

Äthylbutylmalonsäure-diamid: 23 g Äthylbutyl-cyanacetamid werden in 230 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und 115 ccm Wasserstoffperoxyd (30-proz.) zugegeben. Mit 6 n NaOH wird das Reaktionsgemisch gerade schwach alkalisch (p_{H} 8) gehalten, 9 Stdn. auf 60° erhitzt, dann mit Schwefelsäure neutralisiert und gekühlt. Am nächsten Morgen werden die Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Schmp. 185°.

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (186.3) Ber. C 58.04 H 9.74 N 15.03 Gef. C 57.96 H 9.70 N 15.12

4.6-Dioxo-5-äthyl-5-butyl-hexahydro-pyrimidin: 40 g Äthylbutyl-malonsäure-diamid werden mit 120 g Formamid 8 Stdn. auf 210° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das dunkle Reaktionsgemisch mit Butanol und Kohle aufgeköcht und über Kieselgur abgesaugt. Ausb. 10.5 g; Schmp. 258°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (198.3) Ber. C 60.58 H 9.15 N 14.13 Gef. C 60.27 H 9.02 N 14.33

4.6-Dioxo-5.5-diäthyl-hexahydro-pyrimidin: 10 g Diäthylmalonsäure-diamid werden mit 30 g Formamid 10 Stdn. auf 210–220° unter luftgekühltem Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt färbt sich schwach und wird nach dem Abkühlen fest. In Butanol mit Aktivkohle aufgeköcht, fallen im Filtrat von der Kohle glänzende Blättchen aus, die auf dem Filter mit Butanol und Äther gewaschen werden. Ausb. 2.7 g; Schmp. 288–289°.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ (170.2) Ber. C 56.45 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.22 H 8.34 N 16.80

2-Phenyl-4.6-dioxo-5-äthyl-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin: 12 g Äthylphenylmalonsäure-diamid⁸⁾ werden mit 24 g Benzaldehyd und 1.5 ccm Thionylchlorid 15 Stdn. bei 150° unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen erstarrt die Lösung. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und das Rohprodukt aus Aceton umkristallisiert. Bei der Umkristallisation darf nur in Eiswasser gekühlt werden, da sonst auch nichtumgesetztes Äthylphenylmalonsäure-diamid wieder ausfällt.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (294.4) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.51 Gef. C 73.35 H 6.26 N 9.85

319. Heinz Dannenberg und Siegm. Läufer¹⁾: Versuche zur Synthese des Steranthrens, VIII²⁾: Zur Synthese von Aceperinaphthan-Verbindungen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen]
(Eingegangen am 21. Juni 1956)

Da Methoden zur Darstellung von Aceperinaphthanen bei Verwendung eines entsprechenden Ausgangsmaterials auch für die Synthese des Steranthrens geeignet sein sollten, wurde versucht, die ringaufbauende Furfuryliden-Methode von R. Robinson diesem Zwecke nutzbar zu machen (I–VI). Die Umwandlung der Furfuryliden-Gruppierung der bei den als Zwischenprodukte der geplanten Synthese auftretenden Furfuryliden-Verbindungen der beiden stereoisomeren Ketone I (R=H) in die Lävulinsäure-Seitenkette gelang jedoch nicht. Auch versagte der Versuch, die Lävulinsäure-Seitenkette als solche mittels δ -Brom-lävulinsäure-äthylesters in den β -Carbonsäureester des Ketons I einzuführen, obwohl die gleiche Methode bei der Anwendung auf den Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester erfolgreich war.

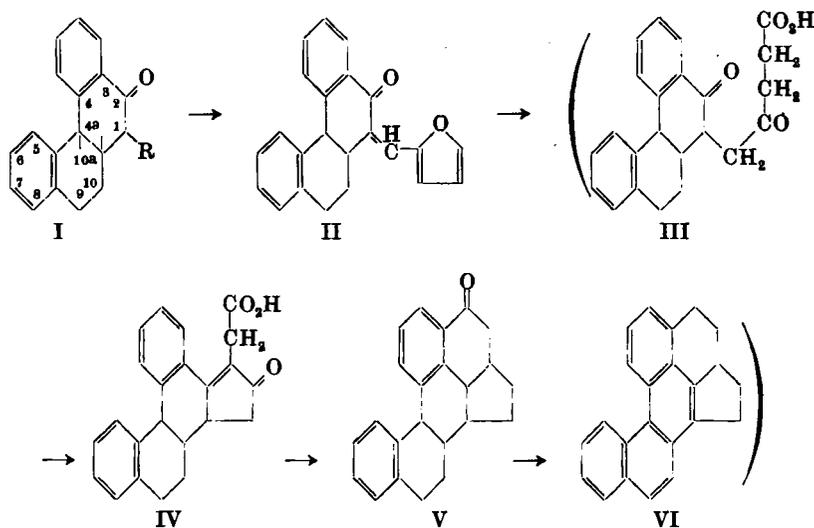
Das charakteristische Kennzeichen des kondensierten, aromatischen Kohlenwasserstoffs Steranthren ist die in seinem Molekül enthaltene Aceperinaphthan-Struktur. Von den beiden linear-angular-isomeren Formen

⁸⁾ Chemische Fabrik von Heyden A.G., Dtsch. Reichs-Pat. 309 508, 310 426; C. 1919 II, 262. ¹⁾ Dissertat. S. Läufer, Tübingen 1956.

²⁾ VII. Mitteil.: H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Liebigs Ann. Chem. 598, 232 [1955].

des Steranthrens, die infolge dieses Teiles des Moleküls auftreten können, ist bisher die Synthese der angularen Form, *ang.*-Steranthren (VI), gelungen^{1,3}).

