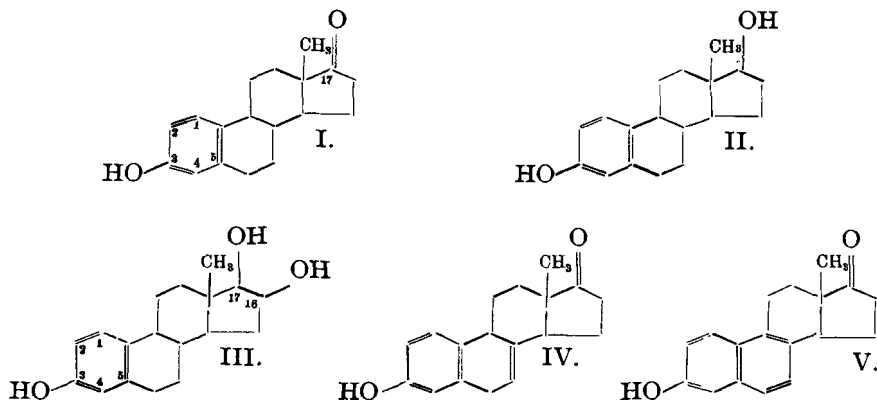


409. Adolf Butenandt und Gerhard Schramm: Über 1-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrol-(7).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.
(Eingegangen am 17. Oktober 1935.)

Das Follikel-Hormon Oestron ist im Jahre 1933 von Butenandt und Weidlich¹⁾ als partiell hydriertes Phenanthren-Derivat erkannt worden; die damals aufgestellte Konstitutionsformel (I) wurde in den letzten Jahren durch die Arbeiten mehrerer Forschungskreise in allen Einzelheiten sichergestellt²⁾. Die physiologische Wirksamkeit des Follikel-Hormons ist nicht streng spezifisch; die Natur stellt eine größere Zahl von Verbindungen dar, die nahe miteinander verwandt sind und eine qualitativ gleichartige Wirksamkeit entfalten. Wichtige Vertreter dieser natürlichen „Oestron-Gruppe“ liegen außer im Oestron (I) im Oestradiol (II), Oestriol (III), Equilin (IV) und Equilenin (V) vor.

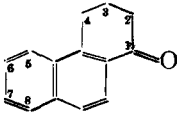


Obwohl in der Wirksamkeit dieser Gruppe bereits zutage tritt, daß die Follikel-Hormon-Wirkung nicht streng spezifisch ist, war es doch überraschend, als Cook, Dodds und Hewett³⁾ die Entdeckung machten, daß einige einfacher gebaute und synthetisch leicht zugängliche, partiell hydrierte Phenanthren-Systeme die physiologischen Funktionen des Follikel-Hormons auslösen können! Als erster Vertreter dieser Reihe wurde das 1-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (VI) aufgefunden, und als besonders wirksam erwiesen sich Stoffe vom Typus VII. Während die Verbindung VIIb in ihrer Aktivität im Allen-Doisy-Test an der kastrierten Ratte dem Oestriol (III) vergleichbar sein soll, löst das 1-Oxo-tetrahydro-phenanthren (VI) die Brunst-Reaktion erst in sehr hohen Dosen (50—100 mg pro Ratte) aus.

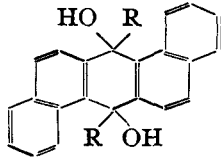
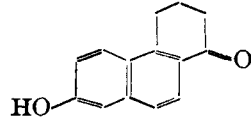
¹⁾ B. 66, 601 [1933].

²⁾ Eine zusammenfassende Darstellung der Konstitutions-Ermittlung des Follikel-Hormons erscheint in der Ztschr. physiol. Chem.

³⁾ Nature (London) 131, 56, 205 [1933]; Cook, Dodds, Hewett u. Lawson, Proceed. Roy. Soc. (B) 114, 272 [1934]; Cook, Dodds u. Greenwood, Proceed. Roy. Soc. (B) 114, 286 [1934].



VI.


 VII. $\begin{cases} \text{a) } R = C_2H_5. \\ \text{b) } R = C_3H_7. \\ \text{c) } R = C_4H_9. \end{cases}$


VIII.

