

keit nimmt in der angegebenen Reihenfolge ab. Als Reaktionsprodukte entstehen Ammoniak, Peroxyd und Kohlendioxyd.

2. Die oxydative Desaminierung wird durch Hydroxylamin, Semicarbazid und Dimedon gehemmt. Besonders stark wirkt Hydroxylamin, das noch bei einer Konzentration von 0,0001-m. den enzymatischen Vorgang fast vollständig blockiert. Natriumazid reduziert anfänglich den Sauerstoffverbrauch, beeinflusst aber nur wenig die Desaminierung.

3. Die Fähigkeit der Oxydation von Polyaminen nimmt mit zunehmendem Alter der Kultur, der sie entnommen wurden, ab.

4. Die Oxydation der angeführten Amine wird durch ein einziges Ferment, das als „Smegma“-Diamin-oxydase bezeichnet wird, katalysiert.

5. Die „Smegma“-Diamin-oxydase stimmt in allen wesentlichen Eigenschaften mit der Diamin-oxydase der Säugerorgane überein. Sie unterscheidet sich aber von derselben durch die Reihenfolge der Abbaugeschwindigkeiten der Substrate und der Hemmungswirkung der Inhibitoren.

6. Im *Mycobacterium smegmatis* findet sich weiterhin eine Katalase, für deren Messung ein einfaches manometrisches Verfahren angegeben wird.

Die Durchführung der Arbeit wurde durch die Unterstützung der *J. R. Geigy A.-G.*, Basel, ermöglicht. Wir sind der Firma zu grossem Dank verpflichtet. Wir danken *Frl. H. Wydler* für ihre wertvolle Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Pathologisch-anatomische Anstalt  
der Universität Basel.

## 171. Über Steroide.

43. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Totalsynthese der racemischen Bisdehydro-doisylnsäuren.

#### Über oestrogene Carbonsäuren IV

von *J. Heer*, *J. R. Billeter* und *K. Miescher*.

(12. IX. 45.)

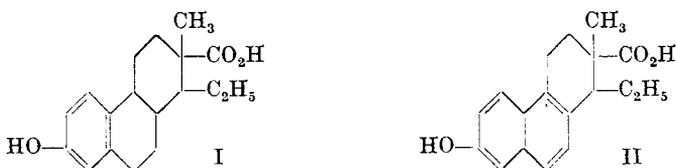
In den beiden letzten Mitteilungen dieser Reihe<sup>2) 3)</sup> berichteten wir über den Abbau von Oestron und Oestradiol, sowie Equilenin und Dihydro-equilenin mit schmelzendem Alkali und zeigten, dass die

<sup>1)</sup> 42. Mitteilung siehe *Helv.* **28**, 1252 (1945).

<sup>2)</sup> *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 156 (1945).

<sup>3)</sup> *J. Heer*, *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 991 (1945).

dabei entstehenden Mono-carbonsäuren die Konstitution von Dialkyl-octahydro- bzw. -tetrahydro-phenanthrol-carbonsäuren besitzen. So erhielten wir aus Oestron und Oestradiol die rechtsdrehende Doisynol-säure der Formel I und aus Equilenin sowie Dihydro-equilenin zwei diastereoisomere optisch aktive Bisdehydro-doisynolsäuren der Formel II.



In der ersten Mitteilung über oestrogene Carbonsäuren hat *K. Miescher*<sup>1)</sup> die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammengefasst und über eine Totalsynthese von zwei racemischen Bisdehydro-doisynolsäuren berichtet. Hier legen wir nun das experimentelle Material vor. Die Synthese geht von der *Cleve*-Säure (III) aus und führt zunächst über das 1-Keto-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (IV) von *Butenandt* und *Schramm*<sup>2)</sup> zum 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (V) von *Bachmann*<sup>3)</sup>.



Den Ketoester V setzten wir mit Äthylmagnesiumbromid um und erhielten in vorzüglicher Ausbeute ein Gemisch der beiden epimeren Carbinole, 1-Äthyl-1-oxy-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäure-methylester vom Smp. 153° (VIIa) und 124—127° (VIIb).

Zu denselben Carbinolen gelangten wir auch, als wir den Ketoester V zuerst mit Natriumacetylenid in flüssigem Ammoniak umsetzten und die erhaltenen isomeren, dreifach ungesättigten Carbinole vom Smp. 135,5° (VIa) und Smp. 125° (VIb), einzeln oder als Gemisch in Alkohol unter Verwendung von Platinkatalysator hydrierten. Nach beiden Verfahren überwog der Gehalt an höherschmelzendem Isomerem VIIa ganz bedeutend.

Die Abspaltung von Wasser aus den Carbinolen VII liess sich entweder mit Jod in Chloroform oder mittels heisser 90-proz. Ameisensäure durchführen, wobei die letztere Methode besonders glatt ver-

<sup>1)</sup> *K. Miescher*, *Helv.* **27**, 1727 (1944).

<sup>2)</sup> *A. Butenandt* und *G. Schramm*, *B.* **68**, 2083 (1935).

<sup>3)</sup> *W. E. Bachmann* und Mitarb., *Am. Soc.* **61**, 974 (1939); **62**, 824 (1940).



lief. Wir gewannen zwei cis-trans-isomere 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester, von denen der eine (VIIIa) etwas unscharf zwischen 134—137°, der andere (VIIIb) dagegen scharf zwischen 118—119° schmolz. Mit Jod in Chloroform oder mittels Ameisensäure liess sich jedes der beiden Isomeren teilweise in das andere Isomere überführen.