Methoden zur Darstellung der Aceperinaphthane sollten bei Verwendung entsprechender Ausgangsverbindungen auch zur Synthese des Steranthrens geeignet sein. In dieser Hinsicht verdient besondere Beachtung eine ringaufbauende Methode von R. Robinson⁴), deren erster Schritt auf der Kondensation von aromatischen Methylketonen mit Furfurol beruht und die bei Anwendung auf aromatisch-alicyclische Ketone mit einer freien α -Methylen-Gruppe zu Abkömmlingen der Aceperinaphthane führt. Auf diesem Wege wurde 6.7-Aceperinaphthan⁵) und 4-Phenyl-6.7-aceperinaphthan⁶) dargestellt. Bei der Übertragung dieser Methode auf cyclische Ketone vom Typ I ($R = H$) würde man nach der Reaktionsfolge I ($R = H$) \rightarrow V die Bildung



von Verbindungen mit dem Kohlenstoff-Skelett des Steranthrens (V) erwarten, deren Reduktion und Dehydrierung zum Steranthren selbst, und zwar nach den Erfahrungen bei der Dehydrierung von partiell hydrierten Verbindungen des Steranthrens²) zur angularen Form VI führen sollte.

Das Keton I ($R = H$), 2-Oxo-1.2.4a.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzophenanthren, kann in zwei stereoisomeren Formen auftreten, die sich durch die Verknüpfung der beiden hydroaromatischen Ringe (*cis*- bzw. *trans*-Verknüpfung an den C-Atomen 4a und 10a) voneinander unterscheiden. Beide

³) *ang.*-Steranthren hat sich inzwischen bei der Prüfung auf krebserzeugende Wirkung im Pinselfungs- und im Injektionstest an der Maus als hochwirksam erwiesen. Seine Wirksamkeit ist mit derjenigen der am stärksten carcinogenen Verbindungen 3-Methylcholanthren und 3.4-Benzpyren zu vergleichen.

⁴) R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1938, 1390; A. Koebner u. R. Robinson, ebenda 1938, 1994.

⁵) H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Liebigs Ann. Chem. 585, 1 [1954]. ⁶) H. Dannenberg, Liebigs Ann. Chem. 585, 15 [1954].

Ketone sind bekannt; sie schmelzen bei 107° bzw. bei 153° und liefern bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumhalogenid nach Grignard und Dehydrierung 2-Methyl-3.4-benzphenanthren. Das Keton vom Schmp. 153° wurde 1936 von C. L. Hewett⁷⁾, vom Benzophenon ausgehend, synthetisiert; die Darstellung des Ketons vom Schmp. 107° wurde von uns, bei Verwendung von Tetralon-(1)-essigsäure-(2) als Ausgangsmaterial, vor einiger Zeit beschrieben⁸⁾. Beide Ketone lassen sich mit Furfurol zu Furfuryliden-ketonen II kondensieren; die Reaktionsfähigkeit der beiden Ketone ist aber verschieden. Das Keton 107° liefert seine entsprechende Furfuryliden-Verbindung sehr glatt in einer Ausbeute bis zu 94 % in Äthanol als Lösungsmittel bei Zusatz von entweder Natriumäthylat und nach einiger Zeit etwas Wasser oder aber verd. wäßriger Natronlauge als Kondensationsmittel, während das Keton 153° die Kondensation mit Furfurol erst unter energischen Bedingungen (beim Schütteln der Komponenten mit 25-proz. wäßriger Natronlauge) eingeht, und das entsprechende Furfuryliden-keton II hierbei nur in einer Ausbeute von 48 % entsteht.

Bei Betrachtung der Stuart-Briegleb-Kalotten-Modelle der beiden stereoisomeren Ketone I (R = H) wird der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der Ketone verständlich, denn bei den Modellen ist die zur Ketogruppe α -ständige Methylengruppe, welche die Kondensation mit Furfurol eingeht, in einer Extremlage der gewinkelt gebauten *cis*-Form sterisch vor der starren, fast eben gebauten *trans*-Form bevorzugt. Diese Modellbetrachtungen machen gemeinsam mit der eindeutig verschiedenen Reaktionsfähigkeit der beiden Ketone I (R = H) mit Furfurol wahrscheinlich, daß in dem leicht reagierenden Keton 107° die *cis*-Form⁹⁾, in dem schwerer reagierenden Keton 153° die *trans*-Form vorliegt.

Die oben skizzierte Synthese des Steranthrens ließ sich über die Furfuryliden-ketone II hinaus nicht weiterführen, denn bei keinem der beiden Furfuryliden-ketone gelang die Umwandlung in die Diketo-carbonsäure III durch hydrolytische bzw. alkoholytische Öffnung des Furanrings mit Säuren. Umfangreiche Versuche in dieser Richtung wurden besonders mit der Furfuryliden-Verbindung II unternommen, die sich vom Keton 107° ableitet.

Es wurden Versuche mit Chlor- und Bromwasserstoff in 95-proz. Äthanol¹⁰⁾, in wäßrigem Äthanol⁴⁾ und in Butanol, das für das Furfuryliden-keton II besonders günstige Lösungseigenschaften besitzt, z. T. im Bombenrohr mit Einwirkungszeiten bis zu 24 Stdn. durchgeführt. Das Furfuryliden-keton II

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1936, 596.

⁸⁾ H. Dannenberg u. S. Läufer, Chem. Ber. 87, 733 [1954].

⁹⁾ Die Entstehung der *cis*-Form bei der von uns aus Tetralon-(1)-essigsäure-(2) über das Lacton der 1-Hydroxy-1-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin-essigsäure-(2) durchgeführten Synthese des Ketons I (R = H)⁸⁾ ist auch verständlich, wenn man annimmt, daß sich die katalytische Hydrierung dieses Lactons über die mit ihm im Gleichgewicht stehende⁸⁾, ungesättigte Säure vollzieht, an deren C,C-Doppelbindung, in Einklang mit der Erfahrung bei der katalytischen Hydrierung von C,C-Doppelbindungen, dann Wasserstoff in „*cis*“-Stellung addiert wird.