Da man weiß, daß für die hohe Wirksamkeit der natürlichen Vertreter der Oestron-Gruppe vom Typus I die Anwesenheit der freien phenolischen Hydroxylgruppe am C_8 neben einer Oxy- oder Oxo-Gruppe am C_{17} des Vier-ring-Skelettes notwendig ist⁴⁾, schien es uns von Interesse, in das bereits wirksame 1-Oxo-tetrahydro-phenanthren (VI) in Stellung 7 eine phenolische Hydroxylgruppe einzuführen. Das so entstehende, bisher unbekannte 1-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrol-(7) (VIII) ist dem Equilenin (V) bereits nahe verwandt und kann als Vorstufe zu seiner Synthese dienen.

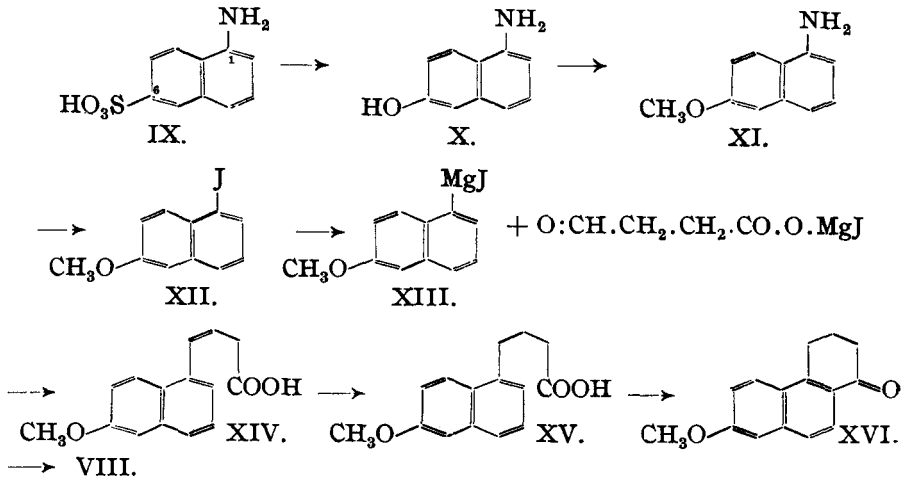
Wir beschreiben im folgenden einen Weg, auf dem uns die Darstellung dieses 1-Oxo-tetrahydro-phenanthrols-(7) (VIII) gelang; es ist ein farbloser, in glitzernden Blättchen krystallisierender Stoff vom Schmp. 232° (unkorr.), der ein schwer lösliches Benzoat vom Schmp. 212° (unkorr.) und einen gut krystallisierten Methyläther vom Schmp. 101° (unkorr.) liefert. Die physiologische Prüfung im Allen-Doisy-Test ergab, daß das Oxo-tetrahydro-phenanthrol (VIII) an der kastrierten Maus mit einer Gesamtdosis von 9 mg (verabreicht in 6-maliger Unterteilung im Laufe von 56 Stdn., gelöst in Sesamöl) noch keine Andeutung einer physiologischen Wirksamkeit liefert. Der Methyläther unseres Phenanthrols (VIII) zeigt mit 2 mg in einmaliger Injektion keine positive Wirkung an der kastrierten Maus. Bemerkenswerterweise konnten wir aber auch mit dem 1-Oxo-tetrahydro-phenanthren (VI) in mehreren Versuchs-Reihen an der Maus selbst mit 70 mg als Gesamtdosis (6-fache Unterteilung in 3 Tagen) keine Reaktion auslösen! Dieses Resultat ist im Hinblick auf die positiven Befunde von Cook, Dodds und Hewett sehr überraschend, wenn auch bekannt ist, daß die Reaktion von der Art der Versuchs-Technik stark abhängig sein kann⁵⁾. Weitere physiologische Versuche haben wir nicht angestellt, da sich aus dem Mitgeteilten bereits mit Bestimmtheit ergibt, daß das 1-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrol-(7) keine mit den natürlichen Hormonen irgendwie vergleichbare Wirkung auslöst.

Synthese des 1-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrols-(7).

Die Darstellung des gewünschten Stoffes gelang auf dem in der Formelreihe IX—XVI wiedergegebenen Wege:

⁴⁾ Butenandt u. Störmer, Ztschr. physiol. Chem. **208**, 133 [1932].