Durch Verseifung der ungesättigten Ester VIII mit Hilfe von überschüssigem Kaliumhydroxyd im Bad von 160° erhielten wir die freien ungesättigten 7-Methoxy-carbonsäuren und zwar aus VIIIa eine Carbonsäure IXa vom Smp. 213—215° und aus VIIIb eine Säure IXb vom Smp. 185—186°. Beide Carbonsäuren spalteten beim Schmelzen Kohlendioxyd ab unter Bildung derselben Verbindung vom Smp. 101,5—102,5°, vermutlich eines 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-tetrahydro-phenanthrens (XII), falls die Doppelbindung nicht in den Kern eintrat.

Behandelte man das rohe Gemisch der ungesättigten Säuren IX oder ihrer Ester VIII mit alkoholischem Kaliumhydroxyd im Bombenrohr bei 200°, so wurde die Äthergruppe in 7-Stellung, gegebenenfalls auch die Estergruppe, aufgespalten und man gewann in allen Fällen neben Neutralprodukten überwiegend eine Oxycarbonsäure Xb vom Smp. 215—216°. Die isomere ungesättigte Oxycarbonsäure Xa liess sich noch nicht isolieren. Möglicherweise ist sie viel unbeständiger und zersetzt sich schon in der heissen alkalischen Reaktionslösung: Durch Behandlung der Säure Xb mit Diazomethan gewannen wir ihren Methylester XIb vom Smp. 209—211°; nachfolgende Methylierung mit Dimethylsulfat und Natronlauge führte zum 7-Methoxymethylester VIIIb vom Smp. 118°, womit die Zugehörigkeit der isolierten Oxysäure zur b-Reihe bewiesen war.

Zur Absättigung der Äthylenbindung hydrierten wir die Natriumsalze der beiden ungesättigten Methoxycarbonsäuren (IXa und IXb) in wässrig-alkalischer Lösung unter Verwendung von Nickelkatalysator nach *Rupe*. Wir erhielten dabei ein Gemisch der beiden diastereoisomeren 7-Methyl-bisdehydro-doisylnolsäuren vom Smp. 228—230° (XIII, n) und vom Smp. 204—206° (XIII, iso). Es gelang aber auch die Reduktion so zu leiten, dass so gut wie ausschliesslich die wertvollere „normale“ Säure entstand, indem man in Gegenwart von viel überschüssigem Alkalihydroxyd arbeitete.

Mit Hilfe von Pyridin-hydrochlorid oder alkoholischer Kalilauge im Bombenrohr spalteten wir schliesslich die Methoxysäuren XIII zu den entsprechenden freien Oxycarbonsäuren auf. Lag ein Gemisch vor, so liess es sich auf Grund der verschiedenen Acidität nach den in der letzten Mitteilung dieser Reihe beschriebenen Verfahren<sup>1)</sup> trennen. Auch gewannen wir aus der reinen normalen 7-Methyl-bisdehydro-

<sup>1)</sup> Helv. **28**, 991 (1945).

doisynolsäure (XIII, n) direkt die normale Bisdehydro-doisynolsäure (II, n) vom Smp. 204° und aus der iso-Säure (XIII, iso) die unwirksame iso-Bisdehydro-doisynolsäure (II, iso) vom Smp. 238—240° (sintert ab 234°). Die Säure II, n liess sich auch durch Hydrierung der Oxy-carbonsäure Xb gewinnen.

Zur weiteren Charakterisierung der Bisdehydro-doisynolsäuren stellten wir noch eine Anzahl Derivate her. So erhielten wir durch Veresterung mit Diazomethan die beiden Methylester XIV und hieraus durch Methylierung mit Dimethylsulfat die beiden auch in 7-Stellung methylierten Ester XV. Letztere entstanden auch durch Methylierung der Säuren XIII mit Diazomethan oder durch Hydrierung der ungesättigten Ester VIIIa und VIIIb. Die partielle Verseifung der Ester XV führte zu den reinen Methoxysäuren XIII. Schliesslich gewannen wir aus den Methylestern XIV die beiden 7-Propionate XVI, sowie die 7-Benzoate XVII.

Die Verbindungen mit freiem Hydroxyl in 7-Stellung geben, wie auch Equilenin, mit diazotierter Sulfanilsäure Dunkelrotfärbung. Nur die ungesättigten Verbindungen VIII bis XII sowie die Carbinole VII lösen sich in konz. Schwefelsäure mit blutroter Farbe.

Wegen des Zusammenhanges der racemischen Bisdehydro-doisynolsäuren mit den aus Equilenin bzw. Dihydro-equilenin gewonnenen optisch aktiven Säuren verweisen wir auf die vorangegangene Mitteilung. Auf die sterischen Verhältnisse soll auch in einer folgenden Arbeit noch näher eingegangen werden.

Die racemischen und die optisch aktiven Bisdehydro-doisynolsäuren, wie auch die optisch aktive Bisdehydro-marrianolsäure zeigten in Alkohol innerhalb der Fehlergrenzen völlig übereinstimmende Absorptionsspektren<sup>1)</sup>. In Figur 1 ist dasjenige des Methyl-esters der wirksamen, racemischen 7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure (XV, n) wiedergegeben. Dank dem Naphthalinkernanteil ist das Spektrum in Alkohol in mehrere Banden aufgespalten und gleicht weitgehend demjenigen des Equilenins<sup>2)</sup> und des  $\beta$ -Naphthols<sup>3)</sup>, wie auch aus der Gegenüberstellung der beiden Hauptmaxima für jede der genannten Verbindungen hervorgeht (siehe Tabelle).

