

Hochvakuum bei 140—150° und krystallisierten das Sublimat mehrmals aus Methanol und aus Aceton um. Wir erhielten derart 560 mg allo-Pregnan-20-on (XVI), was einer Ausbeute von 44,4% der Theorie entspricht. Das reine Methylketon schmolz bei 136 bis 139° und sein Semicarbazon bei 260° u. Z.

3,239 mg Subst. gaben 9,88 mg CO₂ und 3,19 mg H₂O

| | | | | |
|-----------------------------------|--------|-------|---|--------|
| C ₂₁ H ₃₄ O | Ber. C | 83,38 | H | 11,32% |
| | Gef. „ | 83,26 | „ | 11,03% |

$[\alpha]_D^{26} = +102^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,926 in Chloroform)

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

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

194. Über Steroide.

45. Mitteilung¹⁾.

Darstellung homologer Bisdehydro-doisyndolsäuren. Über oestrogene Carbonsäuren V

von **J. Heer** und **K. Miescher**.

(19. X. 45.)

In unserer letzten Mitteilung²⁾ berichteten wir über eine Total-synthese der beiden diastereoisomeren Bisdehydro-doisyndolsäuren der Formel (VI 4), in welcher R₁ = C₂H₅ und R₂ = CH₃ bedeuten, wobei wir annehmen, dass bei der „normalen“ Säure der Substituent R₁ zur Carboxylgruppe in trans- und bei der „iso“-Säure in cis-Stellung steht³⁾.

Die überraschende Tatsache der ausserordentlich hohen Wirksamkeit der normalen Bisdehydro-doisyndolsäure veranlasste uns, am Beispiel der Homologen die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirksamkeit unter Variierung der Substituenten R₁ und R₂ etwas eingehender zu untersuchen. In Tabelle 1 haben wir die beiden racemischen Bisdehydro-doisyndolsäuren und ihre neuen Homologen und deren Derivate unter Angabe der Schmelzpunkte zusammengefasst.

Nur erwähnt sei, dass sich alle Verbindungen mit freiem Hydroxyl in 7-Stellung gleich dem Equilenin mit diazotierter Sulfanilsäure dunkelrot färben. Dagegen lösen sich nur die Carbinole (II), sowie die ungesättigten Verbindungen (III) und (IV) in konz. Schwefelsäure mit blutroter Farbe.

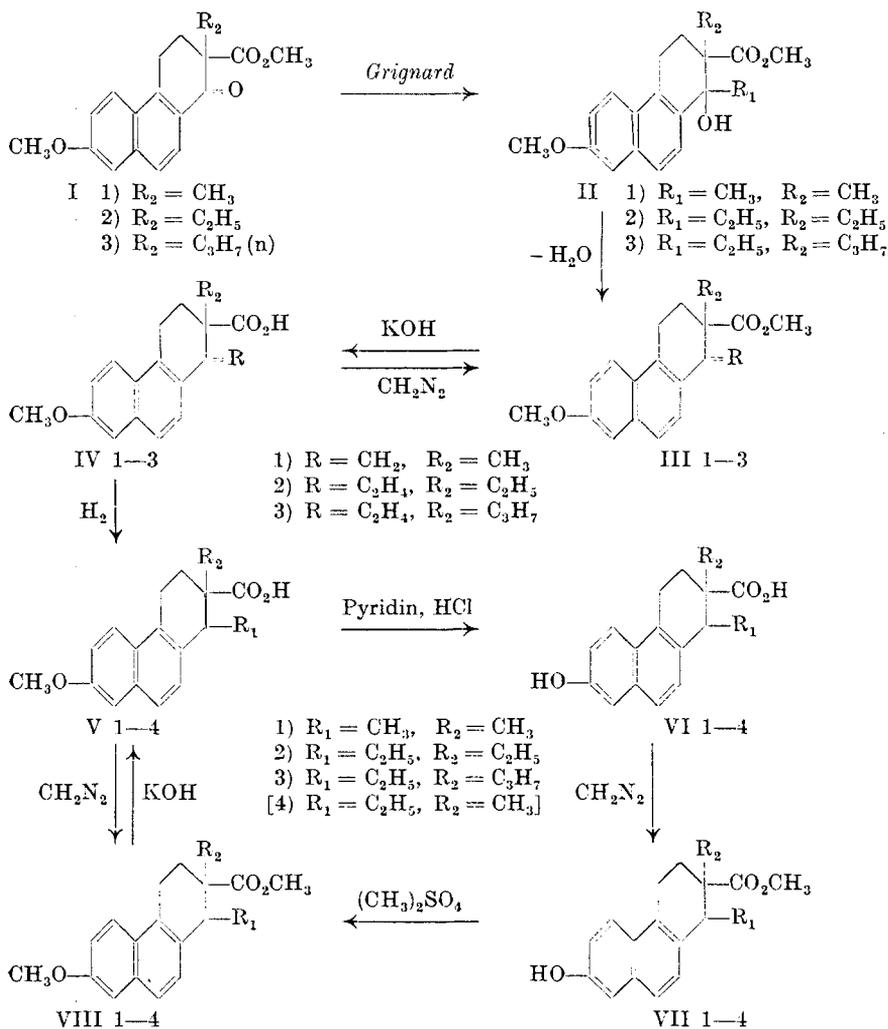
¹⁾ 44. Mitt. siehe *Helv.* **28**, 1497 (1945).