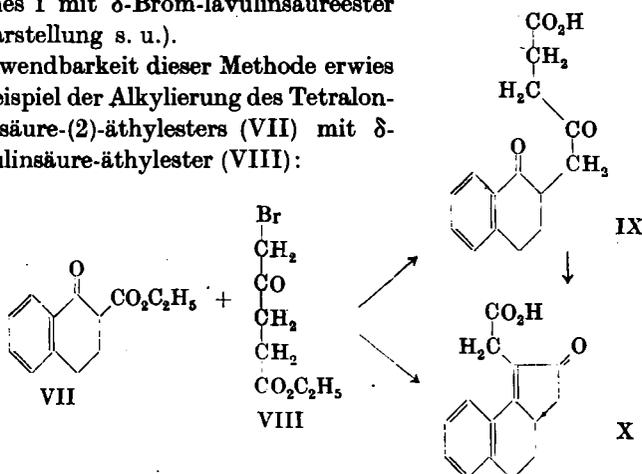
⁸⁾ vergl.: W. S. Johnson u. Mitarbb.: J. Amer. chem. Soc. 69, 74 [1947]; 72, 511 [1950].

¹⁰⁾ W. Marckwald, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2811 [1887]; 21, 1398 [1888].

zeigte dabei eine bemerkenswerte Stabilität, welche durch die Alkyl-Substitution neben der Furfuryliden-Gruppierung bedingt sein dürfte¹¹⁾.

Um die eingeschlagene Synthese auf dem angegebenen Wege weiterzuführen, wurde versucht, die Diketo-carbonsäure III aus dem Keton I durch Angliederung der Lävulinsäure-Seitenkette als solcher darzustellen. Geeignet hierfür erschien die Alkylierung eines entsprechend aktivierten Derivates des Ketones I mit δ -Brom-lävulinsäureester (VIII) (Darstellung s. u.).

Die Anwendbarkeit dieser Methode erwies sich am Beispiel der Alkylierung des Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylesters (VII) mit δ -Brom-lävulinsäure-äthylester (VIII):



Bei Durchführung dieser Reaktion mit dem Kaliumsalz des Tetralon-carbonsäure-äthylesters in absol. Benzol und anschließender saurer Verseifung wurde die γ -Oxo- δ -[1-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure^{6, 12)} (IX) in einer Ausbeute von 14.8% erhalten. Erfolgte die Umsetzung dagegen in absol. *tert.*-Butanol mit Kalium-*tert.*-butylat als Kondensationsmittel, so konnte nach der sauren Verseifung der Neutralanteile bereits das Ringschlußprodukt, die Tetrahydro-6.7-benzindenon-(2)-essigsäure-(1)^{6, 12)} (X), zu 51% d. Th. isoliert werden¹³⁾.

Beim Vergleich der vorstehend beschriebenen Methode mit der Furfuryliden-Methode⁶⁾ ergeben sich, auf das gleiche Ausgangsmaterial Tetralon-(1) bezogen, für die Säure X ähnliche Ausbeuten.

Im Gegensatz zur Alkylierung des Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylesters mit δ -Brom-lävulinsäure-äthylester ließ sich die entsprechende Reaktion mit dem β -Carbonsäure-äthylester des Ketons vom Schmp. 107° (I, R = CO₂C₂H₅)¹⁴⁾ (Darstellung s. u.) nicht durchführen. Weder mit Natriumäthylat

¹¹⁾ Das Furfuryliden-keton II unterscheidet sich von den Furfuryliden-ketonen, bei denen eine hydrolytische Spaltung des Furanringes gelungen ist, dadurch, daß das C-Atom neben der Furfuryliden-Gruppierung (β -Stellung zur Ketogruppe) Ausgangspunkt einer Kettenverzweigung ist. ¹²⁾ D. L. Turner, J. Amer. chem. Soc. 71, 612 [1949].

¹³⁾ Die Alkylierung in absol. Äthanol mit Kaliumäthylat lieferte nach saurer Verseifung des Alkylierungsproduktes ein Gemisch von Säuren, vor allem von IX und X. — Die Reaktionen wurden auch mit dem 2-Hydroxymethylen-tetralon-(1) an Stelle des Carbonsäureesters durchgeführt; die Ergebnisse waren aber weniger befriedigend.

¹⁴⁾ Die Reaktionen mit dem β -Carbonsäureester des Ketons I vom Schmp. 153° wurden nicht durchgeführt.

in absol. Äthanol oder in Benzol als Lösungsmittel noch mit Kalium-*tert.*-butylat in *tert.*-Butanol, wobei sich das Kaliumsalz des Ketoesters sicher bildete, trat die Alkylierung ein. Auch versagte die Umsetzung des δ -Brom-lävulinsäure-äthylesters mit dem Natriumsalz des Ketoesters, das mittels Tritylnatriums trocken oder in Benzol-Lösung erhalten werden konnte. Selbst nach tagelangem Kochen der Reaktionskomponenten wurde als einzige kristallisierte Verbindung nach der Aufarbeitung neben Triphenylmethan der „Ketoester“ selbst fast rein zurückerhalten¹⁵⁾.

Die Erklärung für den negativen Ausgang dieser Versuche liegt, wahrscheinlich im sterischen Bau begründet, wohl darin, daß der Ketoester I ($R = CO_2C_2H_5$) im Gegensatz zum Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester^{16, 17)} ausschließlich in der Enolester-Form vorkommt, und zwar im kristallisierten Zustand und in CCl_4 -Lösung, wie aus den IR-Spektren^{16, 17)} hervorgeht, vollkommen in der Enolester-Chelat-Form XI. Auch in Äther liegt diese Form ausschließlich vor, denn der Ketoester läßt sich mit Diazomethan in ätherischer Lösung nicht in den Methyläther überführen. In äthanolischer Lösung herrscht ebenfalls die Enolester-Chelat-Form XI vor; ein geringer Teil des Enolesters ist aber uncheliert, wie das UV-Spektrum der Lösung zeigt^{16, 17)}, und damit stimmt überein, daß mit Diazomethan in ätherischer Lösung der Methyläther quantitativ erhalten wird, wenn der Reaktionslösung Methanol zugesetzt wird. Den Ketoester I ($R = CO_2C_2H_5$) sollte man daher richtiger als 2-Hydroxy-4a.9.10.10a-tetrahydro-3.4-benzphenanthren-carbonsäure-(1)-äthylester (XI) bezeichnen.

