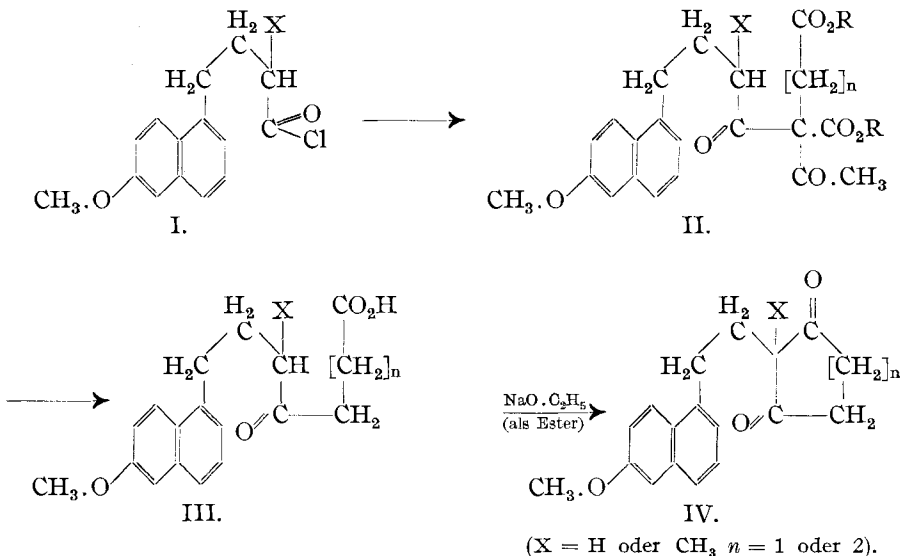


steigerten die Temperatur auf 120°, wobei der Isopropylalkohol überdestillierte. Wir ließen noch 3-mal etwa 30 ccm Isopropylalkohol zulaufen, bis der abdestillierende Alkohol mit *p*-Nitrophenylhydrazin in Eisessig keine Aceton-Reaktion mehr gab. Hierfür waren $\frac{3}{4}$ Stdn. erforderlich. Dann wurde gekühlt, mit Petroläther (Sdp. 30—30°) verdünnt und mit 2-*n*. Phosphorsäure durchgeschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde noch 2-mal mit Petroläther ausgezogen. Die vereinigten Petroläther-Lösungen wuschen wir 3-mal mit Wasser und trockneten über Natriumsulfat. Diese Lösung gab mit Antimontrichlorid in Chloroform eine tiefblaue Färbung (Absorptionsbande 606 m μ); der Rückstand wog 2.6 g und enthielt 370 C.L.O.-Einheiten in 1 g. Durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd aus Benzin und Entwickeln mit Benzol-Benzin stieg der Reinheitsgrad auf 750 C.L.O.-Einheiten, entsprechend einem Vitamin-A-Gehalt von 7.5 %.

155. Chang Kong Chuang, Yü-Lin Tien und Yao-Tseng Huang:
Synthetische Studien in der Sterin- und Sexualhormon-Gruppe,
I. Mittell.: Synthese eines 10-Oxy-3-oxo-hexahydro-chrysens¹⁾ und
seines Methyläthers.

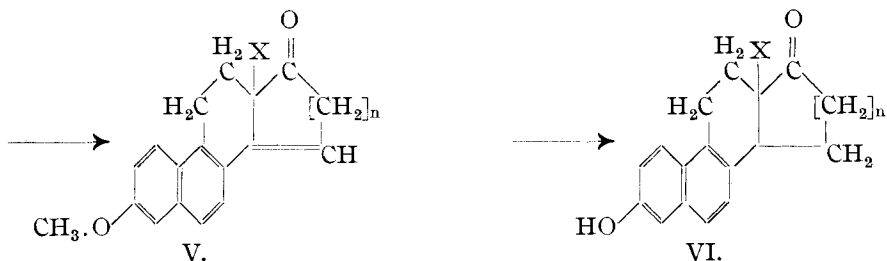
[Aus d. National Research Institute of Chemistry, Academia Sinica, Schanghai, China.]
 (Eingegangen am 6. März 1937.)

Neben der Fortsetzung unserer synthetischen Arbeiten auf dem Gebiet der Sterine und Sexualhormone in der in einer früheren Abhandlung²⁾ beschriebenen Richtung, hat ein anderes Vorgehen, das im folgenden skizziert



1) Die Bezifferung des Chrysenrings ist die in Beilsteins Handb., IV. Aufl., Erg.-Werk, angewandte.

