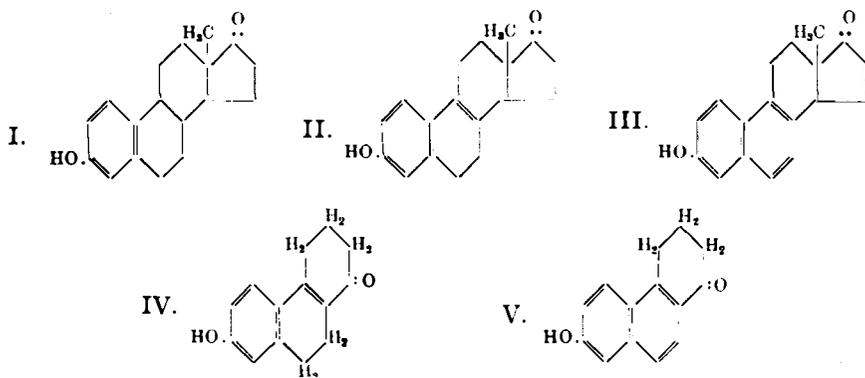


257. Gerhardt Haberland: Versuche zur Synthese natürlicher Sterine, I. Mittel.: Ringschlußmöglichkeiten verschieden hydrierter Naphthyl-buttersäuren und ein bequemer Weg zur Gewinnung des 7-Methoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthrens.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 16. Mai 1936.)

Die erste Aufgabe auf dem Wege zur Synthese natürlicher Sterine, als deren einfachste und einer totalen Synthese am leichtesten zugängliche Vertreter das Progynon (I), Equilin (II) und Equilenin III erscheinen, liegt in der Darstellung partiell hydrierter Phenanthren-Derivate. Diese Phenanthren-Derivate müssen eine Oxygruppe, die während des Verlaufes der Synthese zweckmäßig durch Verätherung geschützt ist, in der für Sterine charakteristischen Stellung enthalten, ferner im Ring C eine reaktionsfähige Gruppe, die den Weiterbau bzw. den Anbau des 5-Ringes in übersichtlicher Weise gestattet.



Während der Durchführung der vorliegenden Arbeit wurden bereits von anderen Seiten einige solche Methoxy-phenanthren-ketone beschrieben¹⁻⁵⁾. Ihre Herstellung erfolgte jedoch auf recht langwierigen Wegen. Im folgenden soll nun ein Verfahren beschrieben werden, das in wenigen Stufen und mit verhältnismäßig guten Ausbeuten zum 7-Methoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren führt.

Ein sehr günstiges Ausgangsmaterial für diese Synthese ist das 6-Methoxy-tetralon-(1) (VII), das nach den Arbeiten von Schroeter⁶⁾ leicht und in jeder Menge zu erhalten ist. Durch Kondensation mit Brom-essigester und Zink erhält man daraus glatt einen Oxy-ester (VIII), der durch Wasserabspaltung ein Gemisch der Ester der [6-Methoxy-tetraallylen-(1)]-essigsäure und der [6-Methoxy-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-essigsäure (IX) bildet. Dieses Estergemisch läßt sich nun mit Natrium und Methanol sehr glatt zum β -[6-Methoxy-tetraallyl-(1)]-äthanol (X) reduzieren. Es ge-

¹⁾ R. Robinson u. E. Schlittler, Journ. chem. Soc. London **1935**, 1288.

²⁾ A. Butenandt u. G. Schramm, B. **68**, 2083 [1935].

³⁾ C. L. Hewett, Journ. chem. Soc. London **1936**, 51.