⁵⁾ vergl. Cook, Dodds, Hewett u. Lawson, Proceed. Roy. Soc. (B) **114**, 280 [1934] und Friedmann, Nature **136**, 108 [1935]. Wir experimentierten nur mit Mäusen; da im allgemeinen das Verhältnis von Ratten- zur Mäuse-Einheit sich wie 5 : 1, oft auch wie 10 : 1 verhält, wäre mit der oben angegebenen Dosierung ein sicherer Effekt zu erwarten gewesen.



Das 1-Amino-6-oxy-naphthalin (X) ist in der Literatur mehrfach beschrieben; F. Sachs⁶⁾ stellte es z. B. durch Verschmelzen von β -Naphthol mit Natrium-amid, Friedländer⁷⁾ aus β -Naphthylamin über das 1-Nitro-6-amino-naphthalin dar; die zuletzt genannte Methode ist während der Durchführung der vorliegenden Arbeit von Cohen, Cook, Hewett und Girard⁸⁾ zum Zweck der Bereitung von 1-Amino-6-methoxy-naphthalin (XI) verwendet worden.

Wir sind im Unterschied zu diesen Arbeitsweisen von der technisch leicht zugänglichen 1-Amino-naphthalin-6-sulfonsäure (Cleve-Säure) (IX) ausgegangen; sie liefert durch Verschmelzen mit Ätzkali bei 310° 1-Amino-6-oxy-naphthalin (X), das wegen seiner Oxydations-Empfindlichkeit in rohem Zustande *N*-acetyliert wurde. Die Ausbeute an reinem *N*-Acetyl-Derivat^{8a)} betrug 30—36%, berechnet auf Cleve-Säure. Durch Einwirkung von Dimethylsulfat in der Kälte wurde daraus in quantitativ verlaufender Reaktion der Methyläther des 1-Acetamino-6-oxy-naphthalins dargestellt, der beim Behandeln mit alkohol. Salzsäure das Hydrochlorid des 1-Amino-6-methoxy-naphthalins (XI) lieferte, das sich um 220° zersetzt. Durch Zerlegen mit Alkali erhielten wir daraus auf präparativ bequemem Wege die von Cook und Mitarbeitern⁸⁾ bereits charakterisierte freie Base (XI).

Von denselben Autoren⁸⁾ ist auch der nächste Schritt unserer Synthese beschrieben worden, der auf üblichem Wege durchzuführende Ersatz der Aminogruppe durch Jod; durch Innehalten einer möglichst tiefen Temperatur während der Diazotierung gelang uns die Darstellung des Jod-nerolins (XII) mit einer Ausbeute von 55% d. Th.

Das 1-Jod-6-methoxy-naphthalin (XII) haben wir nach Grignard mit Magnesium und Bernsteinsäure-halbaldehyd⁹⁾ in Reaktion gebracht. Die Umsetzung bereitete zunächst Schwierigkeiten; wegen der be-

⁶⁾ B. **39**, 3016 [1906].

⁷⁾ Friedländer u. Szymansky, B. **25**, 2079 [1892]; vergl. auch B. **29**, 1979 [1896].

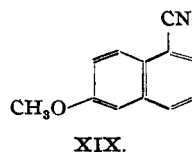
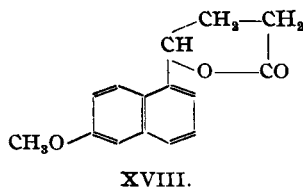
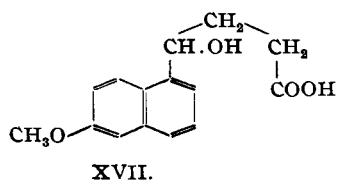
⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **1934**, 653.

^{8a)} Kehrman u. Denk, B. **33**, 3295 [1900].

⁹⁾ Dargestellt nach Wislicenus, Böklen u. Reuthe, A. **363**, 353 [1908].

kannten Trägheit substituierter aromatischer Halogenderivate gegen Magnesium¹⁰⁾ wurde eine Reaktion des Jod-nerolins mit dem Metall nur bei Verwendung von sorgfältig aktiviertem Magnesiumpulver und durch Anregung der Umsetzung mit Jodmethyl erreicht^{10a)}. Auf die Magnesiumverbindung (XIII) ließen wir zunächst den Äthylester¹¹⁾, später das MgJ-Salz des Bernsteinsäure-halbaldehyds einwirken, das sich sehr leicht aus der Aldehydsäure bei der Reaktion mit 1 Mol. Methyl-magnesiumjodid unter Entwicklung von Methan bildet. In einer Mischung von Äther und Benzol reagiert das MgJ-Salz¹²⁾ trotz seiner Schwerlöslichkeit recht glatt mit der Grignard-Verbindung unter Bildung der γ -[6-Methoxy-1-naphthyl]-butensäure (XIV)¹³⁾, die bei 156° (unkorr.) schmilzt und einen schön krystallisierten Methylester vom Schmp. 60° liefert.