2) Chuang, Tien u. Ma, B. 69, 1494—1505 [1936].



sei, bereits interessante Ergebnisse gezeitigt. Es wurde in Angriff genommen mit dem Ziel Equilenin oder seine Stereoisomeren sowie andere physiologisch wirksame Oxyketone aufzubauen, die mit dem ersteren verwandt sind.

Der in den Formeln I—VI vorgezeichneten allgemeinen Methode zum Aufbau des Chrysen- oder Cholan-Systems liegt die Ausdehnung des Verfahrens von Robinson und Schlittler³⁾ auf das Phenanthren-System zu Grunde. Bei der langkettigen Ketosäure III muß eine doppelte Ringschließung bewirkt werden. Die Ketosäure III ist nach G. M. Robinsons Ketosäure-Synthese⁴⁾ durch Kondensation eines passenden γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäurechlorids (I) mit Acetylbernsteinsäure-ester oder α -Acetyl-glutarsäure-ester und nachfolgende Hydrolyse von II darzustellen. Intramolekulare Esterkondensation führt zu dem Dihydro-resorcin-Derivat IV; der zweite Ringschluß erfolgt dann durch Behandlung von IV mit einem dehydrierenden Mittel. Das so erhaltene ungesättigte Keton V müßte durch Entmethylierung und teilweise Hydrierung Equilenin oder die ihm entsprechende Verbindung VI liefern. Derselbe Prozeß kann mit γ -[6-Methoxy-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]- α -methyl-buttersäurechlorid zur Synthese von Östron durchgeführt werden, wobei allerdings bei dem zweiten Ringschluß des Dihydro-resorcin-Derivates Schwierigkeiten zu erwarten sind.

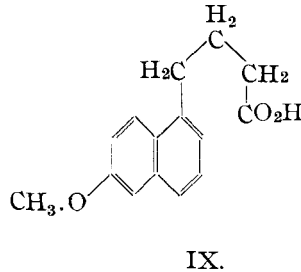
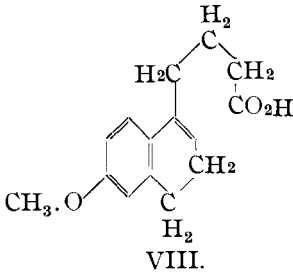
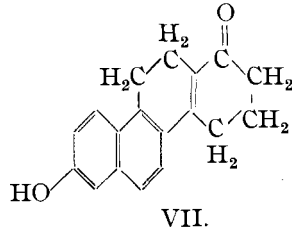
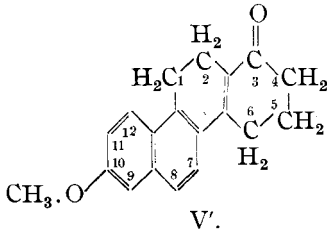
Die vorliegende Mitteilung beschäftigt sich nur mit dem Aufbau eines 10-Oxy-3-oxo-hexahydro-chrysens (VII) und seines Methyläthers (V') nach der vorgeschlagenen Methode. Das Ausgangsmaterial, γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure (IX), wurde durch Dehydrierung von γ -[6-Methoxy-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-buttersäure (VIII) gewonnen; diese erhielten wir durch Cyclisierung von 5-Oxo-8-[*m*-methoxy-phenyl]-octansäure-methylester³⁾ und nachfolgende Hydrolyse.

Die Ketosäure III (X = H, n = 2), farblose Krystalle, entstand durch Kondensation von γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäurechlorid mit α -Acetyl-glutarsäure und anschließende Hydrolyse; sie wurde nicht ganz rein erhalten, sondern war mit etwas Methoxynaphthyl-buttersäure verunreinigt. Durch Behandlung mit Diazomethan erhielten wir den Ester, der mittels ätherischen Natriumäthylats in das Diketon IV (X = H, n = 2) übergeführt wurde, welches wegen seines pseudosäure-artigen Charakters leicht von noch anwesendem Methoxynaphthyl-buttersäure-ester befreit werden konnte. Das Diketon kristallisiert aus verd. Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 168—170°; es löst sich leicht in Alkalien und kann durch Einleiten von Kohlendioxyd wieder abgeschieden werden. Durch Cyclisierung

³⁾ Journ. chem. Soc. London **1935**, 1288.