Der 7-Methyläther (XIII, n) der normalen Bisdehydro-doisynolsäure zeigt, gleich dem in unserer letzten Mitteilung beschriebenen analogen linksdrehenden Derivat, im Oestrustest an der Ratte dieselbe hohe orale Wirkung wie die entsprechende freie Oxy-säure.

<sup>1)</sup> Die Aufnahme der Absorptionsspektren verdanken wir wiederum der Freundlichkeit von Hrn. Prof. Dr. *Almasy*, Zürich.

<sup>2)</sup> *W. Dirscherl* und *F. Hanusch*, *Z. physiol. Ch.* **233**, 18 (1935).

<sup>3)</sup> *L. Marchlewski* und *A. Moroz*, *Bl.* [4] **35**, 478 (1924).

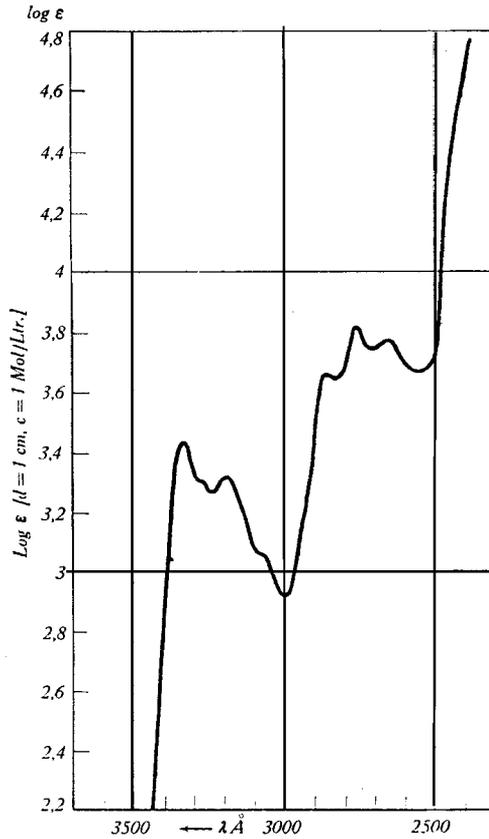


Fig. 1.

Tabelle.

	Hauptmaximum im langwelligen Bereich		Hauptmaximum im kurzwelligen Bereich	
	$\lambda$ (Å)	$\epsilon$ ( $d=1$ cm) ( $c=1$ Mol/lit)	$\lambda$	$\epsilon$
7-Methyl-bisdehydro- doisynsäure-methyl- ester (XV n) . . . . .	3330	2720	2760	6580
Equilenin . . . . .	3420	2700	2800	5500
$\beta$ -Naphthol . . . . .	3300	3000	2750	7000

Sie ist auch bei dem Oxy-ester XIV, n, sowie dem Äther-ester XV, n zu sehen. In öliger Lösung subcutan verabreicht, weisen diese Carbonsäure-ester, ähnlich den Estern des Oestradiols, eine verlängerte Wirkung auf. Noch anhaltender verläuft sie aber beim 7-Propionat und besonders beim 7-Benzoeat des Bisdehydro-doisynsäure-methyl-esters. Auf diese Verhältnisse wird in einer demnächst erscheinenden

Publikation von *E. Tschopp* aus unserem biologischen Laboratorium näher eingegangen<sup>1)</sup>.

In folgenden Arbeiten soll über homologe Dehydro-doisyndol-säuren, sowie über ein neues vereinfachtes Darstellungsverfahren berichtet werden<sup>2)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### 1-Äthyl-1-oxy-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIIa und VIIb).

a) Durch Behandlung des 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters nach *Grignard*.

Eine Lösung von 12 g 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (V) in 50 cm<sup>3</sup> Benzol wurde ziemlich schnell zu einer auf 10° abgekühlten *Grignard*-Lösung von 1,25 g Magnesium (1,25 Mol) in 50 cm<sup>3</sup> Äther und 5 cm<sup>3</sup> Äthylbromid gegeben. Anschliessend erwärmte man noch ½ Stunde zum Sieden. Nach dem Zersetzen mit Eis und Salzsäure dampfte man die gewaschene Äther/Benzol-Lösung ein. Der Rückstand betrug 13,20 g und schmolz zwischen 118—130°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol erhielten wir 8,80 g (67% d. Th.) 1-Äthyl-1-oxy-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in Form schön ausgebildeter Nadeln vom Smp. 153° (VIIa).

4,256 mg Subst. gaben 11,43 mg CO<sub>2</sub> und 2,82 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 73,14	H 7,37%
Gef. „	73,27	„ 7,41%

Aus den Mutterlaugen isolierten wir noch 170 mg des epimeren Carbinols vom Smp. 124—127° (1,3% der Theorie) in kleinen Nadeln (VIIb).

