

1.3-Dimethyl-2-acetyl-cyclohexen-(1): 15 g 1.3-Dimethyl-cyclohexanon-(2), aus 2-Methyl-cyclohexanon, Oxalester und Methylbromid dargestellt⁶), wird in Ggw. von Kaliumisobutyrat mit Acetylen in das 1.3-Dimethyl-2-äthynyl-cyclohexanol-(2) übergeführt und wie oben beschrieben zum ungesättigten Keton umgelagert; Sdp.₁₃ 82–83°. Mit Semicarbazidacetat entsteht ein einheitliches, bei 195° schmelzendes Pyrazolin-Derivat; es ist das gleiche, das man auch gewinnen kann, wenn man Acetylchlorid nach Ruzicka an 1.3-Dimethyl-cyclohexen-(1) anlagert, das Rohprodukt mit Dimethylanilin behandelt und das so gewonnene Keton mit Semicarbazidacetat umsetzt.

Die Messung der Ultraviolettpektren erfolgte in alkohol. Lösung nach dem Verfahren von R. Pohl¹⁰). Die Absolutwerte für die Extinktionen der in der Tafel aufgeführten letzten 3 Ketone sind sicherlich zu niedrig, da diese Ketone nicht ganz einheitlich vorlagen.

39. Emil Buchta und Sofie Dauner: Versuche zur Synthese von Steroiden*), I. Mitteil.: 2-Cyclopentyl-, 2- Δ^2 -Cyclopentenyl- und 2-[2'-Methylcyclopentyl]-tetralon-(1).

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]
(Eingegangen am 23. Oktober 1947.)

Mit Hilfe der Malonester-Synthese werden 2-Cyclopentyl-, 2- Δ^2 -Cyclopentenyl- und 2-[2'-Methylcyclopentyl]-tetralon-(1) dargestellt.

Das erste Ziel unserer Untersuchungen war die Synthese von Tetralon-(1)-Derivaten, die in 2-Stellung durch einen carbocyclischen Fünfring substituiert sind, und über die wir versuchen, zu Steroiden zu gelangen. Die Darstellung solcher Tetralone gelang uns mit Hilfe der Malonester-Synthese. Die einzelnen Stufen der Synthese werden am Beispiel der Darstellung des 2-Cyclopentyl-tetralons-(1) (V) durch die Formelbilder I—V wiedergegeben.

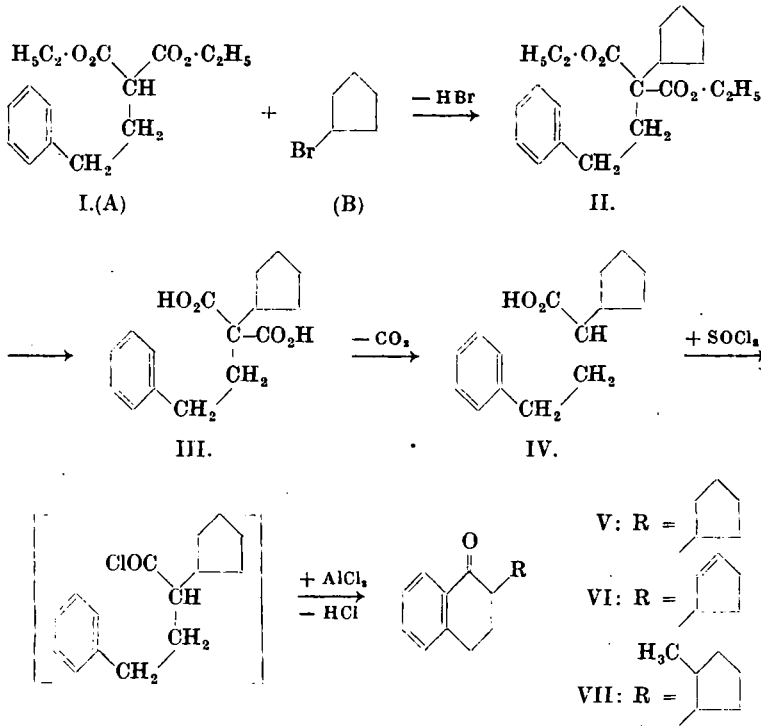
Den β -Phenäthyl-malonester (I) haben wir nach der Vorschrift von E. Fischer und W. Schmitz¹⁾ dargestellt. Läßt man die Natriumverbindung dieses Esters in alkoholischer Lösung, oder die Kaliumverbindung in Toluol auf Cyclopentylbromid einwirken, dann entsteht der Cyclopentyl- β -phenäthylmalonester (II), dessen Ausbeute auf das Doppelte erhöht werden kann, wenn vor Zugabe des Cyclopentylbromids der größte Teil des überschüssigen Alkohols abdestilliert wird.