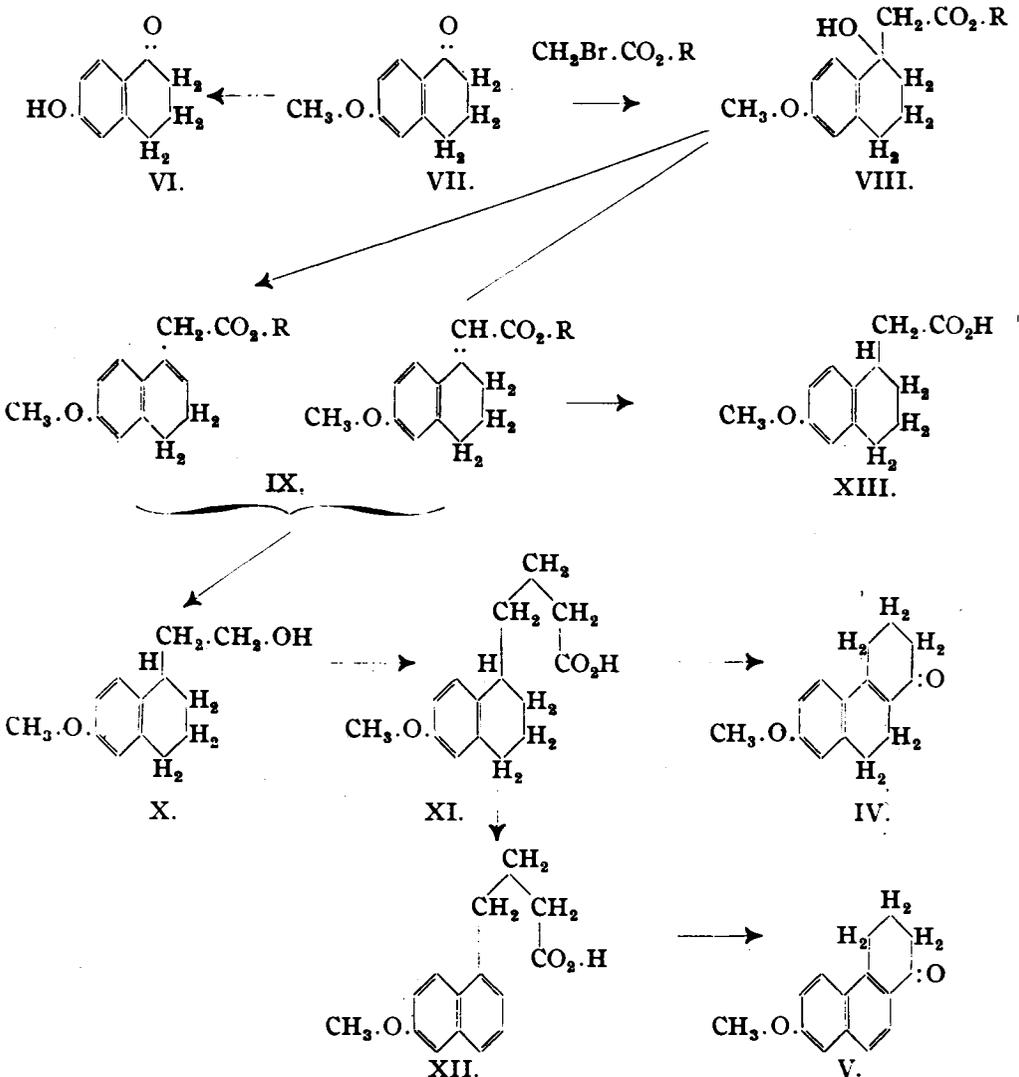
⁴⁾ A. Cohen, J. W. Cook u. C. L. Hewett, Journ. chem. Soc. London **1936**, 53.

⁵⁾ R. Robinson u. J. Walker, Journ. chem. Soc. London **1936**, 192.

⁶⁾ A. Goertz, Dissertat. Berlin 1924.

lingt aber nicht, selbst unter sehr schonenden Bedingungen, das β -[6-Methoxy-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-äthanol zu gewinnen. Läßt man die Temperatur der Reaktionslösung 65° nicht übersteigen, so erhält man auch jetzt, zwar in geringer Ausbeute, das Tetralyl-äthanol, während der größte Teil des Esters nicht angegriffen, also auch nicht zum Tetrahydro-ester reduziert wird.