3,578 mg Subst. gaben 9,59 mg CO<sub>2</sub> und 2,40 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 73,14	H 7,37%
Gef. „	73,13	„ 7,50%

Das Mutterlaugenöl (3,5 g) wurde zur Wasserabspaltung mit Ameisensäure erwärmt und anschliessend mit starker alkoholischer Kalilauge verseift. Man gewann auf diese Weise noch 1,2 g ungesättigte Carbonsäure (IX) neben etwas einer unverseifbaren, aber uneinheitlichen krystallisierten Substanz, die möglicherweise durch Einwirkung der *Grignard*-Verbindung auf die Carbomethoxygruppe entstanden war. Die 1,2 g Carbonsäure entsprechen 1,40 g Carbinol, so dass sich die Gesamtausbeute an Carbinol auf etwa 80% der Theorie erhöht.

b) Über die Äthynylverbindung.

1. Darstellung des 1-Äthynyl-1-oxy-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (VIa und VIb).

Eine Aufschwemmung von 12,4 g 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (V) in 75 cm<sup>3</sup> Äther wurde innerhalb 15 Minuten bei -80° in eine aus 1 g Natrium dargestellte Natriumacetylenid-Lösung in 75 cm<sup>3</sup> flüssigem Ammoniak eingetropfet. Man setzte noch 100 cm<sup>3</sup> Äther hinzu, rührte 1 Stunde und zersetzte, nachdem das Ammoniak verdunstet war, mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung. Der aus der gewaschenen und getrockneten ätherischen Lösung erhaltene Rückstand betrug 10,75 g (80% der Theorie) und schmolz, aus wässrigem Alkohol krystallisiert, bei 129° (Sintern bei 123°).

<sup>1)</sup> *E. Tschopp*, Referat anlässlich der Sitzung der Med. Biolog. Ges. in Freiburg vom 1. September 1945.

<sup>2)</sup> Die Verfahren zur Herstellung der Bisdehydro-doisyndol-säuren und ihrer Homologen sind Gegenstand verschiedener Patentanmeldungen.

<sup>3)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

Durch weiteres Umkrystallisieren aus Methanol und Äthanol liess sich dieses Carbinol in die beiden epimeren 1-Äthynyl-1-oxy-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIa) vom Smp. 135,5° und (VIb) vom Smp. 125° trennen; sie bildeten sich im Verhältnis von rund 20:1.

Carbinol vom Smp. 135,5° (VIa).

3,440 mg Subst. gaben 9,31 mg CO<sub>2</sub> und 1,92 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{20}O_4$  Ber. C 74,05 H 6,21%  
 Gef. „ 73,84 „ 6,24%

Carbinol vom Smp. 125° (VIb).

3,620 mg Subst. gaben 9,81 mg CO<sub>2</sub> und 2,03 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{20}O_4$  Ber. C 74,05 H 6,21%  
 Gef. „ 73,95 „ 6,27%

2. Hydrierung der Äthynylverbindung zu VIIa und VIIb.

Wir hydrierten 3,60 g eines Gemisches der beiden epimeren 1-Äthynyl-1-oxy-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIa und VIb) in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol in Gegenwart von 0,2 g vorhydriertem Platin. Innerhalb 45 Minuten wurden 520 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (0°/760 mm) entsprechend 2 Mol aufgenommen. Kurz vor Hydrierungsende krystallisierte das Reaktionsprodukt aus. Man filtrierte die heisse Lösung vom Katalysator ab und löste aus Alkohol um. Der 1-Äthyl-1-oxy-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIIa) schmolz bei 153° (2,9 g). Aus den Mutterlaugen gewannen wir neben weiteren 183 mg dieses Carbinols (im ganzen 85,6%), noch 168 mg des epimeren Carbinols VIIb vom Smp. 124—127° (4,6%).

Carbinol vom Smp. 153° (VIIa).

4,629 mg Subst. gaben 12,40 mg CO<sub>2</sub> und 3,04 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{24}O_4$  Ber. C 73,14 H 7,37%  
 Gef. „ 73,11 „ 7,35%

Carbinol vom Smp. 124—127° (VIIb).

4,169 mg Subst. gaben 11,17 mg CO<sub>2</sub> und 2,71 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{20}H_{24}O_4$  Ber. C 73,14 H 7,37%  
 Gef. „ 73,11 „ 7,28%.

Hydrierte man in der gleichen Weise die reinen epimeren Äthynylcarbinole (VIa) und (VIb), so erhielt man aus dem Äthynylcarbinol vom Smp. 135,5° (VIa) nur das Äthylcarbinol vom Smp. 153° (VIIa) und aus dem Äthynylcarbinol vom Smp. 125° (VIb) nur das Äthylcarbinol vom Smp. 124—127° (Mischprobe 110—112°).

### 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIIIa und VIIIb).

a) Durch Wasserabspaltung mittels Ameisensäure.

Wir vermischten 9,50 g Carbinol VIIa mit 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Ameisensäure und erwärmten kurz auf dem Wasserbad. Dabei trat eine blutrote Färbung auf, die aber schon nach 1—2 Minuten wieder verschwand. Man kühlte ab, wobei das zuerst ölig anfallende Reaktionsprodukt allmählich durchkrystallisierte. Die gesamte Reaktionsmischung nahm man in Benzol auf, wusch mit Wasser und verdünnter Natronlauge und erhielt nach dem Eindampfen 9,15 g Rohprodukt. Löste man aus Alkohol um, so fielen gewöhnlich nebeneinander die beiden stereoisomeren 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester aus. Der höher schmelzende Ester (VIIIa) vom Smp. 134—137° krystallisierte in kleinen halbkugeligen Drusen und der niedriger schmelzende (VIIIb) vom Smp. 118—119° in grossen, prachtvollen Rhomben. Während sich aber letztere Verbindung leicht reinigen liess und scharf schmolz, bereitete es erhebliche Schwierigkeiten den isomeren Ester bis zum konstanten Schmelzpunkt zu reinigen. So

beobachteten wir gewöhnlich Schmelzpunkte zwischen 125—131° und an einigen Präparaten den Smp. 134—137°. Die Analysen ergaben folgende Werte:

Ester vom Smp. 134—137° (VIIIa).