Neben der ungesättigten Säure (XIV) entstand die γ -Oxy-säure (XVII), die nicht isoliert, sondern durch Destillation ihres Methylesters in den Ester der ungesättigten Säure (XIV) verwandelt wurde. Als drittes Reaktionsprodukt bildet sich das Lacton XVIII, das bei 114° (unkorr.) schmilzt. Es wurde durch Auflösen in heißer



Kalilauge aufgespalten; die durch Zusatz von Schwefelsäure unter Kühlung gefällte Oxy-säure wurde schnell mit Diazo-methan verestert und destilliert. Auf diese Weise wurden alle faßbaren Reaktionsprodukte in den Methylester der ungesättigten Säure (XIV) übergeführt.

Der Methylester der [Methoxy-naphthyl]-butensäure (XIV) wurde in Eisessig-Lösung hydriert und zur gesättigten, gut krystallisierten [Methoxy-naphthyl]-buttersäure (XV) verseift, die einen Schmp. von 149° (unkorr.) zeigt. Diese Säure wurde durch Erwärmen mit Zinntetrachlorid zu 70% in das cyclische Keton (XVI) vom Schmp. 101° verwandelt, das sich durch Einwirkung von Bromwasserstoff glatt zum gewünschten 1-Oxo-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrol-(7) (VIII) von den oben angegebenen Eigenschaften verseifen ließ.

Im Versuchs-Teil wird, außer den für die Synthese notwendigen Stoffen, noch die Darstellung des 6-Methoxy-1-naphthonitrils (XIX) vom Schmp. 79° (unkorr.) beschrieben.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft und der Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin für die Förderung unserer Arbeiten.

¹⁰⁾ vergl. Slotta u. Heller, B. **63**, 3030 [1930].

^{10a)} vergl. Fries u. Schimmelschmidt, B. **58**, 2840 [1925].

¹¹⁾ Carrière, Compt. rend. Acad. Sciences **154**, 1173 [1912].

¹²⁾ Die Reaktion eines Magnesiumsalzes mit einer Grignard-Verbindung ist zuerst von R. E. Meyer, Helv. chim. Acta **18**, 294, 305 [1935], beschrieben worden.

¹³⁾ Die Lage der Doppelbindung ist unbewiesen, sie könnte sich in α,β -Stellung zur Carboxylgruppe befinden.

Beschreibung der Versuche.

1-Acetylamino-6-oxy-naphthalin.

70 g Ätzkali und 5 ccm Wasser wurden auf 250° erhitzt; in die Schmelze wurden 30 g Cleve-Säure (96—97-proz.) eingetragen. Das Gemisch wurde in etwa 5 Min. auf 310° erhitzt und unter Rühren 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Den Endpunkt der Reaktion, die unter Aufschäumen der Schmelze einsetzt, erkennt man an der Entwicklung von Ammoniak-Dämpfen. Die Schmelze wurde auf ein Blech gegossen und nach dem Erkalten in Wasser gelöst. Mehrere Schmelzen wurden vereinigt und die wäßrige Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach dem Erkalten wurde von dunkelgefärbten Harzen und unverändertem Ausgangsmaterial abfiltriert; der Filter-Rückstand wurde mit verd. Salzsäure gewaschen. Das Filtrat wurde zunächst mit Ätzkali bis zur beginnenden Trübung, dann mit Ammoniumcarbonat neutralisiert. Das ausgefällte Amino-naphthol (X) wurde abfiltriert und nach 12-stdg. Trocknen im Exsiccator mit der 3-fachen Menge Essigsäure-anhydrid in der Kälte versetzt. Nach 3-stdg. Stehen wurde das auskristallisierte Acetylamino-naphthol filtriert. Nach 1-maligem Umkristallisieren aus Äthanol ist das Produkt für die Weiterverarbeitung genügend gereinigt. Schmp. 214°¹⁴⁾. Die Mischprobe mit einem nach Sachs⁶⁾ hergestellten Präparat ergab keine Depression. Ausbeute aus 240 g Cleve-Säure: 76 g (36%).