Bei der Verseifung von II haben wir 24 Stdn. mit einem großen Überschuß an Alkali unter Rückfluß gekocht, um die Bildung der zugehörigen Malonestersäure zu verhindern, die nach Beispielen aus der Literatur bei der Verseifung disubstituierter Malonsäureester auftreten kann. So berichten Th. Wagner-Jauregg und H. Arnold²⁾, daß bei der Verseifung von Dialkylmalonestern von der Zusammensetzung $R^2 \cdot (R^1)C(CO_2 \cdot C_2H_5)_2$ (R^1 = Cyclopentyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexyl-Rest, R^2 = Geranyl- oder Citronellyl-Rest)

¹⁰) R. Pohl, Naturwiss. 16, 433 [1927].

*) Die Anfänge unserer Arbeiten auf diesem Gebiet gehen auf das Jahr 1943 zurück und sind teils durch den Krieg, teils durch andere äußere Umstände der Nachkriegszeit verschiedentlich unterbrochen worden. ¹⁾ B. 39, 2211 [1906]. ²⁾ A. 529, 274 [1937].

selbst bei vielstdg. Kochen mit einem großen Überschuß an starkem Alkali neben den Malonsäuren immer viel Malonestersäuren entstanden, die erst nach der Decarboxylierung gänzlich verseift werden konnten.



Aus der Cyclopentyl- β -phenäthyl-malonsäure (III) entsteht durch Decarboxylierung die α -Cyclopentyl- γ -phenyl-buttersäure (IV), die über ihr von uns nicht isoliertes Säurechlorid unter Abspaltung von Chlorwasserstoff mit Hilfe von wasserfreiem Aluminiumchlorid das 2-Cyclopentyl-tetralon-(1) (V) liefert.

Die übliche Oximierung des 2-Cyclopentyl-tetralons-(1) durch Kochen mit Hydroxylamin-hydrochlorid in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Kaliumcarbonat versagte. Erfolg hatten wir erst bei mehrstdg. Erhitzen in Pyridinlösung³⁾ mit Hydroxylamin-hydrochlorid auf 100°.

Durch Wahl anderer geeigneter Komponenten A und B (s.d. Formelschema) ist es möglich, mit Hilfe der Malonester-Synthese die Darstellung substituierter Tetralon-(1)-Derivate beliebig zu variieren. Wir haben zunächst als weitere B-Komponenten Δ^2 -Cyclopentenylchlorid und 2-Methyl-cyclopentylbromid mit β -Phenäthyl-malonester zur Reaktion bringen können und gelangten so zum 2- Δ^2 -Cyclopentenyl-(VI) und 2-[2'-Methyl-cyclopentyl-

³⁾ T. Richardson, R. Robinson und E. Seijo, Journ. chem. Soc. London 1937, 838.

tyl]-tetralon-(1) (VII), von denen das letztgenannte für den Aufbau von Steroiden mit angularer Methylgruppe von Interesse ist, da hier der Fünfring die Methylgruppe in α -Stellung zur Verkettung mit dem Tetralonring trägt. Wählt man bei der Malonester-Synthese als A-Komponente den β -[3-Methoxy-phenyl]-äthyl-malonester, so müssen Tetralon-(1)-Derivate entstehen, die in 6-Stellung durch eine Methoxy- bzw. nach Entmethylierung durch eine Oxy-Gruppe substituiert sind. Eine solche freie phenolische Oxygruppe ist bekanntlich charakteristisch für die natürlichen Vertreter der Oestron-Gruppe, z. B. Oestron und Equilenin, und wohl für eine hohe oestrogene Wirksamkeit mit verantwortlich.

Den Herren Professor O. Bayer, Leverkusen, und Dr. W. Gündel, Düsseldorf, sind wir für die Überlassung von Präparaten zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

Cyclopentyl- β -phenäthyl-malonsäurediäthylester (II): a) In Alkohol: In einem 250-ccm-Schliffkolben löst man 3 g Natrium in 40 ccm absol. Alkohol. Man kühlt mit Wasser ab, gibt 38 g β -Phenäthyl-malonester dazu, erhitzt $\frac{1}{4}$ Stde. unter Rückfluß, destilliert den größten Teil des Alkohols ab und kühlt mit Wasser. Man erhitzt den Rückstand mit 19 g frisch dest. Cyclopentylbromid 7 Stdn. im Wasserbad unter Rückfluß, läßt abkühlen, versetzt mit Wasser, nimmt mit Äther auf und schüttelt die wäbr. Schicht nochmals mit Äther aus. Man trocknet die Ätherlösung über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und fraktioniert i. Vakuum. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₉ 209–212°; Ausb. 32 g (75% d.Th.).