4,172 mg Subst. gaben 11,85 mg CO<sub>2</sub> und 2,71 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 77,39	H 7,14%
	Gef. „ 77,54	„ 7,27%

Ester vom Smp. 118—119° (VIIIb).

C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 77,39	H 7,14%
	Gef. „ 77,52	„ 6,92%

b) Durch Wasserabspaltung mittels Jod in Chloroform.

2,0 g Carbinol vom Smp. 153° wurden in einer Lösung von 100 mg Jod in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform 1 Stunde gekocht. Nach Ausschütteln mit verdünnter Natriumthiosulfat-Lösung dampfte man die bräunliche Lösung ein und erhielt 1,85 g grünliches Öl, welches beim Anreiben mit Äther durchkrystallisierte. Durch Umlösen aus Alkohol erhielt man wie im vorigen Versuch die beiden Ester VIIIa und VIIIb nebeneinander.

c) Versuche zur Umlagerung der beiden isomeren Ester.

1. 270 mg Ester VIIIa vom Smp. 134—137° wurden 12 Stunden in 5 cm<sup>3</sup> 90-proz. Ameisensäure auf 100° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 240 mg dunkles Öl. Dieses löste man in Petroläther, filtrierte durch 2 g Aluminiumoxyd und wusch mit Petroläther nach. Nach dem Eindampfen des farblosen Filtrates erhielt man 200 mg farbloses Öl, aus welchem sich durch wiederholtes Umkrystallisieren und mechanisches Trennen der Krystallisate 80 mg rhombische Krystalle vom Smp. 118° und 90 mg Krystalldrusen vom Smp. 125 bis 130° isolieren liessen.

2. 270 mg Ester VIIIb vom Smp. 118° wurden der gleichen Behandlung und Reinigung wie oben unterzogen. Wir erhielten ebenfalls 200 mg farbloses Öl, aus welchem wir neben 70 mg öligen Produkten 50 mg Ester vom Smp. 125—130° und 80 mg Ester vom Smp. 118° abscheiden konnten.

1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren  
2-carbonsäuren (IXa und IXb).

a) Verseifung des Esters vom Smp. 134—137°.

Im offenen Kölbchen erhitzte man 3,30 g Ester VIIIa in einer Mischung von 16,5 g Kaliumhydroxyd, 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Äthanol im Ölbad von 160°. Nach dem Verdampfen des Alkohols krystallisierte noch in der Wärme das Kaliumsalz der ungesättigten Carbonsäure aus. Wir nahmen in 100 cm<sup>3</sup> Wasser auf, worauf sich nach kurzem Stehen das schwer lösliche Kaliumsalz in glänzenden Plättchen ausschied. Durch Zersetzen mit verdünnter Salzsäure erhielt man daraus 2,51 g 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IXa) vom Smp. (195°) 213—215° unter Zersetzung. Umlösen aus Aceton erhöhte den Schmelzpunkt nicht mehr.

3,958 mg Subst. gaben 11,16 mg CO<sub>2</sub> und 2,41 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. „ 76,93	„ 6,81%

Die Säure krystallisierte aus Aceton in derben Krystallen und zersetzte sich beim Schmelzen unter Decarboxylierung.

b) Verseifung des Esters vom Smp. 118—119°.

700 mg Ester VIIIb wurden in einer Mischung von 3,5 g Kaliumhydroxyd, 1 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 cm<sup>3</sup> Äthanol wie in Versuch a) verseift. Die Aufarbeitung ergab 650 mg Rohsäure. Aus Aceton/Petroläther umgelöst, schmolz die 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IXb) bei (175°) 185—186° unter Zersetzung.

3,128 mg Subst. gaben 8,82 mg CO<sub>2</sub> und 1,85 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. „ 76,95	„ 6,62%

Die Carbonsäure IXb ist etwas leichter löslich in Aceton und Alkohol als ihr höher schmelzendes Isomere. Beide Säuren lösen sich, wie auch ihre Ester, in konzentrierter Schwefelsäure mit dunkelroter Farbe auf.

c) Decarboxylierung der beiden ungesättigten Säuren IXa und IXb.

280 mg Säure IXa vom Smp. 213—215° erhitzte man etwa 5 Minuten im Bad von 220°. Nach dem Aufhören der Gasentwicklung lösten wir das bräunliche Reaktionsprodukt in Benzol/Petroläther 1:1 und filtrierten durch 2 g Aluminiumoxyd. Nach dem Eindampfen des beinahe farblosen Filtrates krystallisierte man den Rückstand aus wenig Methanol um und erhielt vermutlich 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XII) in kleinen Krystalldrusen vom Smp. 101,5—102,5°.

4,056 mg Subst. gaben 12,76 mg CO<sub>2</sub> und 2,93 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{20}O$  Ber. C 85,67 H 7,99%  
 Gef. „ 85,86 „ 8,08%

400 mg Säure IXb vom Smp. 185—186° wurden analog dem obigen Beispiel decarboxyliert. Die Aufarbeitung ergab 320 mg Rohprodukt, welches aus Methanol umgelöst bei 101,5—102,5° schmolz und mit dem aus der höher schmelzenden Carbonsäure erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte.