1-Acetylamino-6-methoxy-naphthalin.

76 g Acetylamino-naphthol wurden in einer Mischung von 18 g Ätznatron und 600 g Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf 6° gekühlt und unter kräftigem mechanischem Rühren mit 60 g Dimethylsulfat versetzt. Die äußere Eis-Kühlung wurde sodann entfernt, bis die Reaktion eintrat, was an den ausfallenden Flocken des sich bildenden Methyläthers erkennbar ist. Während der 6-stdg. Umsetzung wurde zunächst 2 Stdn. auf 0° gekühlt, sodann wurde die Methylierung in 4 weiteren Stunden bei 15—20° unter dauerndem Rühren beendet. Der Methyläther wurde abfiltriert und durch 1-maliges Umlösen aus Äthanol gereinigt, Schmp. 140°. Ausbeute 80 g (99%).

6-Methoxy-naphthylamin-(1)-Hydrochlorid.

80 g Methoxy-acetylamino-naphthalin wurden in 600 ccm reinem 96-proz. Äthanol und 160 ccm konz. Salzsäure gelöst und 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten erstarrte das Gemisch zu einem festen Brei des Methoxy-naphthylamin-Hydrochlorids, das abfiltriert und über Ätzkali getrocknet wurde. Ausbeute 75 g (97%). Das Hydrochlorid wurde durch Umkristallisieren aus 1-n. HCl gereinigt. Lange, faser-förmige Nadeln, Schmp. 205—220° unt. Zers.

3.408 mg Sbst.: 0.189 ccm N (23°, 760 mm).

$C_{11}H_{12}ONCl$. Ber. N 6.68. Gef. N 6.40.

6-Methoxy-1-naphthylamin (XI): Die wäßrige Lösung des Hydrochlorids wurde alkalisch gemacht und die ausfallende Base aus Methanol umkristallisiert. Derbe Rhomben vom Schmp. 74°.

2.809 mg Sbst.: 0.199 ccm N (25°, 762 mm).

$C_{11}H_{11}ON$. Ber. N 8.09. Gef. N 8.14.

¹⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

6-Methoxy-1-naphthonitril (XIX).

2 g Methoxy-naphthylamin-Hydrochlorid wurden in 40 ccm Wasser und 3 ccm konz. Salzsäure gelöst und mit 1.5 g Natriumnitrit diazotiert. Die Diazoniumsalz-Lösung wurde bei 60° portionsweise zu einer Cuprocyanid-Lösung gegeben (5 g Kupfersulfat, 7 g KCN, 30 ccm Wasser), 1 Stde. bei dieser Temperatur gehalten und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Säure, Alkali und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert: Bei 15 mm und 185° ging ein Öl über, das sofort erstarrte. Ausbeute 350 mg (18%). Es wurde aus Äthanol umkrystallisiert. Schmp. 79°.

2.890 mg Sbst.: 0.202 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{12}H_9ON$. Ber. N 7.65. Gef. N 7.95.

6-Methoxy-1-jod-naphthalin (XII).

55 g des rohen Methoxy-naphthylamin-Hydrochlorids wurden in 420 ccm Wasser und 25 ccm konz. Schwefelsäure in der Wärme gelöst, schnell abgekühlt und mit 20 g Natriumnitrit in 100 ccm Wasser bei -5° diazotiert. Die Aufarbeitung geschah nach Cohen, Cook, Hewett und Girard⁸⁾. Vor der Destillation wurde das Jod-nerolin durch Aufnehmen in Petroläther gereinigt, wobei dunkelrote Harze ungelöst blieben. Hierdurch wurde eine ruhige Destillation ohne Zersetzung erreicht. Sdp.₅ 175—178°; Schmp. 33°. Ausbeute 41 g (55%).

Grignard-Verbindung des 1-Jod-6-methoxy-naphthalins (XIII): 1.1 g (0.045 Mol) Magnesium-Pulver (Merck) wurden $\frac{1}{2}$ Stde. unter Erwärmung in Joddampf geschüttelt, darauf mit 50 ccm absol. Äther und 0.3 ccm (0.005 Mol) Methyljodid versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt. Sobald die Reaktion einsetzte wurde eine siedende Benzol-Lösung (50 ccm) von 11.3 g (0.04 Mol) des Jod-nerolins dazu gegeben. Nach 2-stdg. Kochen auf dem Wasserbade war alles Magnesium gelöst.