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **1930**, 745.

dieses Diketons, entweder mit Phosphorpentoxyd oder mit 80-proz. Schwefelsäure, entstand 3-Oxo-10-methoxy-hexahydro-chrysen (V'). Es war durch Krystallisation aus Alkohol leicht in gelblichen Blättchen vom Schmp. 177—178° rein zu erhalten und wurde durch sein Oxim und seine Ungesättigkeit gegen die üblichen Reagenzien charakterisiert. Die Lage der Doppelbindung wurde noch nicht untersucht; höchstwahrscheinlich ist sie, wie



Formel V' zeigt, zu den beiden Brücken-Kohlenstoffatomen konjugiert. Bei der Entmethylierung lieferte das Oxo-methoxy-hexahydro-chrysen V' das entsprechende Phenol VII in kleinen gelblichen Krystallen vom Schmp. 257—258°, das ein Oxim gab und in die ursprüngliche Methoxy-Verbindung vom Schmp. 177—178° zurückverwandelt werden konnte. Wegen seines engen strukturellen Zusammenhangs mit den natürlichen Sexualhormonen soll es auf östrogene Eigenschaften geprüft werden.

Die Ausdehnung der Untersuchung auf die Kondensation von γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]- α -methyl-buttersäurechlorid mit Acetylbernsteinsäureester zur Synthese von Equilenin ist im Gange und wird Gegenstand einer späteren Mitteilung sein.

Beschreibung der Versuche.

γ -[6-Methoxy-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-buttersäure (VIII).

9 g 5-Oxo-8-[*m*-methoxy-phenyl]-octansäure-methylester, dargestellt nach Robinson und Schlittler, wurden in 40 ccm konz. Schwefelsäure bei -15° gelöst. Nach 3-stdg. Aufbewahren in der Kältemischung wurde die tief rotbraune Lösung auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Der aus dem Äther-Auszug auf übliche Weise isolierte ungesättigte Ester destillierte bei 157—158°/0.3 mm als farbloses, viscoses Öl; er erwies sich gegen Brom und Permanganat ungesättigt. Ausb. 7 g. Bei der Hydrolyse mit 10-proz. methylalkohol. Kalilauge wurde die freie Säure (VIII) in gelb-

lichen Krystallen vom Schmp. 75—78° erhalten; sie bildete nach dem Umkrystallisieren aus verd. Methylalkohol farblose Nadeln vom Schmp. 79—80°.

3.310 mg Sbst.: 8.893 mg CO₂, 2.235 mg H₂O. — 6.370 mg Sbst. verbraucht. in Alkohol 1.71 ccm 0.0147-n. NaOH.

C₁₅H₁₈O₃. Ber. C 73.13, H 7.36, Äquiv.-Gew. 246.

Gef. „ 73.27, „ 7.56, „ 256.

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

3 g γ-[6-Methoxy-3.4-dihydro-naphthyl-(1)]-buttersäure wurden mit 0.39 g Schwefel 2 Stdn. auf 190—200° erhitzt. Die so erhaltene schwarze krystallinische Masse wurde mit heißer verdünnter Sodalösung und Tierkohle verrührt und die alkalische Lösung filtriert. Beim Ansäuern fielen 2.3 g der rohen Säure IX aus, welche aus verd. Aceton oder Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 150° krystallisierten, in Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Eigenschaften dieser, nach anderen Methoden bereiteten Säure⁵⁾.

3.710 mg Sbst.: 10.043 mg CO₂, 2.215 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₃. Ber. C 73.73, H 6.61. Gef. C 73.83, H 6.68.

5-Oxo-8-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-octansäure (III, X = H, n = 2).

8 g γ-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure wurden durch 3/4-stdg. Erhitzen mit 4 ccm Thionylchlorid in 40 ccm trockenem Chloroform unter Rückfluß und nachfolgendes Entfernen des Lösungsmittels und des überschüssigen Reagens unter vermindertem Druck in das Chlorid verwandelt. Dieses wurde in 20 ccm trockenem Benzol gelöst und unter Eiskühlung einer Benzol-Lösung und Suspension von Natrium-α-acetylglutarsäure-äthylester (aus 9 g Ester und 0.9 g fein gepulvertem Natrium) zugefügt. Die anfänglich entstandene Natrium-Verbindung löste sich beim Stehenlassen wieder auf; nachdem 24 Stdn. bei Zimmertemperatur und 3 Stdn. auf dem Wasserbade gehalten worden war, wurde das Gemisch abgekühlt und in Wasser eingerührt. Die Benzolschicht wurde mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Benzols blieben ungefähr 15.5 g sirupöser Ester (II, X = H, n = 2). Beim Ansäuern der alkalischen wäßr. Waschflüssigkeit konnte eine kleine Menge unveränderter [6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure zurückgewonnen werden.

