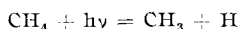


Gesamtdruckes in der Richtung wirken muß, daß die Rückbildung von Äthan aus den Methylradikalen geringer wird, während sich die Ausbeute an Äthylen und Acetylen erhöhen muß, da die „Quasimoleküle“ des Äthans weniger desaktivierende Zusammenstöße erfahren. Dies steht mit den Versuchsergebnissen in Übereinstimmung. Bei den bei vermindertem Druck ausgeführten Versuchen ist der Wert des Verhältnisses  $C_2H_2:H_2$  gleich 0.32, während die bei Atmosphärendruck ausgeführten Versuche hierfür den Wert 0.21 ergeben. Das Verhältnis ist also um den Faktor 1.6 vergrößert. Die Äthylenausbeute wird bei diesen Versuchen nicht bestimmt. Es ist wahrscheinlich, daß bei diesen Versuchen kein Äthan zurückgebildet wird.

Damit ist der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus erneut bewiesen. Gleichzeitig erlauben die Versuche über den photochemischen Zerfall des Äthans einen Vergleich mit dem des Methans nach W. Groth<sup>2)</sup>; der für die Methanzersetzung angenommene Primärschritt



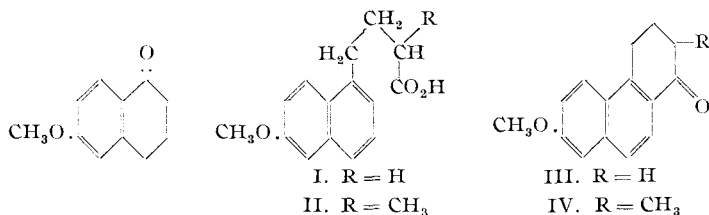
wird erneut bestätigt.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung des Stifterverbandes der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgeführt. Hrn. Prof. Dr. P. Harteck und Hrn. Dr. habil. W. Groth danke ich für die Förderung, die sie dieser Arbeit angedeihen ließen.

## 206. Gerhardt Haberland: Versuche zur Synthese natürlicher Sterine, III. Mittell.: Synthese tetracyclischer Ketone.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]  
(Eingegangen am 19. Mai 1939.)

Im Hinblick auf verschiedene Arbeiten, die in der letzten Zeit auf dem Gebiete der Sterinsynthese erschienen sind, sollen nun weitere Ergebnisse mitgeteilt werden. In den ersten beiden Mitteilungen<sup>1) 2)</sup> ist ein Verfahren niedergelegt, nach dem man aus Methoxytetralon in verhältnismäßig glatten Reaktionen die interessanten Methoxynaphthyl-buttersäuren (I und II) und die entsprechenden Ketone (III und IV) auch in größeren Mengen darstellen kann.



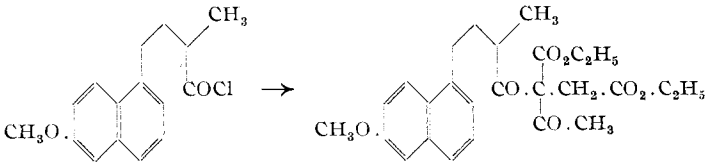
Das weitere Ziel ist nun der Anbau eines Fünfringes an das vorliegende Phenanthrenskelett. Diese Aufgabe ist bereits vor einiger Zeit bearbeitet worden, ihre Ergebnisse sind in einer Habilitationsarbeit niedergelegt und im Februar 1938 der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität

<sup>1)</sup> B. **69**, 1380 [1936].

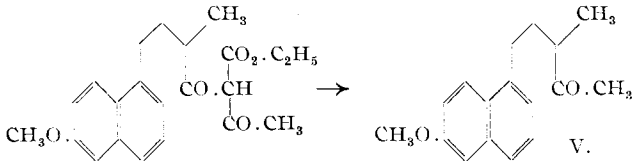
<sup>2)</sup> B. **70**, 169 [1937].

Breslau eingereicht worden. Mit Rücksicht auf eine eben erschienene Arbeit von Chuang<sup>3)</sup> sollen jetzt die wesentlichen Punkte mitgeteilt werden<sup>4)</sup>.