Umsetzung der Grignard-Verbindung mit Bernsteinsäure-halbaldehyd-äthylester: Die Grignard-Lösung aus 0.07 Mol Jod-nerolin wurde unter Eis-Kühlung zu einer Mischung von 0.08 Mol Bernsteinsäure-halbaldehyd-ester¹¹⁾, der etwas Acetal-ester enthielt, und 50 ccm absol. Äther tropfenweise zugegeben. Es bildete sich sogleich ein Niederschlag der Additionsverbindung. Das Gemisch wurde über Nacht stehen gelassen, dann 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, der Äther abdestilliert und die Benzol-Lösung 2 weitere Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Eis und verd. Schwefelsäure zersetzt und ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung wurden mit verd. Natriumcarbonat-Lösung die sauren Anteile ausgeschüttelt. Die Sodälösung wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und wiederum ausgeäthert. Das nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung verbleibende Krystallinat der γ -[6-Methoxy-1-naphthyl]- β -butensäure (XIV) wurde aus Methanol und Chloroform umkrystallisiert. Schmp. 156°. Ausbeute 1.8 g.

4.823 mg Sbst.: 13.120 mg CO₂, 2.520 mg H₂O. — 3.544 mg Sbst.: 3.450 mg AgJ.

$C_{16}H_{14}O_3$. Ber. C 74.35, H 5.85, OCH₃ 12.81.

Gef. „ 74.19, „ 5.85, „ 12.86.

Der Methylester wurde aus der Säure mit Diazo-methan erhalten. Er krystallisierte aus wenig Methanol bei längerem Stehen in der Kälte und

wurde aus verd. Methanol in der Kälte umgelöst. Lange Prismen vom Schmp. 60°.

4.040 mg Sbst.: 11.070 mg CO₂, 2.270 mg H₂O.
 C₁₆H₁₆O₃. Ber. C 74.90, H 6.30.
 Gef. „ 74.73, „ 6.29.

Umsetzung der Grignard-Verbindung mit dem Magnesiumsalz des Bernsteinsäure-halbaldehyds: 0.04 Mol Aldehyd, dessen Säure-Gehalt durch Titration bestimmt war, wurden in 30 ccm absol. Äther gelöst. Unter guter Eis-Kühlung und Umschütteln wurde tropfenweise eine ätherische Lösung von Methyl-magnesiumjodid dazu gegeben, die aus 1.22 g Magnesium-Pulver, 3.1 ccm Methyljodid und 20 ccm Äther bereitet war. Unter Erwärmung und Gasentwicklung bildete sich eine weiße, voluminöse Masse. Unmittelbar darauf wurde die Grignard-Lösung von 11.3 g (0.04 Mol) Jod-nerolin tropfenweise zugefügt. Die Mischung wurde 12 Stdn. stehen gelassen, vom Äther befreit und unter Zusatz von etwas absol. Benzol 6 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eis und verd. Schwefelsäure zersetzt; die sauren Anteile wurden wie oben abgetrennt, sie bildeten ein braunefärbtes Öl, das in wenig Methanol gelöst wurde. Bei längerem Stehen krystallisierten daraus 41 mg der oben beschriebenen Methoxy-naphthyl-butensäure (XIV). Die Mutterlaugen wurden mit ätherischer Diazo-methan-Lösung versetzt. Nach 12-stdg. Stehen in der Kälte wurde filtriert und der Äther mit dem überschüssigen Diazo-methan abgedampft. Bei 15 mm und 150° wurden niedrigsiedende Bestandteile, die wahrscheinlich aus verestertem Ausgangsmaterial bestanden, abgetrennt. Der Rückstand destillierte unter 0.02 mm Druck zwischen 150° und 180°; es wurden aus ihm 2.4 g eines nahezu farblosen Öles erhalten, das ein Gemisch aus dem Methylester der Methoxy-naphthyl-butensäure und dem Lacton (XVIII) dieser Säure darstellte. 320 mg des Lactons wurden durch Anreiben des Öles mit Äther krystallin abgeschieden. Zur Reinigung wurde es aus Methanol und wäßrigem Aceton umkrystallisiert: Schmp. 114°. Sdp._{0.01} 160—170°.