Als Deutung für den Verlauf der Reaktion des „Ketoesters“ XI mit δ -Brom-lävulinsäure-äthylester, wobei der „Ketoester“ unverändert zurück-erhalten, Alkalibromid aber gebildet wird, kann man vermuten, daß nach

¹⁵⁾ In gleicher Weise erfolglos blieb auch der Versuch, den Ketoester I ($R = CO_2C_2H_5$) mit Bernsteinsäure-monoäthylester-chlorid zu acylieren. Der mit Tritylnatrium in sein Natriumsalz übergeführte Ketoester wurde nach der Aufarbeitung unverändert zurückgewonnen.

¹⁶⁾ Die IR- und UV-Spektren des Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylesters zeigen, daß dieser sowohl in flüssigem Zustand als auch in Lösung (in CCl_4 und in Äthanol, in letzterem besonders nach Erhitzen der Lösung) zum Teil in der Keto-Form und zum Teil in der Enol-Form vorliegt. Der kristallisierte Ester besteht dagegen weitgehend aus der reinen Enol-Form (Aufnahme der IR-Spektren bei -60°).

¹⁷⁾ Ausführliche Diskussion der UV- und IR-Spektren der β -Carbonyl-Verbindungen des Tetralons-(1) und des Ketons I ($R = H$) vom Schmp. 107° s.: H. Dannenberg u. S. Läufer, in Vorbereitung.

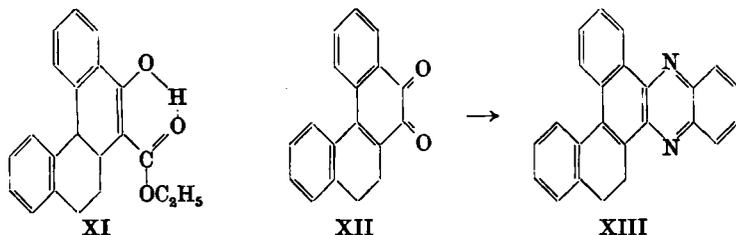
¹⁸⁾ Die IR-Spektren des Kristallisates (gepreßt in KBr) und der Lösung in CCl_4 zeigen im Gebiet der C=O-Valenzschwingungsabanden nur eine scharfe Bande bei 6.15μ (1625 cm^{-1}), die dem konjugierten Estercarbonyl-Chelat-System zukommt.

¹⁹⁾ Das Maximum der langwelligen Bande der Enol-Chelat-Form XI liegt bei $319 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13150$). Auf dem zum Kurzwelligen abfallenden Ast dieser Bande aufgesetzt ist ein Nebenmaximum bei $297.5 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11400$, Überlagerung mit der Hauptbande), das der unchelierten Enol-Form zuzuschreiben ist, denn das UV-Spektrum des dieser Form entsprechenden Methyläthers weist in diesem Gebiet die Hauptbande mit einem Maximum bei $294 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13100$) auf. Eine Bande oder Inflexion bei $250 \text{ m}\mu$, die dem Tetralon-Chromophor der Keto-Form (I, $R = CO_2C_2H_5$) entsprechen würde, ist im UV-Spektrum des „Ketoesters“ nicht vorhanden.

„Salzaustausch“ an einer α -Methylengruppe des δ -Brom-lävulinsäure-äthylesters lediglich eine innermolekulare Reaktion an diesem Alkalisalz des Brom-lävulinsäureesters abgelaufen ist.

Der „Ketoester“ XI wurde aus dem Keton I ($R = H$) vom Schmp. 107° entsprechend der Darstellung des Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylesters aus Tetralon-(1)^{20, 8)} erhalten. Kondensation des Ketons I ($R = H$) mit Oxalsäure-diäthylester in Benzol-Lösung mit festem Natriummethylat führt unter Stickstoff zum Glyoxylsäure-äthylester I ($R = CO \cdot CO_2C_2H_5$), welcher sich durch Erhitzen i. Vak. unter Zusatz von Glaspulver²¹⁾ zum „Ketoester“ XI decarboxylieren läßt (Gesamtausbeute 85 % d.Th.). Im Gegensatz zur glatten Kondensation mit Oxalsäure-diäthylester ist das Keton I ($R = H$) vom Schmp. 107° der entsprechenden Umsetzung mit Ameisensäure-äthylester zum Hydroxymethylen-keton nur sehr schwer zugänglich. In einer Anzahl von Versuchen unter verschiedenen Bedingungen wurde jedesmal fast das gesamte Ausgangsmaterial neben sehr wenig Hydroxymethylen-keton, das durch sein UV-Spektrum charakterisiert wurde, zurückerhalten.

Wird die oben beschriebene Kondensation des Ketons I ($R = H$) vom Schmp. 107° mit Oxalsäure-diäthylester nicht unter Ausschluß von Luftsauerstoff durchgeführt, so entsteht neben dem Glyoxylsäure-äthylester I ($R = CO \cdot CO_2C_2H_5$) in ungefähr gleicher Menge das rote 9.10-Dihydro-3.4-benzphenanthren-chinon-(1.2) (XII). Unter den Bedingungen der Reaktion ist durch den Sauerstoff der Luft also gleichzeitig Oxydation und Dehydrierung des Ketons I ($R = H$) zu einem *ortho*-Chinon erfolgt.



Als Beweis für die Konstitution dieser Verbindung kann einmal sein IR-Spektrum herangezogen werden, das im Gebiet der $C=O$ -Valenzschwingungen wie beim *o*-Naphthochinon das für *ortho*-Chinone charakteristische Bandendublett²²⁾ bei 5.95 und 6.15μ zeigt (s. u.), und zum anderen die glatte Umsetzung der Verbindung mit *o*-Phenylendiamin zum Chinoxalinderivat XIII, dessen UV-Spektrum seiner Konstitution entspricht.