Zur Verseifung wurde der Ester (15.5 g) 30 Stdn. mit einem Gemisch von 120 ccm 95-proz. Alkohol und 240 ccm 4-proz. wäßr. Kalilauge geschüttelt. Die alkalische Lösung, der mittels Äthers eine Spur neutralen Öls entzogen werden konnte, wurde angesäuert und die Säure mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis kein Kohlendioxyd mehr in Freiheit gesetzt wurde, sodann zur vollständigen Hydrolyse mit 120 ccm 2-n. Natronlauge weitere 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt und die Säure wie vorher isoliert. Ausbeute 13 g roher Säure, die beim Abkühlen fest wurden. Um als Nebenprodukt bei der Verseifung entstandene γ-Acetyl-buttersäure zu entfernen, deren Anwesenheit in der Waschflüssigkeit später durch die Bildung ihres Semicarbazons, Schmp. 180°,

⁵⁾ Butenandt, B. **68**, 2083 [1935]; Cohen, Cook u. Hewett, Journ. chem. Soc. London **1936**, 52; Haberland, B. **69**, 1380 [1936].

sichergestellt werden konnte, wurde des öfteren mit kochendem Wasser gewaschen. Die rohe Ketosäure III ($X = H$, $n = 2$) war dann eine fast farblose krystalline Substanz vom Schmp. 97—114°; sie war offenbar mit etwas γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure verunreinigt. Da die Reindarstellung sich als schwierig und nicht unbedingt notwendig erwies, wurde das Rohprodukt mit Hilfe von Diazomethan in ätherischer Lösung in den Methylester verwandelt, der zu der im folgenden beschriebenen Ring-schließung Verwendung fand.

β -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthyl-cyclohexan-dion-(2.6)
(IV, $X = H$, $n = 2$).

8 g des oben beschriebenen Methylesters wurden in 60 ccm trockenem Äther gelöst und bei Zimmertemperatur mit aus 1.1 g Natrium und wenig Alkohol frisch bereitetem alkoholfreien Natriumalkoholat behandelt. Die Reaktion erfolgte in der Kälte. Nach 12 Stdn. war alles gelöst, nach 24 Stdn. wurde $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt und mit Eis und Wasser zersetzt. Die wäßrige alkalische Lösung wurde mit Äther gewaschen und mit Kohlendioxyd gesättigt; das Diketon IV ($X = H$, $n = 2$), das in feinen Krystallen ausfiel, wurde in viel Äther aufgenommen. Der Äther-Auszug lieferte, mit Natriumsulfat getrocknet und abgedunstet, 3.2 g rohes Diketon IV, Schmp. 160—165°. Es kristallisiert aus verd. Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 168—170° und ist schwer löslich in Äther, Petroläther und Benzol, mäßig in Chloroform, leicht in heißem Alkohol. Es hat Pseudosäure-Charakter, gibt aber mit alkohol. Ferrichlorid keine Färbung.

3.330, 3.347 mg Sbst.: 9.366, 9.416 mg CO_2 , 1.888, 1.890 mg H_2O . — 4.790, 5.260 mg Sbst. verbraucht. in Alkohol 1.145, 1.275 ccm 0.0143-n. NaOH.

$C_{19}H_{20}O_3$. Ber. C 76.98, H 6.81, Äquiv.-Gew. 296 (einbasisch).
Gef. „ 76.71, 76.73, „ 6.34, 6.32, „ 293, 289.

10-Methoxy-3-oxo-hexahydro-chrysen (V).

a) Ringschluß mittels Phosphorpentoxyds: In eine kochende Lösung von 1.5 g [Methoxy-naphthyl]-äthyl-cyclohexandion in 220 ccm Benzol wurden im Laufe von 2 Stdn. 15 g Phosphorpentoxyd allmählich eingetragen. Dann wurde abekühlt, zur Zersetzung der dunkelbraunen festen Masse Eis und Wasser zugefügt und die Lösung stark alkalisch gemacht. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und die wäßrig-alkalische Schicht mehrmals mit Äther gewaschen. Diese lieferte beim Ansäuern etwa 1 g unverändertes Diketon. Aus den vereinigten Benzol-Äther-Auszügen wurde nach Trocknen und Abdunsten das Keton V' als gelblicher, krystalliner Rückstand, Schmp. 172—174°, gewonnen; aus 95-proz. Alkohol bildet es blaß gelbliche Blättchen vom Schmp. 177—178°. Ausb. ungefähr 300 mg. Die Substanz ist leicht löslich in Benzol, nur mäßig in Äther und in kaltem Äthylalkohol; ihre alkohol. Lösung fluoresciert grün. Sie entfärbt Kaliumpermanganat in essigsaurer Lösung und gibt mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff einen roten Niederschlag.