4.700 mg Sbst.: 12.850 mg CO₂, 2.450 mg H₂O.
 C₁₆H₁₄O₃. Ber. C 74.35, H 5.84.
 Gef. „ 74.57, „ 5.83.

Aufspaltung des Lactons zum Methoxy-naphthyl-butensäure-methylester.

600 mg des Lactons vom Schmp. 114° wurden durch 1-stdg. Kochen in 10-proz. wäßriger Kalilauge gelöst. Die klare Lösung wurde in der Kälte angesäuert, ausgeäthert und die ätherische Lösung sofort mit Diazo-methan behandelt. Der gebildete Ester wurde wie oben aufgearbeitet und im Hochvakuum fraktioniert (Sdp._{0.01} 140°). Ausbeute 450 mg.

γ-[6-Methoxy-1-naphthyl]-buttersäure (XV).

Der Methylester der Methoxy-naphthyl-butensäure wurde in Eisessig gelöst und in Gegenwart von Pd- oder Pt-Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der farblose Rückstand wurde zur Verseifung 2 Stdn. mit 5-proz. methylalkohol. Kalilauge gekocht und die entstandene Säure aus Eisessig, Methanol und wäßrigem Aceton umkrystallisiert.

siert. Schmp. 149°. Der Misch-Schmelzpunkt mit der ungesättigten Säure lag bei 146°.

4.322 mg Sbst.: 11.680 mg CO₂, 2.610 mg H₂O.
 C₁₅H₁₆O₃. Ber. C 73.73, H 6.61.
 Gef. „ 73.70, „ 6.76.

7-Methoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (XVI).

420 mg der Methoxy-naphthyl-buttersäure (XV) wurden mit 1.5 ccm Zinntetrachlorid 1 Stde. auf 105° erwärmt. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde in verd. HCl aufgenommen und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wurde mit Wasser und verd. Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol und wäßrigem Aceton umkrystallisiert und bei 90° und 0.001 mm sublimiert. Ausbeute 267 mg (68% d. Th.). Glänzende Blättchen vom Schmp. 101°.

4.899 mg Sbst.: 14.220 mg CO₂, 2.740 mg H₂O.
 C₁₅H₁₄O₂. Ber. C 79.60, H 6.27.
 Gef. „ 79.31, „ 6.27.

7-Oxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren (VIII).

117 mg durch Sublimation gereinigter Methyläther wurden mit 6 ccm Eisessig und 6 ccm Bromwasserstoffsäure ($d = 1.48$) 3 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde dann im Vakuum nahezu zur Trockne eingedampft und der Rückstand in verd. Natronlauge in der Wärme gelöst. Die klare Lösung des in der Kälte schwer löslichen Natriumsalzes wurde angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung krystallisierte aus wäßrigem Äthanol in glitzernden Blättchen; Schmp. 232° (unter leichter Braunfärbung). Ausbeute 107 mg. Zur Analyse wurde unter 0.001 mm Druck bei 200° sublimiert, wobei der Schmp. sich nicht veränderte.

5.002 mg Sbst.: 14.475 mg CO₂, 2.570 mg H₂O.
 C₁₄H₁₂O₂. Ber. C 79.21, H 5.71.
 Gef. „ 78.93, „ 5.73.

7-Benzoyloxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren: 22 mg des Phenanthrols wurden in 20 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst. Die gelbgrün fluoreszierende Lösung wurde mit 1.5 ccm Benzoylchlorid 1 Stde. geschüttelt. Nach 12-stdg. Stehen bei 15—20° wurde das krystalline Reaktionsprodukt abfiltriert. Das in Aceton, Äther und Alkohol schwerlösliche Benzozat krystallisierte aus Eisessig in kleinen Nadeln vom Schmp. 212°.

4.268 mg Sbst.: 12.390 mg CO₂, 1.950 mg H₂O.
 C₂₁H₁₆O₃. Ber. C 79.71, H 5.10.
 Gef. „ 79.20, „ 5.11.

Bernsteinsäure-halbaldehyd-äthylester¹¹⁾.