Das Chinon XII bildet zwei Modifikationen: rubinrote Plättchen, die bei 176° schmelzen, dann wieder fest werden und erneut bei 183° schmelzen, und granatrote Nadeln vom Schmp. 183° . Im IR-Spektrum unterscheiden sich die beiden Modifikationen bei Messung in festem Zustand (gepreßt in KBr) durch das Intensitätsverhältnis der beiden Banden des „*ortho*-Chinon-Dubletts“ bei 5.95 und 6.15μ . Die Orientierung der CO -Gruppen der

²⁰⁾ W. Hückel u. E. Goth, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1288 [1924].

²¹⁾ W. E. Bachmann, W. Cole u. A. L. Wilds, J. Amer. chem. Soc. 62, 824 [1940].

²²⁾ W. Otting u. G. Staiger, Chem. Ber. 88, 828 [1955].

einzelnen Moleküle muß bei den beiden Modifikationen im Kristall also verschieden sein, denn in CHCl_3 -Lösung verschwindet dieser Intensitätsunterschied, und auch die UV-Spektren der beiden Modifikationen sind, in äthanolischer Lösung gemessen, miteinander identisch.

Ebenso leicht wie die Umsetzung des Ketons I ($\text{R} = \text{H}$) vom Schmp. 107° mit Oxalsäure-diäthylester verläuft seine Bromierung, wobei fast quantitativ ein Monobrom-Produkt ($\text{I}, \text{R} = \text{Br}$) entsteht.

Zur Darstellung des δ -Brom-lävulinsäure-äthylesters (VIII)²³)

Entsprechend den allgemeinen Reaktionsbedingungen nach Arndt und Eistert wurde aus dem Bernsteinsäure-monoäthylester-chlorid durch Behandeln mit Diazomethan in Äther das entsprechende Diazoketon dargestellt, das ohne Isolierung durch Einleiten von gasförmigem Bromwasserstoff in die Reaktionslösung in den δ -Brom-lävulinsäure-äthylester (VIII) übergeführt wurde (Gesamtausbeute 73 % d. Th.).

Vom Bernsteinsäure-monomethylester-chlorid ausgehend, gelangt man auf die gleiche Weise zum Methylester der δ -Brom-lävulinsäure, der aber insofern nicht so vorteilhaft zu handhaben ist, da er sich beim Destillieren weitgehend zersetzt. Das bei dieser Reaktionsfolge als Zwischenprodukt auftretende Diazoketon sollte sich auch aus Bernsteinsäure-anhydrid direkt durch Umsetzung mit 2 Moll. Diazomethan darstellen lassen, wodurch sich der Umweg über das Bernsteinsäure-monomethylester-chlorid vermeiden ließe. Dieser Weg führte aber nicht zum Ziel; in Äther oder Tetrahydrofuran-Lösung trat keine Reaktion ein, wurde Methanol zugesetzt, so verlief die Reaktion in anderem Sinne²⁴).

Herrn Professor Dr. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung und Förderung der vorliegenden Arbeit. Fräulein G. Schild danken wir für die Aufnahme der UV-Spektren und Fräulein I. Köhler für die Aufnahme der IR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit den Spektrophotometern Beckman, Modell DU, oder Zeiss PMQ III. Die IR-Spektren wurden mit dem selbstregistrierenden IR-Spektrophotometer Perkin-Elmer, Modell 21, aufgenommen. Die Analysen wurden von Dr. A. Schoeller, Kronach (Oberfranken), und z. T. von A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Schmelzpunkte unkorrigiert.

²³) Z. Zt. der Ausarbeitung dieser Synthese wurde in der Literatur nur eine Angabe der Bildung der δ -Chlor-lävulinsäure bei der Chlorierung der Lävulinsäure gefunden (Oriental Chemical Food Co. Japan 154, 442 [1942], nach C. A. 44, 3013 [1950]). Bromierung der Lävulinsäure oder ihrer Ester führt nach den Angaben der Literatur nur zu α - oder β - oder aber zu δ - und β -substituierten Derivaten (Sh. Yoshida u. W. Ishizuka, J. pharmac. Soc. Japan 74, 602 [1954], nach C. A. 48, 10737 [1954]; Ch. D. Hurd u. J. R. Ferraro, J. org. Chemistry 16, 1639 [1951]). Während der Durchführung dieser Arbeit wurden 3 Synthesen für die δ -Amino-lävulinsäure veröffentlicht; eine dieser Synthesen führt über die δ -Chlor-lävulinsäure, die analog der von uns beschriebenen Synthese für den Ester der Brom-Verbindung dargestellt wurde (A. Neuberger u. J. J. Scott, Nature [London] 172, 1093 [1953]; J. chem. Soc. [London] 1954, 1820).

²⁴) Für die Reaktion von Säureanhydriden mit Diazomethan sind in der Literatur nur wenige Beispiele zu finden (z. B. W. Bradley u. R. Robinson, J. Amer. chem. Soc. 52, 1558 [1930]); ein Versagen der Reaktion scheint aber nicht beschrieben worden zu sein. Über Reaktionen von cyclischen Säureanhydriden mit Diazomethan liegt uns lediglich eine Privatmitteilung von Herrn Professor Dr. Arndt vor, nach welcher Phthalsäure-anhydrid mit Diazomethan 1,4-Napthochinon liefert.

Darstellung der isomeren 2-Oxo-1-furfuryliden-1.2.4a.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzphenanthrene (II)

a) Furfuryliden-ke-ton II, Schmp. 108°, aus dem Keton I (R=H) vom Schmp. 107°: 1.0 g des Ketons I (R=H) vom Schmp. 107°⁸⁾ und 15 ccm frisch dest. Furfurol wurden in 50 ccm absol. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0.27 g Natrium in 12 ccm absol. Äthanol versetzt. Die Lösung färbte sich nur ganz schwach gelb. Nach 24 Stdn. war noch nichts ausgefallen. Da nach Zugabe von 4 ccm Wasser sich auch nach weiteren 48 Stdn. noch kein Niederschlag gebildet hatte, wurden 8 ccm einer 8-proz. wäbr. Natronlauge dazugegeben, woraufhin sich die Lösung kräftig gelb färbte und sich nach kurzer Zeit ein Niederschlag bildete, der nach Umschütteln der Mischung das Gefäß in dicken Flocken erfüllte. Der abgesaugte Niederschlag wurde mit wenig Äthanol gewaschen und dann aus Aceton oder Äthanol umkristallisiert: Ausbeute 1.24 g. Gelbe Kristalle vom Schmp. 180° (94% d.Th.). Wurde von vornherein mit wäbr. Natronlauge gearbeitet, so war die Ausbeute geringer.