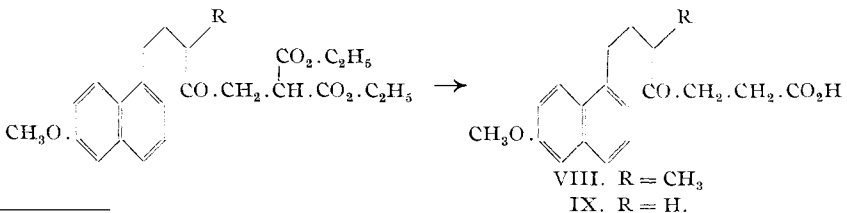
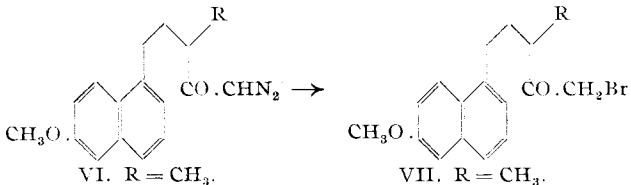
Es läßt sich leicht zeigen, daß die Kondensation von Acetobernsteinsäure-ester mit Methoxy-naphthyl-methylbuttersäurechlorid eintritt. Aber auch durch die verschiedenartigste Auswahl der Spaltungsbedingungen gelingt es nicht, das komplizierte Reaktionsprodukt so aufzuspalten, daß dabei die gewünschte Ketosäure VIII entsteht<sup>3)</sup>.



Bei allen Spaltungsreaktionen erhält man vielmehr die Ausgangssäure II zurück. Es war nun von Interesse, festzustellen, ob sich diese Säure II mit anderen  $\beta$ -Diketo-carbonsäure-estern ähnlich verhält. Zu diesem Zweck wurde das Chlorid der Säure II mit der Natriumverbindung des Acetessigesters umgesetzt und das Kondensationsprodukt mit verd. Natronlauge gespalten. In diesem Falle konnte die gewünschte Spaltung ohne Schwierigkeiten verwirklicht und das erwartete Keton V als 2.4-Dinitrophenyl-hydrason gefaßt werden.



Da die Robinsonsche Ketosäure-Synthese hier versagte, mußte ein anderer Weg gefunden werden: Das Chlorid der Säure II gibt beim Behandeln mit Diazomethan das Diazo-keton VI, das sich mit Bromwasserstoffsäure glatt in das entsprechende Bromketon VII umwandelt. Durch eine Malonestersynthese entsteht daraus nun die gesuchte Ketosäure VIII. Durch eine ganz entsprechende Reaktionsfolge entsteht aus der Säure I die Ketosäure IX.



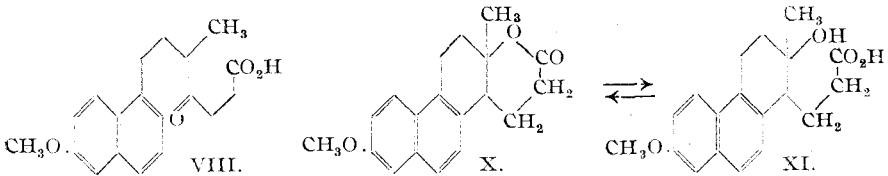
<sup>3)</sup> B. 72, 949 [1939].

<sup>4)</sup> Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Mittel- und Ostdeutschen Chemiedozenten in Danzig. *Angew. Chem.* 51, 499 [1938].

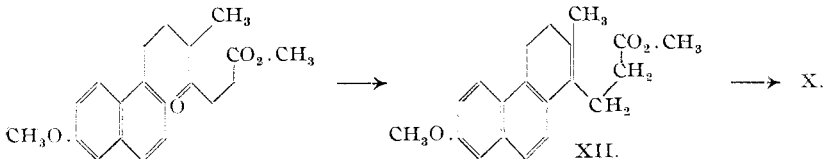
Interessant ist, daß das Fehlen der  $\alpha$ -ständigen Methylgruppe eine merkliche Verschlechterung des Reaktionsverlaufs bedingt.

