb übergeführt. Das dunkelgelb gefärbte Diazoketon löste man in 50 cm³ Methanol und kochte nach Zugabe von insgesamt 1 g frisch gefälltem Silberhydroxyd 3 Stunden auf dem Wasserbad. Das rohe Umsetzungsprodukt wurde darauf in einer Kaliumhydroxydschmelze bei ca. 160° verseift und die erhaltene Säure aus Methanol umkristallisiert. Die so gewonnene Homodicarbonsäure IXb schmolz bei 212—214°.



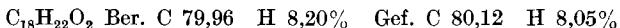
Rac. cis-Oestron (XIb).

300 mg Homodicarbonsäure IXb wurden mit 500 mg Bleicarbonat innig vermischt und in einem Reagenzglas im Hochvakuum auf ca. 300° erhitzt. Das erhaltene Destillat lieferte nach Umlösen aus Methanol rac. cis-Oestron-methyläther (Xb) vom Smp. 162—164°.



Das Präparat gibt sowohl im Gemisch mit natürlichem Oestron-methyläther wie mit dem rac. Oestron-methyläther (Xa) deutliche Schmelzpunktsdepressionen.

100 mg rac. cis-Oestron-methyläther (Xb) wurden zwecks Ätherspaltung mit 3 cm³ Eisessig und 3 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure $\frac{3}{4}$ Stunden in Stickstoffatmosphäre gekocht. Das Reaktionsprodukt goss man auf Eis, gab Natronlauge zu und ätherte aus. Das durch Ansäuern der alkalischen Lösung erhaltene rac. Oestron (XIb) war in Methanol spielend löslich und wurde durch Umlösen aus einem Äther-Petroläther-Gemisch gereinigt. Smp. 126—128°.



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

Zusammenfassung.

Ausgehend von einem sterisch einheitlichen Ketoester der Phenanthrenreihe (Ia), wird die Synthese zweier racemischer Oestrone XIa und XIb beschrieben. XIa erwies sich als wirksam und über das *l*-Methoxyacetat wurde daraus das natürliche (+)-Oestron gewonnen. Damit ist erstmalig seine Totalsynthese durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.