$C_{22}H_{18}O_2$ (326.4) Ber. C 84.65 H 5.56 Gef. C 84.62 H 5.53

UV-Spektrum (in Äthanol): $\lambda_{max} = 256$ und $365 m\mu$ ($\epsilon = 11950$ bzw. 20200).

IR-Spektrum (fest in KBr): $\nu_{C=O}$ 6.04μ ($1658 cm^{-1}$), $\nu_{C=C}$ 6.3μ ($1588 cm^{-1}$), $\delta_{CH-Furan}$ 6.55μ ($1528 cm^{-1}$), γ -Schwingungen bei 13.28 ($754 cm^{-1}$) und 13.73μ ($728 cm^{-1}$).

b) Furfuryliden-ke-ton II, Schmp. 134.5°, aus dem Keton I (R=H) vom Schmp. 153°*): Eine Lösung von 1.0 g I (R=H) vom Schmp. 153°⁹⁾ in 30 ccm frisch dest. Furfurol wurde in einer Schliff-Flasche mit 30 ccm 25-proz. wäbriger Natronlauge versetzt, wobei sich 2 Schichten bildeten. Beim Schütteln der Mischung trat unter Erwärmen Reaktion ein, und nach 3–4 Stdn. hatte sich eine dunkelbraune, homogene Lösung gebildet, die in Wasser gegossen und ausgeäthert wurde. Die äther. Lösung wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde überschüssiges Furfurol bei 15 Torr abdestilliert. Der Rückstand wurde in Benzin-Benzol-(1:1)-Lösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd (nach Brockmann) filtriert, wobei mit reinem Lösungsmittelgemisch nachgewaschen wurde. Der Rückstand des Filtrats ergab nach Umlösen aus Äthanol 630 mg gelbes II vom Schmp. 134.5° (48% d.Th.).

$C_{23}H_{18}O_2$ (326.4) Ber. C 84.65 H 5.56 Gef. C 84.81 H 5.75

γ -Oxo- δ -[1-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (IX): 4.1 g Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester (VII) wurden in 50 ccm absol. Benzol gelöst; dazu wurden 0.755 g Kalium gegeben. Unter Rückfluß und Feuchtigkeitsschluss wurde die Mischung im Sieden gehalten. Das unter Wasserstoffentwicklung entstandene Kaliumsalz des Tetralon-carbonesters fiel in feiner Suspension aus. Nachdem sich das Kalium zum allergrößten Teil gelöst hatte, wurden 4.16 g δ -Brom-lävulinsäure-äthylester (VIII), in 10 ccm absol. Benzol gelöst, dazugegeben. Die Mischung wurde 3 Stdn. bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen; anschließend wurde 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit absol. Äthanol gewaschen und das Filtrat unter Zusatz von absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen und mit Benzol und Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden zuerst mit 2n NaOH, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abdampfen des Äthers verblieben: 3.5 g Neutralanteile, die nach Destillation unter 16 Torr 1.45 g einer bei 164–165° siedenden Fraktion und 1.7 g als Destillationsrückstand lieferten. Diese 1.7 g wurden mit Eisessig/HCl 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei stündlich etwas konz. Salzsäure nachgegeben wurde. Das Eisessig-Salzsäuregemisch wurde dann i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert.

Es wurden erhalten: 130 mg Neutralanteile und 850 mg saure Anteile, welche letztere nach einigen Tagen kristallisierten. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester: Schmp. 106–107°. In gleicher Weise wurde mit dem Destillat verfahren, aus dem 350 mg saure Anteile erhalten wurden.

*) Durchgeführt von Hildegard Röhrich.

Die Gesamtausbeute an IX betrug 1.1 g (14.8% d.Th.). Der Misch-Schmp. war ohne Depression*).

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (ϵ) 245 m μ (11800), 290 m μ (2130) und 330 m μ (660).

IR-Spektrum (fest in KBr): $\nu_{C=O}$ (Carboxylgruppe) 5.85 μ (1710 cm^{-1}) und (Keto-
gruppe) 6.05 μ (1655 cm^{-1}).

3.3a.4.5-Tetrahydro-6.7-benzindenon-(2)-essigsäure(1) (X): 0.735 g Kalium wurden in 20 ccm absol. *tert.*-Butanol unter Erwärmen gelöst. Zu der erkalteten Lösung gab man 4.1 g Tetralon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester (VII), in 5 ccm absol. *tert.*-Butanol gelöst, und nach etwa einer halben Stunde zu dem dabei entstandenen dicken weißen Brei eine Lösung von 4.16 g δ -Brom-lävulin säure-äthylester (VIII) in 5 ccm absol. *tert.*-Butanol. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Mischung unter Rückfluß 1½ Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, dann wurde der Butylalkohol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde mit 2n Na_2CO_3 ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers verblieben 4.35 g Neutralanteile, die, mit 15 ccm Eisessig und 12 ccm konz. Salzsäure versetzt, 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wurden, wobei stündlich 5 ccm Salzsäure zugegeben wurden. Danach wurden Salzsäure und Eisessig i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und in Äther aufgenommen.

Diese äther. Lösung ergab beim Aufarbeiten: 2.43 g Neutralanteile, die nicht weiter untersucht wurden, und 2.30 g (= 51% d.Th.) saure Anteile, die nach einiger Zeit kristallisierten (Schmp. 160–163°). Nach dem Umkristallisieren lag der Schmp. bei 180–181°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (242.3) Ber. C 74.40 H 5.83 Gef. C 74.48 H 5.94

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} 225 und 287.5 m μ (ϵ = 9980 bzw. 21500).