Diese beiden Ketosäuren geben mit konz. Schwefelsäure eine intensive rote Farbreaktion, so daß bereits kleinere Mengen nachgewiesen werden können.

Charakteristisch ist das Verhalten dieser Ketosäuren gegenüber kondensierenden Mitteln. Die freie Säure VIII gibt dabei das Lacton einer Tetrahydro-oxyphenanthren-propionsäure X. Von verd. Natronlauge wird das Lacton aufgespalten, und unter gewissen Vorsichtsmaßnahmen läßt sich auch die freie Tetrahydro-oxyphenanthren-propionsäure XI darstellen. Sie geht aber beim Erwärmen oder beim Behandeln mit verd. Mineralsäuren sehr leicht wieder in das Lacton X über. Von diesem Lacton, das zwei miteinander kondensierte, hydrierte Ringe enthält, konnten zwei Formen gefaßt werden, die sich durch Schmelzpunkt und Löslichkeit unterscheiden.



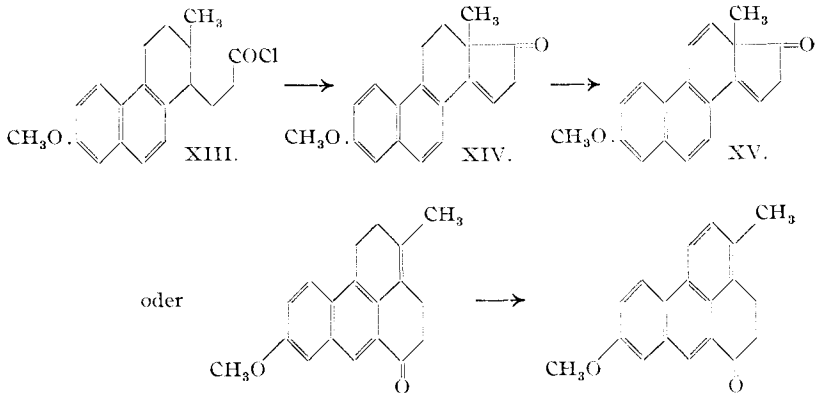
Unterwirft man aber den Ester der Säure VIII der Einwirkung kondensierender Mittel, so erhält man den Dihydrophenanthren-propionsäure-ester XII. Die diesem Ester entsprechende freie Säure läßt sich nicht darstellen. Die Verseifung des Esters gelingt zwar glatt, beim Ausfällen mit verd. Säuren, auch mit verd. Essigsäure erhält man sofort ein Lacton.



Sowohl aus dem Ester XII als auch aus den verschiedenen Lactonen X lassen sich tetracyclische Ketone gewinnen. Über die Bariumsalze läßt sich das dem Ester XII entsprechende Chlorid XIII darstellen. Behandelt man dieses Chlorid XIII mit Zinntetrachlorid bei  $-20^{\circ}$ , so erhält man ein farbloses Keton  $C_{19}H_{18}O_2$  XIV; bei höherer Temperatur dagegen entsteht ein Dehydrierungsprodukt, das gelbe Keton  $C_{19}H_{16}O_2$  XV. Der Ringschluß des Chlorids XIII kann nun aber nach zwei verschiedenen Seiten erfolgen; es kann unter Ausbildung eines Fünfringes das gewünschte Cyclopenteno-phenanthren-System, unter Ausbildung eines Sechsrings aber ein Benzanthracen-System entstehen. Die Frage nach der Konstitution dieser Ketone konnte noch nicht geklärt werden.

Die den beiden Methoxyketonen XIV und XV entsprechenden Oxyketone sind im physiologischen Versuch größenordnungsmäßig ebenso aktiv

wie das Oestron selbst. Dieser Befund darf aber nicht als Strukturbeweis gewertet werden, da ja viele Substanzen stark wirksam sind, die konstitutiv dem Oestron völlig fern stehen.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für eine Sachbeihilfe, dem Werk Elberfeld der I.-G. Farbenindustrie A.-G. für die Lieferung von Ausgangsmaterial und die Durchführung der physiologischen Versuche.