3.615, 3.255 mg Sbst.: 10.908, 9.770 mg CO_2 , 2.070, 1.958 mg H_2O .

$C_{19}H_{18}O_2$. Ber. C 81.97, H 6.52.

Gef. „ 82.31, 81.86, „ 6.41, 6.73.

b) Ringschluß mittels Schwefelsäure: 100 mg [Methoxy-naphthyl]-äthyl-cyclohexandion wurden mit 10 Tln. 80-proz. Schwefelsäure 5 Min. auf dem Wasserbade erhitzt, das Ganze in Wasser eingegossen

und mit Äther ausgezogen; die ätherische Lösung wurde mit wäbr. Natriumcarbonat gewaschen und verdunstet. Der krystallinische Rückstand (25 mg) kam aus 95-proz. Alkohol in blaßgelben Blättchen, die allein oder gemischt mit dem unter a) erhaltenen Keton V' bei 177—178° schmolzen.

Oxim: Eine Mischung aus 40 mg des Ketons V', 50 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 70 g Kaliumacetat in verd. Methanol wurde 3 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht; dabei schied sich das Oxim allmählich ab. Es bildet aus Eisessig farblose Nadeln, Schmp. 263° im auf etwa 250° vorgeheizten Bade. In heißem Alkohol ist es schwer löslich, leicht dagegen in verd. Salzsäure.

3.113, 3.401 mg Sbst.: 8.844, 9.656 mg CO₂, 1.911, 1.992 mg H₂O.
 C₁₉H₁₉O₂N. Ber. C 77.77, H 6.53.
 Gef. „ 77.48, 77.43, „ 6.87, 6.55.

10-Oxy-3-oxo-hexahydro-chrysen (VII).

100 mg des Methoxy-ketons V' wurden durch 2-stdg. Erhitzen mit 6 ccm Eisessig und 6 ccm Bromwasserstoffsäure (*d* 1.49) auf 110° in das freie Phenol VII verwandelt. Der Eisessig wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der rote krystallinische Rückstand über das schwer lösliche Natriumsalz gereinigt und schließlich mit Hilfe von Äther eine gelbliche Masse erhalten, die aus Eisessig in gelblichen flachen Nadeln krystallisierte; Schmp. 257—258° (unt. Zers.) im auf 245° vorehitzten Bade. Das Phenol VII gibt keine Färbung mit alkohol. Ferrichlorid; in Äther ist es schwer löslich, nur mäßig in Methyl- und Äthylalkohol. Die alkoholischen Lösungen zeigen eine starke grüne Fluoreszenz.

3.062, 3.241 mg Sbst.: 9.117, 9.658 mg CO₂, 1.682, 1.820 mg H₂O.
 C₁₈H₁₆O₂. Ber. C 81.78, H 6.10.
 Gef. „ 81.20, 81.27, „ 6.15, 6.28.

Bekanntlich bereitet die Verbrennung vieler Phenanthren-Derivate, wie auch von Östron und Reten, große Schwierigkeiten, worauf der etwas zu niedrige Kohlenstoffwert zurückzuführen sein wird. Daß das Phenol die erwartete Zusammensetzung C₁₈H₁₆O₂ und die Struktur VII besitzt, wurde sichergestellt durch Rückverwandlung in die ursprüngliche Methoxy-Verbindung V' und die Analyse des unten beschriebenen Oxims.

Methylierung: 50 mg des Phenols VII wurden mit 10 ccm Dimethylsulfat und 25 ccm 30-proz. wäbr. Kalilauge $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Der Methyläther wurde aus Alkohol mit Hilfe von Tierkohle in blaßgelben Krystallen erhalten, die für sich oder gemischt mit der ursprünglichen Methoxy-Verbindung V' bei 177—178° (unt. Zers.) schmolzen.

Oxim: 40 mg des Phenols VII, 50 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 70 mg Kaliumacetat wurden, in verd. Alkohol gelöst, 3 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fiel das Oxim aus; durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man ein fast farbloses Pulver, Schmp. 287—288° (unt. Zers.). Löslich in Säuren und Alkalien.

3.433 mg Sbst.: 9.710 mg CO₂, 1.910 mg H₂O.
 C₁₈H₁₇O₂N. Ber. C 77.38, H 6.14. Gef. C 77.14, H 6.23.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Yao-Tseng Huang ausgeführt. Schanghai, den 15. Februar 1937.