Dagegen wird Cyclohexenyl-essigester durch Natrium und Äthanol selbst unter energischen Bedingungen unter Erhaltung der Doppelbindung zum Cyclohexenyl-äthanol reduziert⁷⁾.



⁷⁾ J. W. Cook u. A. Danzi, Journ. chem. Soc. London 1935, 500.

Das β -[6-Methoxy-tetraalyl-(1)]-äthanol gibt nun nach Bromierung und Kondensation mit Malonester die entsprechende Malonsäure, die sofort zur γ -[6-Methoxy-tetraalyl-(1)]-buttersäure decarboxyliert wurde. Die Dehydrierung der Tetralin-Derivate zu den entsprechenden Naphthalin-Derivaten gelingt annähernd quantitativ durch Verschmelzen mit Schwefel auf 200—230°. Anscheinend wird die Dehydrierung durch Schwefel außerdem katalytisch beeinflußt; denn beim Verschmelzen äquivalenter Mengen wird trotz völliger Dehydrierung ein beträchtlicher Teil des Schwefels nicht angegriffen.

Die γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure (XII) und die γ -[6-Methoxy-tetraalyl-(1)]-buttersäure (XI) wurden nun mit kondensierend wirkenden Mitteln behandelt. Dabei ging XII glatt in das entsprechende Tetrahydro-phenanthren-eton über, während ein Ringschluß der Tetrahydro-säure XI zum Oktahydro-phenanthren-eton nicht zu erzwingen war. Beim Erhitzen der Tetrahydro-säure XI auf 220—250° oder beim Behandeln mit Phosphorpentoxyd oder Zinntetrachlorid oder 80-proz. Schwefelsäure bei 100° erhält man zwar eine Ketonfraktion in etwa 10—15% Ausbeute; diese enthält aber zu etwa 75% das Methoxy-hexahydro- und zu 25% das Methoxy-tetrahydro-phenanthren-eton, die sich durch die verschiedene Löslichkeit ihrer 2,4-Dinitro-phenylhydrazone voneinander trennen lassen. Es ist also gleichzeitig eine Dehydrierung eingetreten.

Ein interessanter Stoff dieser Reihe ist noch das 6-Oxy-tetralon-(1) (VI), das durch Entmethylierung des 6-Methoxy-tetralons-(1) zu erhalten ist. Dieses Oxy-eton enthält die beiden aktiven Gruppen des Progynons, die phenolische Hydroxylgruppe und die Carbonylgruppe, in einem kleinen Molekül. Aus diesem Grunde wurde dieser Stoff auf seine physiologische Aktivität geprüft. Er wurde in Dosen bis 8 mg, in Öl gelöst, kastrierten Mäusen subcutan eingespritzt. Eine östrogene Wirkung wurde nicht beobachtet⁸⁾.

Beschreibung der Versuche⁹⁾.

6-Oxy-tetralon-(1) (VI).

5 g Methoxy-tetralon werden in 25 ccm Eisessig gelöst, mit 50 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure versetzt und 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Versetzen der dunkelrot verfärbten Lösung mit Wasser scheiden sich beim Abkühlen 3.2 g Oxy-tetralon ab. Durch Lösen in 2-n. Natronlauge wird noch etwas beigemengtes Methoxy-tetralon abgetrennt. Die alkalische Lösung wird dann nahezu neutralisiert, mit Kohle geklärt und angesäuert. Es kristallisieren 2.55 g Oxy-tetralon in schwach gelben Nadeln aus. Nach 2-maligem Umlösen aus Methanol + Wasser (1 : 3) liegt der Schmp. bei 150°.

4.095 mg Sbst. : 11.105 mg CO₂, 2.305 mg H₂O.

C₁₀H₁₀O₂. Ber. C 74.04, H 6.22. Gef. C 73.96, H 6.30.

racem. β -[6-Methoxy-tetraalyl-(1)]-äthanol (X).