$C_{20}H_{28}O_4$ (332.2) Ber. C 72.26 H 8.43 Gef. C 72.83, 72.48 H 8.44, 8.48.

b) In Toluol: 5 g Kalium werden in 100 ccm Toluol granuliert. Dazu gibt man 38 g β -Phenäthyl-malonester, wobei unter Wärmeentwicklung lebhafte Reaktion eintritt. Man kocht im Ölbad bis alles Kalium umgesetzt ist (etwa 1 Stde.), gibt nach dem Erkalten 19 g Cyclopentylbromid zu und kocht 7 Stdn. im Ölbad. Nach dem Erkalten gießt man in Wasser, trennt die Toluolschicht ab, äthert die wäbr. Schicht aus, trocknet die vereinigten Lösungsmittel über Natriumsulfat, destilliert den Äther und das Toluol i. Vak. ab und fraktioniert zweimal i. Vakuum. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 210 bis 213.5°; Ausb. 28 g (66% d.Th.).

Cyclopentyl- β -phenäthyl-malonsäure (III): 12 g Kaliumhydroxyd werden in 50 ccm 70-proz. Alkohol gelöst. Man gibt 17 g Cyclopentyl- β -phenäthyl-malonsäurediäthylester hinzu und erhitzt 24 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Der größte Teil des Alkohols wird abdestilliert, die erkaltete Reaktionsmasse mit 50 ccm Wasser versetzt und filtriert. Unter Außenkühlung mit fließendem Wasser gibt man langsam 50 ccm Salzsäure (1:1) dazu. Die Cyclopentyl- β -phenäthyl-malonsäure scheidet sich dabei als halbfeste Masse ab; diese wird in Äther aufgenommen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man läßt den Äther verdunsten und verreibt das zurückgebliebene zähflüssige Öl mit Petroläther. Nach etwa 4-stdg. Stehenlassen im Tiefkühlschrank kristallisiert die Säure. Man versetzt nochmals mit Petroläther, filtriert und wäscht mit Petroläther nach; Rohausb. 12 g (85% d.Th.). Aus Benzol + Petroläther (1:1), dann aus Benzol farblose Krystalle vom Schmp. 134–135°.

$C_{18}H_{26}O_4$ (276.3) Ber. C 69.54 H 7.30 Gef. C 69.79 H 7.38.

α -Cyclopentyl- γ -phenyl-buttersäure (IV): In einem Ölbad von 150–160° werden 10 g rohe, trockene Cyclopentyl- β -phenäthyl-malonsäure im Verlauf von $1\frac{1}{2}$ Stdn. decarboxyliert und anschließend i. Vak. destilliert. Gelbliches dickes Öl vom Sdp.₁₃ 211–214°; Ausb. 6 g (70% d.Th.).

$C_{15}H_{20}O_2$ (232.3) Ber. C 77.55 H 8.68 Gef. C 77.45 H 8.48.

2-Cyclopentyl-tetralon-(1) (V): In einem mit Rückflußkühler versehenem 250-cem.-Schliffkolben versetzt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit 10 g α -Cyclopentyl- γ -phenyl-buttersäure mit 15 g Thionylchlorid und läßt unter öfterem Umschwenken $\frac{1}{2}$ Stde. bei Zimmertemperatur stehen; dabei entwickelt sich Chlorwasserstoff. Man erhitzt noch 20 Min. unter Rückfluß, evakuiert mit der Wasserstrahlpumpe und erhitzt 10 Min. auf dem Wasserbad, um überschüss. Thionylchlorid zu entfernen. Zu dem erkalteten Säurechlorid gibt man 70 cem Schwefelkohlenstoff und unter Außenkühlung mit Eis auf einmal 8 g feingepulvertes wasserfreies Aluminiumchlorid (starke Chlorwasserstoff-Entwicklung). Dann wird noch 5 Min. auf dem Wasserbad gekocht, die erkaltete Reaktionsmasse auf Eis und konz. Salzsäure gegossen, die Schwefelkohlenstoffschicht abgetrennt und die wäbr. Schicht mit Äther durchgeschüttelt. Man vereinigt die beiden Lösungen, trocknet mit Natriumsulfat, destilliert die Lösungsmittel ab und fraktioniert i. Vakuum. Blaßgelbliche, leichtbewegliche Flüssigkeit vom Sdp.₁₃ 189–191°; Ausb. 6 g (65% d.Th.).