²⁾ *J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv.* **28**, 1342 (1945).

³⁾ In der Reihe der Strukturformeln wurde aus Raumersparnis von der jeweiligen Wiedergabe der Isomeren abgesehen.

Tabelle 1.

| Homologe Bisdehydro- doisynolsäuren | | Oxysäure | Oxysäure-methylester | Methoxysäure | Methoxysäure- methylester |
|---|-------------------------------|--|---|---|--|
| R ₁ | R ₂ | | | | |
| CH ₃ | CH ₃ | VI 1 { n 249—250 ^o iso 244—245 ^o | VII 1 { 154,5—155,5 ^o 161—162 ^o | V 1 { 228 ^o 183—185 ^o | VIII 1 { 104—105 ^o 71—72 ^o |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | VI 2 { n 191—193 ^o iso 264—266 ^o | VII 2 { ölig 196—198 ^o | V 2 { 183—185 ^o 196—198 ^o | VIII 2 { 69—70 ^o 98—99 ^o |
| C ₂ H ₅ | C ₃ H ₇ | VI 3 { n 192—194 ^o iso 250—252 ^o | VII 3 { 148—149 ^o 155,5—156,5 ^o | V 3 { 206—207 ^o 156—157 ^o | VIII 3 { 111—112 ^o 134,5—135,5 ^o |
| C ₂ H ₅ | CH ₃ | VI 4 { n 204 ^o iso 238—240 ^o | VII 4 { 117 ^o 200—201 ^o | V 4 { 228—230 ^o 204—206 ^o | VIII 4 { 76—78 ^o 117—118,5 ^o |
| H | H | XI 1 203—205 ^o | — | X 1 201—203 ^o | IX 1 105—106 ^o |
| H | CH ₃ | XI 2 222—223 ^o | — | X 2 220—221 ^o | IX 2 107 ^o |



1. 1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 1, n und iso).