In eine Lösung von 50 g Misch-ester IX⁶⁾ in 250 ccm wasserfreiem Methanol, die auf dem Wasserbade zum lebhaften Sieden erhitzt wird, werden

⁸⁾ Ich danke der Chem.-Pharmazeut. und Sero-Bakteriolog. Abteilung „Hoechst“ der I.-G. Farbenindustrie A.-G. für die Durchführung der Prüfung.

⁹⁾ Hrn. Dr. Johannes Müller danke ich für die Durchführung einiger Versuche.

innerhalb von 15 Min. 40 g Natrium eingetragen. Nach dem Abklingen der heftigen Reaktion gibt man noch 50 ccm Methanol hinzu, erhitzt weiter, bis alles Natrium gelöst ist, versetzt dann die klare, gelbe Lösung mit 200 ccm Wasser und läßt sie noch 2 Stdn. auf dem Wasserbade stehen. Dann wird die gekühlte Lösung mit 20-proz. Schwefelsäure schwach angesäuert und mit 2-n. Soda wieder schwach alkalisch gemacht. Das abgeschiedene Öl wird in Benzol aufgenommen und fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf erhält man 31 g schwach gelblich grünes, dickflüssiges Öl. Sdp._{0,6} 162°, Thermometer im Dampf.

Durch erneute Destillation erhält man ein völlig farbloses Produkt.

4.105 mg Sbst.: 11.400 mg CO₂, 3.370 mg H₂O.

C₁₃H₁₆O₂. Ber. C 75.67, H 8.8. Gef. C 75.73, H 9.19.

Das 3,5-Dinitro-benzoat wurde durch Zusammenschmelzen äquivalenter Mengen des Alkohols und Dinitro-benzoylchlorids auf dem Wasserbade im Vakuum erhalten. Es ist schwer löslich in Äther oder Methanol und kristallisiert aus beiden Lösungsmitteln in gelben Nadeln. Schmp. 108°.

5.000 mg Sbst.: 10.880 mg CO₂, 2.250 mg H₂O. — 3.370 mg Sbst.: 0.196 ccm N₂ (24°, 760 mm).

C₂₀H₂₀O₇N₂. Ber. C 59.97, H 5.04, N 7.00.

Gef. „ 59.35, „ 5.04, „ 6.66.

racem. [6-Methoxy-tetralyl-(1)]-essigsäure (XIII).

Die aus obigem Versuch mit Benzol extrahierte alkalische Lösung wird mit Kohle geklärt und angesäuert. Es scheidet sich ein hellgelbes Öl ab, das nach einigen Stdn. kristallisiert. Es wird gesammelt, getrocknet und aus Benzin umgelöst.

Ausbeute 4 g farblose Leisten. Leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Schmp. 87°.

3.990 mg Sbst.: 10.390 mg CO₂, 2.305 mg H₂O.

C₁₃H₁₄O₂. Ber. C 70.87, H 7.33. Gef. C 71.22, H 7.40.

racem. [6-Oxy-tetralyl-(1)]-essigsäure.

4 g Methoxy-tetralyl-essigsäure werden in 20 ccm Eisessig gelöst, mit 40 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure versetzt und 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Durch Ausfällen mit Wasser und Abkühlen erhält man 3.55 g feine, schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 137°. Zur Analyse wird aus 100 ccm Wasser umgelöst.

Ausbeute 3.2 g farblose Nadeln; Schmp. 138.5°.

4.042 mg Sbst.: 10.435 mg CO₂, 2.510 mg H₂O.

C₁₁H₁₄O₂. Ber. C 69.87, H 6.85. Gef. C 70.39, H 6.95.

racem. γ-[6-Methoxy-tetralyl-(1)]-buttersäure (XI).