### Beschreibung der Versuche.

#### 3-Methyl-5-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-pentanon-(2) (V).

7 g Natriumsalz der Methoxynaphthyl-methylbuttersäure II werden unter 30 ccm Benzol mit 1.9 g Phosphoroxychlorid in 5 ccm Benzol versetzt. Unter starker Erwärmung verschwindet das kristalline Natriumsalz, und es erscheint eine gelatinöse Fällung. Die filtrierte Lösung des Säurechlorids wird zu einer Paste von Natrium-acetessigester in 30 ccm Benzol gegeben. Die fast völlig klar werdende Lösung bleibt 12 Stdn. bei 20° stehen und wird dann noch weitere 12 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei keine wesentliche Kochsalzabscheidung eintritt. Nach Abdampfen des Benzols wird das Kondensationsprodukt mit 10-proz. Kalilauge verseift. Die dabei entstehenden Neutralteile geben mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol mit einigen Tropfen Salzsäure eine starke Fällung. Aus Benzol gelblich-rote Tafeln, Schmp. 172°.

3.825 mg Sbst.: 0.431 ccm N<sub>2</sub> (24°, 755 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 12.85. Gef. N 12.9.

#### 6-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-4-methyl-3-oxo-hexan-carbonsäure-(1) (VIII).

10 g Methylbuttersäure II werden in 30 ccm trockenem Chloroform gelöst, mit 10 ccm frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid versetzt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird nun zusammen mit dem Chloroform aus einem Bade, das höchstens 45° warm ist,

möglichst vollständig verdampft. Den Rückstand löst man in Äther und läßt diese Lösung in eine ätherische Diazomethan-Lösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff eintropfen. Dabei entsteht nur eine geringe Gasentwicklung. Man läßt 1 Stde. bei 20° stehen und gibt dann unter Eiskühlung eine Lösung von 10 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure in 10 ccm Äther zu. Nach dem Aufhören der lebhaften Gasentwicklung schüttelt man die Schichten gut durch, verdünnt mit Wasser und äthert aus. Die neutral gewaschene Ätherlösung hinterläßt beim Eindampfen ein hellgelbes Öl, dem noch der typische Diazomethangeruch anhaftet.

Eine Probe wird mit Dinitrophenylhydrazin in Methanol umgesetzt; ziegelrote Fällung, aus Essigester gelblich-rote, lanzettförmige Leisten. Schmp. 165—166°.

5.205, 4.490 mg Sbst.: 0.479, 0.409 ccm N<sub>2</sub> (23°, 748 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>Br. Ber. N 10.8. Gef. N 10.4, 10.4.

Das rohe Bromketon VII wird nun mit einem Überschuß von Natriummalonester umgesetzt. 1 g Natrium wird in 15 ccm trockenem Methanol gelöst; nach Zugabe von 7 g Malonester in 30 ccm Toluol werden Methanol und Toluol bei geringem Unterdruck abdestilliert, und der farblose, gelatinöse Rückstand wird mit dem Bromketon in 30 ccm Toluol erhitzt. Nach 6-stdg. Kochen im Ölbad wird mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Äther und Toluol werden verdampft und der Rückstand mit wäßrig-methylalkoholischer Kalilauge verseift. Bis auf geringe Flocken geht alles in Lösung. Nach dem Ausäthern der Neutralteile wird die Ketomalonsäure in Äther aufgenommen. Die Lösung wird getrocknet und eingedampft und der Rückstand zur Abspaltung von Kohlendioxyd im Ölbad auf 150° erhitzt. Nach dem Aufhören der Gasentwicklung löst man die dunkle Schmelze in Benzol, verestert die Ketosäure mit Diazomethan und destilliert den Ester. 6.5 g helles, gelblich-grünes Öl, Sdp.<sub>0.05</sub> 170—175°. Der Ester wird verseift und die Säure in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers krystallisiert der Rückstand. Nach Umlösen aus Äther, verd. Aceton, Leichtbenzin, verd. Methanol 4—5 g glasklare, farblose Nadeln; Schmp. 92—93°.