$C_{15}H_{18}O$ (214.3) Ber. C 84.06 H 8.47 Gef. C 83.92 H 8.35.

2-Cyclopentyl-tetralon-(1)-oxim: Eine Lösung von 4 g 2-Cyclopentyl-tetralon-(1) in 20 cem Pyridin wird mit 4 g Hydroxylamin-hydrochlorid 5 Stdn. im Wasserbad auf 100° erhitzt. Man gießt die erkaltete Reaktionsmasse in Wasser, wobei ein krystalliner Niederschlag ausfällt, filtriert ab und wäscht mit Wasser nach. Ausb. an Rohprodukt nach dem Trocknen i. Vak. über Chlorcalcium quantitativ. Aus Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 169–170°.

$C_{15}H_{19}ON$ (229.3) Ber. N 6.11 Gef. N 5.98, 5.92.

Δ^2 -Cyclopentenyl- β -phenäthyl-malonsäurediäthylester wird in analoger Weise wie die Verbindung II aus 38 g β -Phenäthyl-malonester und 13 g frisch dest. Δ^2 -Cyclopentylchlorid dargestellt. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₃ 213–216.5°; Ausb. 25 g (61% d.Th.).

$C_{20}H_{26}O_4$ (330.4) Ber. C 72.70 H 7.93 Gef. C 72.54 H 7.85.

Δ^2 -Cyclopentenyl- β -phenäthyl-malonsäure: Die Verseifung des vorstehend beschriebenen Esters zur freien Säure erfolgte in der für die Verbindung III beschriebenen Weise; Rohausb. 13 g (93% d.Th.). Zur Analyse wird zweimal aus Benzol umkrystallisiert; farblose Krystalle vom Schmp. 141–142°. Die Säure kann auch aus Benzol + Petroläther oder aus Toluol umkrystallisiert werden.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274.3) Ber. C 70.05 H 6.61 Gef. C 70.24 H 6.33.

α - Δ^2 -Cyclopentenyl- γ -phenyl-buttersäure wird durch Decarboxylierung der Δ^2 -Cyclopentenyl- β -phenäthyl-malonsäure in einem Ölbad von 160–170° in analoger Weise wie die Verbindung IV erhalten. Gelbes dickes Öl vom Sdp.₁₄ 214–215°; Ausb. 7.2 g (86% d.Th.).

$C_{15}H_{18}O_2$ (230.3) Ber. C 78.23 H 7.89 Gef. C 78.10 H 7.84.

2- Δ^2 -Cyclopentenyl-tetralon-(1) (VI): Die Umsetzung der α - Δ^2 -Cyclopentenyl- γ -phenyl-buttersäure zu dieser Verbindung erfolgt wie bei der Verbindung V beschrieben. Man kocht 15 Min. mit dem zugesetzten Aluminiumchlorid, arbeitet in der oben angegebenen Weise auf und fraktioniert unter Stickstoff. Leicht bewegliche, gelbe Flüssigkeit vom Sdp.₁₃ 184–187°; Ausb. 5.2 g (56.5% d.Th.).

$C_{15}H_{16}O$ (212.2) Ber. C 84.87 H 7.60 Gef. C 84.22, 84.84 H 7.40, 7.59.

2- Δ^2 -Cyclopentenyl-tetralon-(1)-oxim entsteht aus 4 g 2- Δ^2 -Cyclopentenyl-tetralon-(1) in 20 cem Pyridin bei 5-stdg. Erhitzen mit 4 g Hydroxylamin-hydrochlorid auf 100°. Nach dem Erkalten filtriert man vom Ungelösten ab und läßt langsam in verd. Schwefelsäure einfließen. Es scheidet sich eine halb feste Masse ab, die im Kühlschrank fast vollkommen erstarrt. Man gießt die Schwefelsäure ab, wäscht mit Wasser nach, löst heiß in Alkohol und gibt dann Wasser zu, bis starke Trübung eintritt. Beim Reiben mit dem Glasstab und Stehenlassen im Kühlschrank scheiden sich farblose Krystalle vom Schmp. 175° ab.

$C_{15}H_{17}ON$ (227.3) Ber. N 6.16 Gef. N 6.18.

2-Methyl-cyclopentylbromid: Das bisher in der Literatur noch nicht beschriebene 2-Methyl-cyclopentylbromid haben wir in Analogie zum Cyclopentylbromid nach C. R. Noller und R. Adams⁴⁾ dargestellt.