10 g Methoxy-tetralyl-äthanol (X) werden mit 2.2 g Dimethylanilin in 25 ccm Chloroform gelöst. Unter Eiskühlung läßt man dazu eine Lösung von 4.9 g Phosphortribromid in 10 ccm Chloroform eintropfen. Nach 12-stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird die Chloroform-Lösung nacheinander mit verd. Schwefelsäure, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das rohe Bromid, 10 g hellgelbes Öl, wird ohne weitere Reinigung zur Malonester-Synthese verwendet.

Nach Bereitung des Na-Malonesters aus 0.9 g Natrium und 7.5 g Malonsäure-diäthylester in Methanol versetzt man die Mischung mit 50 ccm Xylol und destilliert das Methanol ab. Der Na-Malonester fällt dabei feinpulvrig aus. Nun gibt man das Bromid dazu, spült mit 10 ccm Xylol nach und erhitzt die Mischung 60 Stdn. zum Sieden. Danach destilliert man das Xylol unter vermindertem Druck ab und erhitzt den Rückstand mit 20-proz. wäßrig-alkohol. Kalilauge 3 Stdn. zum Sieden. Die Neutralfraktion (4.4 g) besteht im wesentlichen aus unverändertem Bromid neben etwas Methoxy-tetraäthyl-äthanol. Die saure Fraktion wird 3 Stdn. auf 200° erhitzt und anschließend destilliert. Ausbeute 4.25 g hellgelbes Öl; Sdp._{0.08} 170° (Thermometer im Luftbad).

Das bald erstarrende Öl wird aus Benzin umgelöst. Man erhält so farblose Leisten vom Schmp. 79°.

5.214 mg Sbst.: 13.875 mg CO₂, 3.760 mg H₂O.

C₁₆H₂₀O₂. Ber. C 72.54, H 8.12. Gef. C 72.58, H 8.07.

In den Mutterlaugen bleibt eine kleine Menge eines in verd. Sodalösung unlöslichen Stoffes zurück, der mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol ein charakteristisches Hydrazon bildet. Nach Umlösen aus Toluol schwärzlich rote, rechtwinklig begrenzte Leisten; Schmp. 257°. Es handelt sich also um das Dinitro-phenylhydrazon des 7-Methoxy-1-keto-1.2.3.4.9.10-hexahydro-phenanthrens (IV)^{1, 3}.

4.700 mg Sbst.: 10.600 mg CO₂, 2.090 mg H₂O. — 3.082 mg Sbst.: 0.369 ccm H₂ (24°, 760 mm).

C₂₁H₂₀O₅N₄. Ber. C 61.74, H 4.94, N 13.75.

Gef. „ 61.51, „ 4.77, „ 13.71.

Dehydrierungen.

6-Methoxy-1-methyl-naphthalin: 5 g eines Gemisches von 6-Methoxy-1-methyl-3.4-dihydro-naphthalin und [6-Methoxy-tetraäthyl-(1)]-methan wurden mit 0.73 g Schwefel (ber. 0.92) 2 Stdn. auf 200—220° erhitzt. Zur Entfernung von überriechenden Produkten wird das Methoxymethyl-naphthalin mit Wasserdampf destilliert und aus verd. Methanol oder Benzin umgelöst. Ausbeute 3.6 g farblose Blättchen von typischem Nerolingeruch. Schmp. 48°.

3.839 mg Sbst.: 11.785 mg CO₂, 2.425 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O. Ber. C 83.67, H 7.03. Gef. C 83.73, H 7.07.

[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-essigsäure: 26.5 g eines Gemisches der Methylene IX werden mit 3.3 g Schwefel (ber. 3.62) im Ölbad erhitzt. Bei 200° beginnt lebhaftes Schwefelwasserstoff-Entwickeln, die nach etwa 30 Min. beendet ist. Bei der Destillation (Sdp._{0.5} 158°) geht eine beträchtliche Menge freien Schwefels mit über, der im Ester gelöst bleibt und erst beim Verdünnen mit Methanol fast farblos auskrystallisiert. Der Ester wird daher mit wäßrig-alkohol. Kalilauge verseift und die Säure durch Umfällen und Umlösen aus Methanol gereinigt. Ausbeute 17.2 g farblose Blättchen; Schmp. 155°.