3.782 mg Sbst.: 10.115 mg CO<sub>2</sub>, 2.505 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72.6, H 7.1. Gef. C 72.9, H 7.4.

Die Nadeln zeigen im polarisierten Licht schräge Auslöschung und sind dadurch von den typischen Leisten der Methylbuttersäure II, die bei 89° schmelzen und gerade auslöschen, leicht zu unterscheiden. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die Reaktion mit konz. Schwefelsäure; die Ketosäure VIII gibt eine intensive Rotfärbung, die Methylbuttersäure II eine schwache Gelbfärbung.

6-[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-3-oxo-hexan-carbonsäure-(1) (IX)<sup>5)</sup>.

Diese Säure wird in ganz entsprechender Weise wie das Methylderivat dargestellt. Aus verd. Methanol farblose Nadeln, Schmp. 88°; Chuang<sup>3)</sup>, 80° bis 81°. Konz. Schwefelsäure gibt starke Rotfärbung.

3.637, 3.695 mg Sbst.: 9.600, 9.760 mg CO<sub>2</sub>, 2.225, 2.270 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72.0, H 6.7. Gef. C 72.0, 72.0, H 6.9, 6.85.

<sup>5)</sup> Für die Durchführung dieser Versuche danke ich Hrn. cand. chem. Eugen Heinrich.

Lacton der  $\beta$ -[1.2.3.4-Tetrahydro-2-oxy-2-methyl-7-methoxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure (X).

500 mg Ketosäure VIII werden fein gepulvert und bei 0° in 20 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 15 Min. wird die dunkelrote Lösung auf Eis gegossen. Die abgeschiedenen harzigen Flocken werden in Äther aufgenommen. Der nach Verdampfen des neutral gewaschenen Äthers bleibende Rest wird aus Methanol und verd. Aceton umgelöst. Farblose, derbe, gefiederte Spieße, unlöslich in verd. Sodalösung. Schmp. 198°. 2,4-Dinitrophenylhydrazin gibt keine Fällung.

3.832 mg Sbst.: 10.880 mg CO<sub>2</sub>, 2.455 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.1, H 6.8. Gef. C 77.45, H 7.2.

 $\beta$ -[1.2.3.4-Tetrahydro-2-oxy-2-methyl-7-methoxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure (XI).

25 mg Lacton X werden auf dem Wasserbad in 2 ccm 2-n. Natronlauge gelöst. Das beim Erkalten auskrystallisierende Natriumsalz wird abgesaugt, in Wasser gelöst und die Oxysäure in der Kälte mit verd. Essigsäure ausgefällt. Durch vorsichtiges Umlösen aus verd. Aceton feine farblose Nadeln, löslich in verd. kalter Sodalösung. Schmp. 163°.

3.562 mg Sbst.: 9.490 mg CO<sub>2</sub>, 2.305 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72.6, H 7.05. Gef. C 72.7, H 7.2.

Durch Erwärmen mit verd. Salzsäure geht die Oxysäure XI in ein Lacton vom Schmp. 230° über. Aus Äthanol glitzernde Blättchen; unlösl. in verd. Sodalösung.

3.454 mg Sbst.: 9.725 mg CO<sub>2</sub>, 1.965 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.1, H 6.8. Gef. C 76.8, H 6.4.

 $\beta$ -[2-Methyl-3,4-dihydro-7-methoxy-phenanthryl-(1)]-propionsäure-methylester (XII).

2 g Ketosäure VIII werden in Äther gelöst und mit Diazomethan verestert. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand in 5 ccm Eisessig gelöst und unter Eiskühlung mit einer gekühlten Lösung von 20 ccm konz. Schwefelsäure in 20 ccm Eisessig versetzt. Die dunkelrote Lösung bleibt 1 Stde. im Eis stehen und wird dann mit Eiswasser verdünnt. Die dabei auftretende weiße Fällung, die zum Teil krystallin ist, wird in Äther aufgenommen. Der Äther wird neutral gewaschen, verdampft und der Rückstand aus Äther und Methanol umgelöst. 500—600 mg farblose, glitzernde Blättchen. Sdp.<sub>0,04</sub> 160—170°; Schmp. 137°.