2-Oxo-1.2.4a.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzphenanthren-glyoxylsäure-(1)-äthylester (I, R = CO·CO₂C₂H₅) aus dem Keton I (R = H) vom Schmp. 107°: 800 mg Natrium wurden in einigen ccm absol. Methanol aufgelöst. Nach Zugabe von absol. Benzol wurde das Lösungsmittel abdestilliert und dieser Vorgang noch zweimal wiederholt. Das feste Natriummethylat wurde bei 100° 2 Stdn. i. Vak. getrocknet und dann schnell in eine gegen Feuchtigkeit durch CaCl₂-Rohr abgeschlossene und mit einer Stickstoffleitung in Verbindung stehenden Apparatur eingebracht, die bereits vorher mit Stickstoff gefüllt war. Es wurden nun zum Natriummethylat 5.5 ccm Oxalsäure-diäthylester dazugegeben. Die Mischung erwärmte sich stark, wobei sich das Na-Methylat zum Teil löste. Nach dem Abkühlen wurden 5.44 g des Ketons I (R = H) vom Schmp. 107°⁸), in 15 ccm absol. Benzol gelöst, dazugegeben, wobei sich die Mischung rot färbte. Am anderen Morgen wurde die dunkel gewordene Mischung mit Wasser versetzt, angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde mit 2n NaOH ausgeschüttelt.

Neutralanteile: 0.51 g.

Saure Anteile: 7.4 g (= 97.5% d.Th.), nach Umkristallisieren aus Aceton 6.5 g I (R = CO·CO₂C₂H₅) vom Schmp. 154–155°.

2-Oxo-1.2.4a.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzphenanthren-glyoxylsäure-(1)-äthylester (I, R = CO·CO₂C₂H₅) und 9.10-Dihydro-3.4-benzphenanthren-chinon-(1.2) (XII): 220 mg Natrium wurden in absol. Methanol gelöst, mit wenigen ccm absol. Benzol versetzt, dann wurden die Lösungsmittel i. Vak. unter Auschluss von Feuchtigkeit abdestilliert. Zum trockenen Na-Methylat wurden 1.5 ccm Oxalsäure-diäthylester und nach 15 Min. 1.5 g des Ketons I (R = H) vom Schmp. 107°⁸), in 5 ccm absol. Benzol gelöst, hinzugegeben. Das Methylat färbte sich karminrot und löste sich langsam auf. Die überstehende Flüssigkeit färbte sich ebenfalls schnell rot. Am nächsten Tage wurde in Wasser gegossen, angesäuert, ausgeäthert und durch Ausschütteln mit 2n NaOH die neutralen von den sauren Anteilen getrennt. Nach dem Abdampfen des Äthers verblieben als Rückstand: 1.0 g neutrale Anteile und 1.05 g saure Anteile (= 50% d.Th.). Umkristallisieren der sauren Anteile aus Aceton/Alkohol lieferte zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 154–155° (Kofler-Heizbank); I (R = CO·CO₂C₂H₅).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (348.4) Ber. C 75.81 H 5.78 Gef. C 75.76 H 5.65

UV-Spektrum: λ_{\max} (ϵ) in Äthanol 265 und 357.7 m μ (5000 bzw. 12550), in n_{10} NaOH 252.5 und 362.5 m μ (10800 bzw. 14400).

IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{COOR} 5.8 μ (1725 cm $^{-1}$), $\nu_{\text{C=O}}$ (β -Diketo-System) 6.35 μ (1575 cm $^{-1}$).

Aus den Neutralanteilen wurde mittels Chromatographie an Aluminiumoxyd neben Ausgangsmaterial durch Eluieren mit Benzin/CCl $_4$ das rote Chinon XII isoliert, das in zwei Formen auskristallisieren kann: in Nadeln (bevorzugt aus Alkohol), Schmp. 183° (Kofler-Heizbank), und in Platten (bevorzugt aus Aceton) mit den zwei Schmp. 176 und 183°.

C $_{18}$ H $_{12}$ O $_2$ (260.3) Ber. C 83.05 H 4.65

• Nadeln Gef. C 83.05 H 4.98

Platten Gef. C 82.96 H 4.81 Mol.-Gew. 251 (Rast)

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (ϵ) 267.5 (17300), 327.5 (7300) und 460 m μ (2700); beide Formen geben identische Spektren.

IR-Spektrum (fest in KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 5.95 μ (1680 cm $^{-1}$) und 6.15 μ (1625 cm $^{-1}$); zur Intensität dieser beiden Banden bei den beiden Modifikationen s. theoret. Teil.

Chinoxalinderivat XIII: 260 mg des Chinons XII, in wenig Eisessig gelöst, wurden auf dem Wasserbad mit 94 mg *o*-Phenylendiamin, in wenig Methanol gelöst, versetzt. Fast momentan trat Reaktion unter Gelbfärbung der Reaktionslösung ein. Nach dem Erkalten fiel das Chinoxalinderivat aus; 320 mg (= 95% d.Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 168° (Kofler-Heizbank).

Die Verbindung ist kanariengelb, frisch umkristallisiert zeigt sie grüne Fluoreszenz; mit Salzsäure färbt sie sich rot; sie bildet ein tiefrotes Pikrat, das aber nur aus stark konzentrierter Lösung kristallisiert und an der Luft bald wieder in die Komponenten zerfällt.

C $_{24}$ H $_{16}$ N $_2$ (332.4) Ber. N 8.43 Gef. N 8.65

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (ϵ) 231 (34400), 259 (32200), 305 (40400), 316 (44800) und 435 m μ (12800).

IR-Spektrum (fest in KBr): $\gamma_{1,2}$ -Typ 13.18 μ (760 cm $^{-1}$).

2-Hydroxy-4a.9.10.10a-tetrahydro-3.4-benzphenanthren-carbonsäure-(1)-äthylester (XI): 6.8 g des Glyoxylesters I (R=CO \cdot CO $_2$ C $_2$ H $_5$) wurden in einem kleinen Claisen-Kölbchen über einer Spatelspitze Glaspulver bei 3–5 Torr im Luftbad langsam erhitzt. Bei 105° setzte unter Schmelzen starke Gasentwicklung ein, die nach allmählicher Steigerung der Temperatur auf 150° in 30 Min. beendet war. Es wurde noch 10 Min. bei 170° erhitzt, wobei nur noch wenige kleine Gasbläschen aufstiegen. Beim Anspritzen mit Aceton nach dem Erkalten kristallisierte das Reaktionsprodukt: 5.37 g (aus Aceton) (85% d.Th.), Schmp. 127–129°.