3.700 mg Sbst.: 9.790 mg CO₂, 1.895 mg H₂O.

C₁₃H₁₄O₂. Ber. C 72.19, H 5.6. Gef. C 72.16, H 5.73.

γ-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure (XII): 1 g Tetrahydro-säure XI wird mit 0.233 g Schwefel (ber. 0.262) im Ölbad erhitzt. Die

Schwefelwasserstoff-Entwicklung beginnt bei 225°. Nach 2-stdg. Erhitzen auf 230° wird die Schmelze in verd. Sodalösung aufgenommen, wobei auch hier ein Teil des Schwefels ungelöst bleibt, und die mit Kohle geklärte Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Ausbeute 826 mg; nach dem Umlösen aus verd. Methanol schmilzt die Säure bei 151°^{3), 4)}.

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

500 mg Methoxy-naphthyl-buttersäure XII werden in 10g 90-proz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur gelöst. Nach 15 Min. gibt man zu der gelben Lösung unter schwacher Kühlung 1 ccm Wasser; die Lösung bleibt klar. Nach weiteren 15 Min. wird erneut 1 ccm Wasser zugesetzt. Die nun getrübe Lösung wird 45 Min. auf dem Wasserbade erhitzt und dann aufgearbeitet. Man erhält 45 mg Säure zurück und 387 mg Keton; Schmp. 101° nach Umlösen aus verd. Methanol^{3), 4)}.

Das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon bildet sich bei kurzem Erhitzen einer Lösung des Ketons und 2.4-Dinitro-phenylhydrazins in Methanol und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure. Es krystallisiert aus Xylol in feinen, orangeroten Nadelchen und schmilzt je nach Art des Erhitzens zwischen 300—310° unt. Zers.

Das Semicarbazon wird durch 10-stdg. Erhitzen einer Lösung des Ketons und von Semicarbazid-acetat in verd. Methanol erhalten. Es krystallisiert aus Äthanol in farblosen Nadelchen. Schmp. 304—308° (unt. Zers.) nach Sintern bei 293°.

Ringschlußversuche mit der γ -[6-Methoxy-tetraalyl-(1)]-buttersäure (XI).

1) 1 g Tetrahydro-säure XI wird mit 3 ccm Zinntetrachlorid langsam bis zum Sieden erhitzt. Bei Zimmertemperatur tritt keine Reaktion ein. Zwischen 60—70° schmilzt die Säure und geht mit dunkelbrauner Farbe in Lösung. Bei längerem Erhitzen scheidet sich wieder etwas dunkles Öl an der Gefäßwandung ab. Nach 6-stdg. Erhitzen kühlt man mit Eis und zersetzt mit 10-proz. Salzsäure. Die tiefdunkle Farbe verschwindet dabei fast völlig. Beim Ausschütteln mit Benzol wird die Benzolschicht nur schwach gelb gefärbt, die wäbr. Schicht ist völlig farblos. Man schüttelt die Benzol-Lösung sorgfältig mit verd. Salzsäure aus, trocknet sie und entzieht ihr mit verd. Sodalösung die unumgesetzte Säure XI. Man erhält so 700—800 mg zurück. Beim Eindampfen der Benzol-Lösung hinterbleibt ein gelbes Öl (etwa 100 mg), das nicht zur Krystallisation zu bringen ist. Die daraus hergestellten Dinitro-phenylhydrazone lassen sich durch Umlösen aus Toluol in das leichter lösliche, aus Toluol in den typisch rechtwinklig begrenzten, schwärzlich-roten Leisten krystallisierende Dinitro-phenylhydrazon des Methoxy-hexahydro-phenanthren-ketons (Schmp. 257°) und in das schwerer lösliche, aus Xylol in orangeroten Nadelchen krystallisierende Dinitro-phenylhydrazon des Methoxy-tetrahydro-phenanthren-ketons (Schmp. 300—310°) trennen.