1-Äthyliden-2-methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (Xb).

a) 11,75 g eines Isomeren-Gemisches der ungesättigten Säuren IXa und IXb vom Smp. 158—173° wurden im Eisenrohr in einer Mischung von 50 g Kaliumhydroxyd und 120 cm<sup>3</sup> Methanol 5 Stunden auf 200° erhitzt. Nach dem Lösen des dunkeln Reaktionsgutes in Wasser säuerte man mit Salzsäure an und nahm in Äther auf. Hierauf schüttelte man die ätherische Lösung erschöpfend mit verdünnter Sodalösung aus. Nach dem Eindampfen des Äthers blieben 1,10 g (10%) neutrales Öl zurück, während durch Ansäuern der Sodalösung 9,90 g krystallisierte Carbonsäure vom Smp. (190°) 205—207° (Zersetzung) erhalten wurden. Wiederholtes Umlösen aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt der 1-Äthyliden-2-methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (Xb) auf 215 bis 216°. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 140°/0,2 mm getrocknet.

4,662 mg Subst. gaben 13,07 mg CO<sub>2</sub> und 2,64 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{18}O_3$  Ber. C 76,57 H 6,43%  
 Gef. „ 76,49 „ 6,48%

Zum gleichen Resultat kamen wir, als wir das rohe Gemisch der ungesättigten Ester VIIIa und VIIIb bei 200° mit alkoholischer Kalilauge verseiften.

Die Umsetzung von 1,30 g Oxycarbonsäure Xb mit ätherischer Diazomethanolösung führte zum 1-Äthyliden-2-methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuremethylester (XIb), welcher aus verdünntem Methanol in kleinen Plättchen krystallisierte und bei 209—211° schmolz.

4,261 mg Subst. gaben 11,99 mg CO<sub>2</sub> und 2,61 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{20}O_3$  Ber. C 77,00 H 6,80%  
 Gef. „ 76,81 „ 6,85%

140 mg dieses Esters löste man in überschüssiger Natronlauge und behandelte mit Dimethylsulfat. Nach kurzer Zeit schieden sich 120 mg Öl ab, welches aus Methanol umgelöst bei 118—119° schmolz und keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem Ester VIIIb zeigte.

Darstellung der normalen Bisdehydro-doisylnsäure (II, n).

1. Hydrierung der ungesättigten Säure IXa vom Smp. 213—215°.

600 mg Säure IXa schüttelte man bei 50° in einer Lösung von 25 cm<sup>3</sup> Wasser und 800 mg Natriumhydroxyd mit 500 mg Nickelkatalysator nach *Rupe* 6 Stunden unter Wasserstoff. Dabei wurden 46,1 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (0°/760 mm) entsprechend 1 Mol aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab 600 mg rohe 7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. (180°) 210—222°. Zur Aufspaltung der Methoxylgruppe erhitzen wir das Rohprodukt 3 Stunden mit 2,4 g Pyridin-hydrochlorid im Bad von 180°. Nach dem Erkalten

nahm man in verdünnter Salzsäure und Äther auf und erhielt nach Abdestillieren des Äthers 550 mg Bisdehydro-doisylnsäure. Zur Abtrennung allfällig vorhandener Iso-bisdehydro-doisylnsäure lösten wir die Rohsäure in 4 cm<sup>3</sup> 16-proz. Sodalösung und 80 cm<sup>3</sup> Wasser, entfernten neutrale Verunreinigungen (40 mg) mit Äther und behandelten die sodaalkalische Lösung mit Kohlendioxyd. Dabei wurden aber nur Spuren eines Harzes abgeschieden. Man filtrierte, säuerte an und erhielt 480 mg (84% der Theorie) Bisdehydro-doisylnsäure (II,n), welche aus verdünntem Methanol umgelöst bei 204° ohne Zersetzung schmolz. Spuren von Feuchtigkeit oder Lösungsmittel erniedrigen den Schmelzpunkt bis auf 150°. Zur Analyse trocknete man 6 Stunden im Hochvakuum bei 150°.

3,619 mg Subst. gaben 10,08 mg CO<sub>2</sub> und 2,27 mg H<sub>2</sub>O

$C_{18}H_{20}O_3$  Ber. C 76,03 H 7,09%  
Gef. „ 75,98 „ 7,02%

Die normale Bisdehydro-doisylnsäure krystallisiert aus verdünntem Methanol in kleinen Plättchen, die sich an Licht und Luft etwas bräunlich färben. Besonders empfindlich gegenüber der Einwirkung von Licht und Sauerstoff sind Lösungen der Alkalisalze. Mit diazotierter Sulfanilsäure gibt das Natriumsalz eine schöne rote Färbung, während sich die Säure selbst in konzentrierter Schwefelsäure mit gelblicher Farbe auflöst.