C $_{21}$ H $_{20}$ O $_3$ (320.4) Ber. C 78.73 H 6.29 Gef. C 78.86 H 6.38

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (ϵ) 232.5 (15800), 297.5 (11400) und 319 m μ (13150).

IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{COOR} chel. 6.15 μ (1625 cm $^{-1}$), $\nu_{\text{C=C}}$ konj. 6.25 μ (1600 cm $^{-1}$), ν_{Phenyl} konj. 6.45 μ (1550 cm $^{-1}$).

Verseifung und Decarboxylierung des 2-Hydroxy-4a.9.10.10a-tetrahydro-3.4-benzphenanthren-carbonsäure-(1)-äthylesters (XI): 100 mg des Enolesters XI wurden mit 3 ccm Eisessig und 1.5 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. im Ölbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, nach Zugabe von 3 ccm Eisessig und 3 ccm konz. Salzsäure wurde weitere 30 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit 2n NaOH und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sie hinterließ 59 mg Neutralanteile (76% d.Th.), die nach Umlösen aus Aceton bei 102° schmolzen und mit 2-Oxo-1.2.4a.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzphenanthren (I, R=H) vom Schmp. 107° keine Schmp.-Depression ergaben (identische IR-Spektren).

2-Methoxy-4a.9.10.10a-tetrahydro-3.4-benzphenanthren-carbonsäure-(1)-äthylester: Eine Lösung von 300 mg des Esters XI in 50 ccm Äther und 10 ccm Methanol (wird der gleiche Versuch in trockenem Äther, ohne Zusatz von Methanol,

durchgeführt, so findet keine Umsetzung statt) wurde mit einem Überschuß äther. Diazomethan-Lösung versetzt. Es setzte sofort langsame Stickstoffentwicklung ein. Am anderen Tage wurde der Überschuß an Diazomethan mit dem Äther abdestilliert. Aus der zurückbleibenden methanolischen Lösung kristallisierten nach dem Filtrieren 290 mg (93% d.Th.) der Methoxyverbindung vom Schmp. 130°.



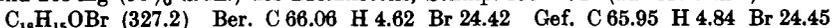
UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ϵ) 220 (19450), 226 (19350) und 294 $\text{m}\mu$ (13100).

IR-Spektrum (fest in KBr): ν_{COOR} 5.82 μ (1720 cm^{-1}), $\nu_{\text{C=C}}$ konj. 6.28 μ (1590 cm^{-1}) und ν_{Phenyl} konj. 6.4 μ (1560 cm^{-1}).

2-Oxo-1-formyl-1.2.4a.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzphenanthren (I, R = CHO): Zu festem, trockenem Na-Methylat, bereitet aus 12 mg Natrium und absol. Methanol, wurden unter Stickstoff 0.3 ccm Ameisensäure-äthylester und nach 20 Min. eine Lösung von 120 mg des Ketons I (R = H) vom Schmp. 107°⁸) in 5 ccm absol. Benzol hinzugefügt; dabei färbte sich die Mischung intensiv rot. Nach Stehenlassen über Nacht wurde mit Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure neutralisiert und ausgeäthert. In diesem Ätherauszug fand sich nach wiederholtem Ausschütteln mit 2n NaOH, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers fast das gesamte Ausgangsketon wieder. Die vereinigten NaOH-Auszüge wurden mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und ausgeäthert; nach dem Trocknen des Ätherauszuges mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers blieben wenige mg von I (R = CHO).

UV-Spektrum: λ_{max} (ϵ) in Äthanol 247.5 (8080), 297.5 (4150) und 340 $\text{m}\mu$ (3780); in 0.1 n NaOH 247.5 (11330), 290 (2900) und 360 $\text{m}\mu$ (6230).

1-Brom-2-oxo-1.2.4a.9.10.10a-hexahydro-3.4-benzphenanthren (I, R = Br): Zu 190 mg des Ketons I (R = H) vom Schmp. 107°⁸), in wenig absol. Äther gelöst, gab man 5 Tropfen einer Lösung von 120 mg Brom in ca. 5 ccm Chloroform. Nachdem sich die Reaktionslösung entfärbt hatte, wurde sie auf 0° abgekühlt, dann ließ man unter Rühren den Rest der Bromlösung dazu tropfen. Die Reaktionslösung blieb 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehen, wurde anschließend in Eiswasser gegossen und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde schnell mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben als Rückstand 265 mg (96% d.Th.) des Bromketons, Schmp. 153–154° (aus Methanol).

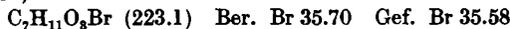


UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ϵ) 260 und 299 $\text{m}\mu$ (11100 bzw. 2635).

IR-Spektrum (fest in KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 5.95 μ (1680 cm^{-1}).

8-Brom-lävulinsäure-äthylester (VIII): 16.0 g Bernsteinsäure-monoäthylester-chlorid wurden unter Rühren bei 0° zu einer ätherischen Diazomethan-Lösung (bereitet aus 40 g Nitrosomethylharnstoff) tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung des Eintropfens wurde einige Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann wurde anschließend in die Lösung bei 0° solange trockener Bromwasserstoff eingeleitet, wie sich noch Stickstoff entwickelte. Die Lösung blieb 1 Stde. stehen, wurde dann schnell mit wenig 2n Na_2CO_3 , dann mit Wasser gut neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach dem Abdampfen des Äthers verblieben als Rückstand 16.0 g (= 73% d.Th.) VIII, die mit geringem Verlust fraktioniert wurden. Die reinste Fraktion siedete unter 9 Torr bei 123–125°; n_D^{19} 1.4609.



IR-Spektrum: ν_{COOR} 5.8–5.85 μ (1710–1725 cm^{-1}).