2) 1 g Tetrahydro-säure XI wird mit 10 g 90-proz. Schwefelsäure 5 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die anfangs hellgelbe Lösung färbt sich langsam dunkelbraun; dabei tritt gleichzeitig eine hellblaue Fluoreszenz auf (im U. V. intensiv weißlich-blau), die mit der Zeit immer stärker wird.

Durch den Geruch und die Reaktion mit Jod-Stärke-Papier läßt sich Schwefeldioxyd nachweisen. Bei der Aufarbeitung erhält man etwa 80—100 mg Keton (hauptsächlich das Hexahydro-keton); dagegen lassen sich keine nennenswerten Mengen der Tetrahydro-säure XI mehr zurückgewinnen. Wahrscheinlich wird die Säure weitgehend sulfuriert und so in stark wasserlösliche Produkte übergeführt.

Der Chem.-Pharmazeut. und Sero-Bakteriolog. Abteilung „Hoechst“ der I.-G. Farbenindustrie A.-G. danke ich für die bereitwillige Unterstützung meiner Arbeiten.

258. Remy Cantieni: Photochemische Peroxyd-Bildung, II. Mitteil.: Oxydation von Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol mittels molekularen Sauerstoffs durch ultraviolettes Licht. Photochemische Bildung von Peralkoholen.

[Aus d. Physikal.-chem. Institut d. Universität Basel.]

(Eingegangen am 13. Mai 1936.)

In der I. Mitteilung über „Photochemische Peroxyd-Bildung“¹⁾ wurde über das Verhalten des Gemisches Methylalkohol/O₂ im Ultraviolett berichtet. Die Untersuchungen werden auf die Alkohole C₂H₅OH, C₃H₇OH, C₄H₉OH und C₅H₁₁OH ausgedehnt, wobei sich weitgehende Analogie mit Methylalkohol ergibt.

Die aus den untersuchten Alkoholen und O₂ durch UV pro Zeiteinheit gebildeten Peroxyd-Mengen sind am Anfang der Reaktion praktisch einander gleich und verkleinern sich mit fortschreitender Reaktion (Fig. 1, 5, 7 u. 8). Diese Erscheinung erklärt sich dadurch, daß das Peroxyd im UV umso leichter mit Alkohol reagiert, je höher seine Konzentration ist (Fig. 2 u. 3). Das System Alkohol/O₂ strebt im Ultraviolett einem Gleichgewicht zu, derart, daß die zur Oxydation von Alkohol zu Aldehyd und Säure verbrauchte Menge Peroxyd sich der aus Alkohol gebildeten nähert.

Aus den beiden wasserlöslichen Alkoholen C₂H₅OH und C₃H₇OH wird umso mehr Peroxyd gebildet, je weniger Wasser diese Alkohole enthalten (Fig. 4 u. 6). Da ferner auch die wasserfreien Alkohole Peroxyd geben²⁾, läßt sich die Bildung von Peroxyd beim UV-Belichten der Alkohole nicht durch Entstehen von H₂O₂, gebildet aus H₂O und O₂, erklären.

Die Iso-Alkohole zeigen schnellere Peroxyd-Bildung als die normalen Alkohole. Nimmt man die Geschwindigkeit der Peroxyd-Bildung des Methylalkohols mit 1 an, dann ergibt sich folgendes Bild.

Tabelle 1.

	normal	iso
Methylalkohol	1.00	
Äthylalkohol	0.71	
Propylalkohol	0.67	1.05
Butylalkohol	0.55	3.70
Amylalkohol	4.00

¹⁾ B. 69, 1101 [1936].

²⁾ Peroxyd entsteht aus Amylalkohol auch bei sorgfältigem Ausschluß von Wasser (Richardson u. Fortley).