In einem $\frac{1}{2}$ -l-Dreihalskolben mit Tropftrichter, mechan. Rührer, Thermometer und Chlorcalciumrohr, kühlt man 100 g 2-Methyl-cyclopentanol-(1) mit einer Kältemischung auf 0° ab und gibt 96 g frisch dest. Phosphortribromid unter Rühren so zu, daß die Temperatur der Lösung nicht über 0° ansteigt. Die Zugabe des Phosphortribromids erfordert ungefähr $2\frac{1}{2}$ Stdn., wonach das Rühren noch 2 Stdn. fortgesetzt wird und man die Temperatur auf ungefähr 20° ansteigen läßt. Die Mischung bleibt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen; dann fügt man Wasser hinzu und destilliert mit Wasserdampf. Die untere Schicht wird abgetrennt, mit 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über geschmolzenem Chlorcalcium getrocknet und destilliert. Leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₅₀–151°, die bei längerem Stehen gelb wird; Aush. 128 g (78.5% d.Th.).

$C_8H_{11}Br$ (162.9) Ber. C 44.17 H 6.81 Gef. C 44.34 H 6.30.

[2-Methyl-cyclopentyl]- β -phenäthyl-malonsäurediäthylester: Die Darstellung wird analog der der Verbindung II durchgeführt unter Anwendung von 38 g β -Phenäthyl-malonester und 21 g frisch dest. 2-Methyl-cyclopentylbromid. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₁ 216.5–218.5°; Aush. 22.8 g (54% d.Th.).

$C_{21}H_{30}O_4$ (346.4) Ber. C 72.80 H 8.73 Gef. C 72.20 H 8.55.

[2-Methyl-cyclopentyl]- β -phenäthyl-malonsäure: Man verseift 18 g des vorstehend beschriebenen Diäthylesters wie für die Verbindung III beschrieben. Zur Beförderung der Krystallisation wird das zurückgebliebene zähflüssige Öl mit Krystallen gepulvert, die aus einer kleinen Probe durch Verreiben mit Petroläther und 2-tägiges Stehenlassen gewonnen wurden; Rohausb. 10.5 g (70% d.Th.). Zur Analyse löst man warm in wenig Benzol und gibt nach dem Erkalten viel Petroläther zu; farblose Krystalle vom Schmp. 137–138°.

$C_{17}H_{22}O_4$ (290.3) Ber. C 70.32 H 7.64 Gef. C 70.29 H 7.58.

α -[2-Methyl-cyclopentyl]- γ -phenyl-buttersäure: Die Decarboxylierung der [2-Methyl-cyclopentyl]- β -phenäthyl-malonsäure erfolgt in der oben beschriebenen Weise bei 160–170°. Zähflüssiges, gelbes Öl vom Sdp.₁₂ 210–213.5°; Aush. 5.5 g (65% d.Th.).

$C_{16}H_{22}O_2$ (246.3) Ber. C 78.01 H 9.00 Gef. C 77.94 H 8.87.

2-[2'-Methyl-cyclopentyl]-tetralon-(1) (VII): Man behandelt 15 g α -[2-Methyl-cyclopentyl]- γ -phenyl-buttersäure mit 23 g Thionylchlorid wie für die Darstellung der Verbindung V beschrieben. Zur Verarbeitung des Säurechlorids verwendet man 105 cem Schwefelkohlenstoff und 12 g Aluminiumchlorid, kocht, wenn die Reaktion nachgelassen hat, 10 Min. auf dem Wasserbad und arbeitet in der üblichen Weise auf. Gelbe leichtbewegliche Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 190–192°; Aush. 12 g (86% d.Th.).

$C_{18}H_{20}O$ (228.3) Ber. C 84.16 H 8.83 Gef. C 83.73 H 8.82.

40. Emil Buchta und Wilhelm Haagner: Versuche zur Synthese von Steroiden, II. Mitteil.*): Ein neues Verfahren zur Darstellung von α -Aryl- β -aroyl-propionsäuren.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 17. Dezember 1947.)

Arylmagnesiumbromide werden in 1,4-Stellung an das System der konjugierten Doppelbindungen von β -Aroyl-acrylsäuren unter Bildung von α -Aryl- β -aroyl-propionsäuren addiert.

Für den Aufbau polycyclischer, hydroaromatischer Verbindungen sind α -Aryl- β -aroyl-propionsäuren wichtige Ausgangsstoffe. So gelangte beispielsweise M. S. New-

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 48, 1084 [1926].

* I. Mitteil. s. vorstehende Abhandlung.