2. Hydrierung der ungesättigten Säure IXb vom Smp. 185—186°.

500 mg Säure IXb nahmen wir in einer Lösung von 1,32 g Natriumhydroxyd in 50 cm<sup>3</sup> Wasser auf und hydrierten bei 50° in Gegenwart von 500 mg Nickelkatalysator, wobei die Wasserstoffaufnahme, wie im ersten Versuch, genau 1 Mol betrug. Die Aufarbeitung ergab 490 mg Krystallinat vom Smp. (200°) 215—224°. Nach dem Erhitzen mit 2 g Pyridin-hydrochlorid bei 180° gewannen wir 430 mg rohe Bisdehydro-doisylnsäure, deren Natriumsalz, wie oben beschrieben, in soda-alkalischer Lösung der Behandlung mit Kohlendioxyd unterworfen wurde. Auch hier wurden nur sehr wenig Verunreinigungen abgeschieden. Aus dem Filtrat erhielten wir nach dem Ansäuern mit Salzsäure 400 mg (84% der Theorie) normale Bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 194—198°. Umlösen aus verdünntem Methanol erhöhte den Smp. auf 204°.

3. Hydrierung der ungesättigten Oxycarbonsäure vom Smp. 215—216° (Xb).

Wir lösten 2,50 g Oxysäure Xb in einer Lösung von 3,6 g Natriumhydroxyd und 100 cm<sup>3</sup> Wasser und schüttelten in Gegenwart von 3 g Nickelkatalysator unter Wasserstoff. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff war die Hydrierung beendet. Die erhaltenen 2,45 g roher Bisdehydro-doisylnsäure ergaben bei der Behandlung mit Kohlendioxyd wieder nur Spuren einer Ausfällung. Aus dem Filtrat wurden 2,15 g normale Bisdehydro-doisylnsäure (86% der Theorie) gefällt. Sie schmolz zwischen 196—202° und war demnach schon weitgehend rein.

#### n-Bisdehydro-doisylnsäure-methylester (XIV, n).

460 mg n-Bisdehydro-doisylnsäure wurden mittels ätherischer Diazomethanolösung verestert. Aus wässrigem Methanol krystallisierte der Methylester der Bisdehydro-doisylnsäure in glänzenden Plättchen vom Smp. 84—86° aus. Erst nach längerer Trocknung im Hochvakuum, wobei die Temperatur allmählich von 80° auf 100° gesteigert wurde, erhöhte sich der Smp. auf 117°.

3,620 mg Subst. gaben 10,15 mg CO<sub>2</sub> und 2,34 mg H<sub>2</sub>O

$C_{19}H_{22}O_3$  Ber. C 76,48 H 7,43%  
Gef. „ 76,50 „ 7,43%

#### n-7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (XV, n).

200 mg Methylester XIV,n methylierte man in 10 cm<sup>3</sup> 2-n.Natronlauge mittels überschüssigem Dimethylsulfat. Das Rohprodukt aus verdünntem Methanol umgelöst, krystallisierte in derben Krystallen vom Smp. 76—78° und stellte den n-7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester dar.

3,786 mg Subst. gaben 10,67 mg CO<sub>2</sub> und 2,58 mg H<sub>2</sub>O

$C_{20}H_{24}O_3$  Ber. C 76,89 H 7,74%  
Gef. „ 76,91 „ 7,62%

Den gleichen Ester erhielten wir auch, wenn wir die n-7-Methyl-bisdehydro-doisyndol-säure (XIII, n) mit Diazomethan behandelten. Er entstand auch durch Hydrierung des rohen Äther-Esters VIII in Gegenwart von Platinoxid in Alkohol, neben wenig der isomeren Verbindung (XV, iso).

n-7-Methyl-bisdehydro-doisyndol-säure (XIII, n).

500 mg Äther-Ester XV, n wurden mit 2 g Kaliumhydroxyd, 1 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 cm<sup>3</sup> Äthanol bis zum Verdampfen des Alkohols im Bad von 160° erhitzt. Hierauf nahm man die erkaltete Mischung in Wasser auf und fällte mit Salzsäure 450 mg n-7-Methyl-bisdehydro-doisyndol-säure. Aus verdünntem Aceton umgelöst, schmolz sie bei 228—230°. Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

4,740 mg Subst. gaben 13,28 mg CO<sub>2</sub> und 3,07 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,48 H 7,43%

Gef. „ 76,45 „ 7,25%

Durch Behandlung mit Pyridin-hydrochlorid bei 180° oder mit Kaliumhydroxyd bei 200° geht XIII, n wieder in die normale Bisdehydro-doisyndol-säure (II, n) über.

Propionat des n-Bisdehydro-doisyndol-säure-methylesters (XVI, n).

1,5 g n-Bisdehydro-doisyndol-säure-methylester liess man 4 Stunden in einer Mischung von 2,60 g Propionsäure-anhydrid und 10 cm<sup>3</sup> Pyridin bei Zimmertemperatur stehen. Man versetzte mit Wasser, nahm in Äther auf, wusch mit verdünnter Sodalösung, Salzsäure und Wasser und erhielt nach dem Abdestillieren des Äthers 1,65 g Rohester. Aus Methanol umgelöst krystallisierte das Propionat des n-Bisdehydro-doisyndol-säure-methylesters in seidenglänzenden Plättchen aus und schmolz zwischen 89—90°.

4,506 mg Subst. gaben 12,31 mg CO<sub>2</sub> und 2,92 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,55 H 7,39%

Gef. „ 74,54 „ 7,25%

Benzoat des n-Bisdehydro-doisyndol-säure-methylesters (XVII, n).

1,2 g n-Bisdehydro-doisyndol-säure-methylester wurden nach *Schotten-Baumann* benzoiliert. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Benzoat des n-Bisdehydro-doisyndol-säure-methylesters schmolz, aus Methanol umgelöst, bei 130—132°.