16 g Bernsteinsäure-halbaldehyd⁹⁾ wurden mit 120 ccm absol. Alkohol und 3 ccm Schwefelsäure 4 Stdn. gekocht. Nach der Aufarbeitung wurde eine leichtbewegliche Flüssigkeit erhalten, die bei 15 mm zwischen 95—105° überdestillierte (Carrière¹¹⁾ gibt für den Aldehyd-ester Sdp.₁₄ 84° und für das Acetal 105° an). Ausbeute 17 g. Die Aldehyd-Reaktionen waren positiv, mit Semicarbazid wurde jedoch keine Fällung erzielt.

Zur Verseifung des gebildeten Acetals wurden 15 g dieser Fraktion mit 60 ccm Wasser 2 Stdn. im Bombenrohr auf 120—130° erhitzt. Die klare wäßrige Lösung wurde ausgeäthert und der Äther mit Sodalösung geschüttelt. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand (4 g) stellte fast reinen Bernsteinsäure-halbaldehyd-ester dar, der mit wäßriger Semicarbazid-acetat-Lösung momentan eine nahezu quantitative Fällung gab. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser wurde der Schmp. des Semicarbazons bei 133° gefunden.

4.384 mg Sbst.: 7.245 mg CO₂, 2.760 mg H₂O.

C₇H₁₃O₃N₃. Ber. C 44.90, H 7.00.

Gef. „ 45.10, „ 7.05.

410. Adolf Butenandt und Alexander Wolff: Über die Bromierung von Cholestanon und Koprostanon: $\Delta^{1,2}$ -Cholestenon-(3).

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Danzig-Langfuhr.]

(Eingegangen am 17. Oktober 1935.)

Bei Untersuchungen im Gebiet des Progesterons und Androsterons fanden wir eine Regel, für die bereits einige Beispiele veröffentlicht worden sind^{1) 2) 3)}: Läßt man auf die gesättigten 3-Oxo-Verbindungen der Sterin-Gruppe 1 Mol. Brom einwirken, so findet der Eintritt eines Bromatoms neben der Carbonylgruppe bevorzugt entweder am C₂ oder am C₄ statt, je nachdem ob das Ausgangs-Keton der Dihydro-cholesterin- (*allo*- oder *trans*-) Reihe oder der Koprosterin- (*cis*-) Reihe angehört. Die Verknüpfungsart der Ringe A und B des Sterin-Skelettes übt also einen entscheidenden Einfluß aus auf die Stellung, in der die Substitution durch Brom stattfindet.

In der vorliegenden Notiz geben wir ein weiteres Beispiel bekannt, das sich dieser Regelmäßigkeit einfügt. Läßt man auf Koprostanon 1 Mol. Brom in Eisessig-Lösung in Gegenwart von Spuren Bromwasserstoff einwirken, so scheidet sich das 4-Brom-koprostanon (I) in gedrungenen Prismen ab, die nach dem Umlösen aus Eisessig bei 110—111° (unkorr.) schmelzen⁴⁾. Wie es für die am C₄ gebromten Ketone der *cis*-Reihe charakteristisch zu sein scheint^{1) 3)}, spaltet das 4-Brom-koprostanon beim Kochen mit wasser-freiem Pyridin 1 Mol. Bromwasserstoff ab und liefert erwartungsgemäß das bekannte Cholestenon (II) vom Schmp. 79—80° (unkorr.). Im vorliegenden Fall bildet sich das Cholestenon nur in einer Ausbeute bis zu 30%, während der Rest des Brom-ketons z. T. verharzt, z. T. mit dem Pyridin unter Bildung einer in Alkohol schwer löslichen Verbindung reagiert, die wir zunächst nicht untersucht haben. Das aus Koprostanon dargestellte Cholestenon zeigte in seinen Eigenschaften Übereinstimmung mit einem auf dem üblichen Wege⁵⁾ gewonnenen Präparat.

1) Butenandt u. Josef Schmidt, B. **67**, 1901 [1934].

2) Butenandt u. Mamoli, B. **68**, 1850 [1935].

3) Butenandt u. Mamoli, B. **68**, 1854 [1935].

4) Dorée, Journ. chem. Soc. London **95**, 649 [1909], hat 1909 die Einwirkung von Brom auf Koprostanon in CHCl₃-Lösung untersucht; er erwähnt nur ein Dibromid vom Schmp. 127—128°.

5) Windaus, B. **39**, 518 [1906]; L. Ruzicka u. Mitarbeiter, Helv. chim. Acta **17**, 1412 [1934].