3.617 mg Sbst.: 10.315 mg CO<sub>2</sub>, 2.195 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.5, H 7.1. Gef. C 77.8, H 6.8.

Verseifung: 100 mg Methylester XII werden mit wenig wäbr.-methylalkohol. Kalilauge verseift. Die klare Lösung wird mit Wasser verdünnt, gekühlt und mit Äther überschichtet. Nun säuert man mit verd. Essigsäure vorsichtig an, so daß die Fällung sich sofort im Äther löst. Die Ätherlösung wird mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und bei tiefer Temperatur ver-

dampft. Trotzdem ist der Rückstand unlöslich in verd. Sodalösung. Aus Alkohol erhält man die glitzernden Blättchen des Lactons vom Schmp. 230°.

#### Ringschluß zu den tetracyclischen Ketonen.

250 mg Methylester XII in 10 ccm Methanol werden auf dem Wasserbad mit einer filtrierten Lösung von 500 mg Bariumhydroxyd in 10 ccm Wasser 4 Stdn. gekocht. Das Bariumsalz scheidet sich schnell in glitzernden Blättchen ab. Sie werden mit Wasser bis zum Aufhören der alkalischen Reaktion und dann mit heißem Alkohol gewaschen: 275 mg farblose Blättchen. Beim Erhitzen unter dem Polarisationsmikroskop gehen die Interferenzfarben bei 240° verloren, nennenswerte Zerstörung der Krystallstruktur erfolgt bis 300° nicht.

Man übergießt die 275 mg Bariumsalz mit 5 ccm Schwefelkohlenstoff, gibt 500 mg Phosphorpentachlorid dazu und läßt unter gelegentlichem Umschütteln 2 Stdn. bei 20° stehen. Dann erwärmt man bis zur Lösung, filtriert die anorganischen Salze ab und wäscht das Filter mit 5 ccm Schwefelkohlenstoff aus. Beim Abkühlen scheidet sich das Säurechlorid in farblosen Nadeln ab. Durch kräftiges Schütteln sorgt man für eine möglichst feine Verteilung. Nun setzt man zu dem auf —15° gekühlten Gemisch 2.5 ccm Zinntetrachlorid in 2.5 ccm Schwefelkohlenstoff und läßt 12 Stdn. bei —20° stehen. Nach Zusatz von Eis und verd. Salzsäure wird ausgeäthert. Man wäscht mit verd. Salzsäure die Zinnsalze und mit verd. Natronlauge unumgesetzte Propionsäure XI aus. Bei unvollständigem Eindampfen der Ätherlösung krystallisieren 50—60 mg farblose Nadeln aus. Bei der Schmelzpunktsbestimmung unter dem Mikroskop kann man eine charakteristische Umwandlung in Rhomboeder und Leisten beobachten, die bei 205—207° schmelzen.

5.023 mg Sbst.: 14.985 mg CO<sub>2</sub>, 2.700 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 82.0, H 6.5. Gef. C 81.4, H 6.0.

Führt man den Ringschluß anfangs wie eben beschrieben durch, erhitzt aber dann die Lösung zum Sieden, so erhält man bei der Aufarbeitung ein gelbes Keton; Schmp. 170°.

Aus Methanol oder Äthanol strohgelbe, stark glänzende Leisten von gerader Auslöschung neben feinen langen Nadeln von schräger Auslöschung. Mikroskopisch kann man kurz vor dem Schmelzpunkt die Umwandlung der Nadeln in die gerade auslöschenden Leisten beobachten. Gleichzeitig sublimieren beide Formen stark, das Sublimat ist die gerade auslöschende Form.

3.588 mg Sbst.: 10.880 mg CO<sub>2</sub>, 1.925 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. Ber. 82.6, H 5.8. Gef. C 82.7, H 6.0.

Verwendet man beim Ringschluß an Stelle des Esters XII das Lacton X, so erhält man dieselben Ketone C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> und C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. Der einzige Unterschied während des Reaktionsverlaufs ist der, daß bei der Zugabe des Zinntetrachlorids zu der Säurechloridlösung eine starke dunkelbraune Fällung auftritt.