3,560 mg Subst. gaben 10,13 mg CO<sub>2</sub> und 2,09 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,59 H 6,51%

Gef. „ 77,66 „ 6,57%

Darstellung der iso-Bisdehydro-doisyndol-säure (II, iso).

In Gegenwart von 2,40 g Nickelkatalysator hydrierte man 1,20 g eines Isomeren-gemisches der ungesättigten 7-Methoxysäuren IXa und IXb in einer Lösung von 880 mg Natriumcarbonat in 60 cm<sup>3</sup> Wasser. Nach Ablauf von 44 Stunden waren 95 cm<sup>3</sup> Wasserstoff (0°/760 mm) entsprechend 1 Mol aufgenommen. Man filtrierte vom Nickel ab und gewann nach dem Ansäuern des Filtrates 1,17 g hydrierte Säure. Diese wurde mit Hilfe von 6 g Pyridin-hydrochlorid bei 180° gespalten, worauf man das Gemisch der isomeren Bisdehydro-doisyndol-säuren in einer Lösung von 4 cm<sup>3</sup> 16-proz. Sodalösung und 130 cm<sup>3</sup> Wasser mit Kohlendioxid behandelte. Nach kurzer Zeit schieden sich unter starkem Aufschäumen 640 mg rohe iso-Bisdehydro-doisyndol-säure vom Smp. 225—235° aus. Aus dem Filtrat fielen auf Zusatz von Mineralsäure 440 mg normale Bisdehydro-doisyndol-säure vom Smp. 185—190° an.

Mehrmals aus Methanol umgelöst erhielt man die reine iso-Bisdehydro-doisyndol-säure (II, iso) in kleinen, rein weissen Plättchen, die zwischen 238—240° (sintern ab 234°) schmolzen.

4,138 mg Subst. gaben 11,54 mg CO<sub>2</sub> und 2,54 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,03 H 7,09%

Gef. „ 76,10 „ 6,88%

Die iso-Bisdehydro-doisylnsäure ist schwerer löslich in Alkohol und Äther als die normale Säure, auch ist sie gegen Licht und Sauerstoff beständiger. Gegenüber diazotierter Sulfanilsäure und konzentrierter Schwefelsäure verhalten sich beide Säuren gleich.

iso-Bisdehydro-doisylnsäure-methylester (XIV, iso).

2,0 g Isosäure (II, iso) wurden in 30 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Rohprodukt krystallisierte man aus verdünntem Methanol um und gewann den Methylester der iso-Bisdehydro-doisylnsäure in derben Polyedern vom Smp. 200—201°.

3,539 mg Subst. gaben 9,93 mg CO<sub>2</sub> und 2,35 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,48 H 7,43%

Gef. ,, 76,56 ,, 7,43%

iso-7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (XV, iso).

500 mg Ester (XIV, iso) löste man in 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und behandelte mit überschüssigem Dimethylsulfat. Der entstandene iso-7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester krystallisierte aus Methanol in schönen Rhomboedern vom Smp. 117—118,5°.

4,280 mg Subst. gaben 12,04 mg CO<sub>2</sub> und 3,01 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,89 H 7,74%

Gef. ,, 76,78 ,, 7,87%

Den gleichen Ester gewannen wir durch Veresterung der iso-7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure mittels Diazomethan oder in geringer Menge durch Hydrierung von VIII neben XV, n.

iso-7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure (XIII, iso).

1 g Äther-Ester (XV, iso) wurde analog dem normalen Ester verseift. Aus verdünntem Alkohol oder Aceton umgelöst, krystallisierte die iso-7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure in derben Nadeln vom Smp. 204—206°.

4,150 mg Subst. gaben 11,61 mg CO<sub>2</sub> und 2,72 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 76,48 H 7,43%

Gef. ,, 76,37 ,, 7,33%

Behandlung mit Pyridin-hydrochlorid oder schmelzendem Kaliumhydroxyd führt zur freien iso-Bisdehydro-doisylnsäure (II, iso) zurück.

Propionat des iso-Bisdehydro-doisylnsäure-methylesters (XVI, iso).

Eine Mischung von 400 mg iso-Bisdehydro-doisylnsäure-methylester (XIV, iso) in 600 mg Propionsäure-anhydrid und 5 cm<sup>3</sup> Pyridin liess man 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach der Aufarbeitung erhielten wir in guter Ausbeute das 7-Propionat des iso-Bisdehydro-doisylnsäure-methylesters, welches aus Alkohol umkrystallisiert, bei 102—103° schmolz.

4,408 mg Subst. gaben 12,04 mg CO<sub>2</sub> und 2,92 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,55 H 7,39%

Gef. ,, 74,52 ,, 7,41%

Benzoat des iso-Bisdehydro-doisylnsäure-methylesters (XVII, iso).

300 mg Ester (XIV, iso) wurden nach *Schotten-Baumann* benzoiliert. Das Rohprodukt (400 mg) löste man einige Male aus Alkohol um, worauf man das Benzoat des iso-Bisdehydro-doisylnsäure-methylesters in kleinen Nadeln vom Smp. 136—138° erhielt.

3,699 mg Subst. gaben 10,54 mg CO<sub>2</sub> und 2,18 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 77,59 H 6,51%

Gef. ,, 77,76 ,, 6,59%

Die Analysen wurden in unserem Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel  
Pharmazeutische Abteilung.