Wir setzten den 1-Keto-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester¹⁾ (I 1) mit Methylmagnesiumbromid um und erhielten in guter Ausbeute als einheitliches Hauptprodukt das 1,2-Dimethyl-carbinol (II 1). Die Wasserabspaltung mittels Ameisensäure führte zu einem ebenfalls einheitlichen 1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester vom Smp. 96° (III 1). Wir verseiften den Ester

¹⁾ Die Ketoester I 1, I 2 und I 3 wurden zuerst von W. E. Bachmann und Mitarb., Am. Soc. **62**, 828 (1940); **63**, 595; 2592 (1941) hergestellt.

und hydrierten das Natriumsalz in stark alkalischer Lösung in Gegenwart von Nickelkatalysator und gewannen fast quantitativ die „normale“ 1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 1, n). Sie bildete ein schwer lösliches Natriumsalz. Führte man die Hydrierung in schwach sodaalkalischer Lösung durch, so entstand neben überwiegend normaler Säure auch die iso-Säure. Letztere konnten wir auf Grund der grösseren Löslichkeit ihres Natriumsalzes vom „normalen“ Natriumsalz abtrennen. Die beiden Methoxysäuren (V) spalteten wir mit Hilfe von Pyridinhydrochlorid bei 180° zu den freien Oxycarbonsäuren (VI, 1, n und iso).

Zum Unterschied von den höheren Homologen lag der Schmelzpunkt der normalen 1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure etwas über demjenigen der iso-Säure. Auch zeigten die beiden dimethylierten Säuren in bezug auf ihre Löslichkeit in Alkohol oder Aceton geringere Unterschiede als die anderen Homologen.

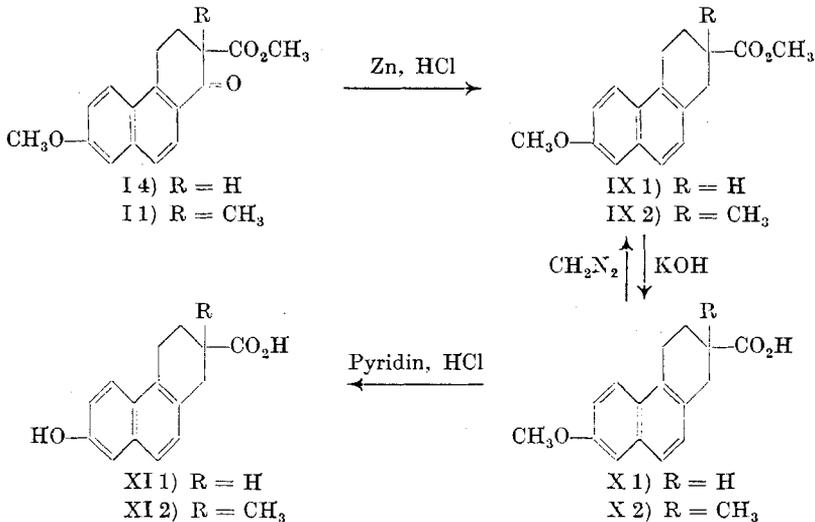
Die freien Oxycarbonsäuren führten wir mit ätherischem Diazomethan in ihre Ester (VII 1) und letztere durch Einwirkung von Dimethylsulfat in Natronlauge in ihre Äther-Ester (VIII 1) über. Zu den gleichen Äther-Estern gelangten wir auch durch Behandlung der Methoxysäuren (V 1) mit ätherischem Diazomethan.

2. 1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 2, n und iso).

2-Äthyl-keto-ester (I 2) wurde mit Äthylmagnesiumbromid in Äther-Benzol-Lösung umgesetzt. Auch hier erhielten wir im wesentlichen nur die eine Form (II 2) des 1-Oxy-1,2-diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters vom Smp. 131—132°. Erwärmte man das Carbinol nur kurze Zeit in Ameisensäure, so bildete sich unter Wasserabspaltung ein Gemisch zweier stereoisomerer Äthyliden-Verbindungen, aus welchen nach Umlösen aus Methanol ohne Schwierigkeit die eine Form (III 2) vom Smp. 149,5—150,5° krystallisierte. Erst längeres Erhitzen des Mutterlaugeproduktes in Ameisensäure lagerte auch dieses fast quantitativ in die gleiche krystallisierte Form um. Der weitere Synthesegang erfolgte ähnlich demjenigen des oben beschriebenen 1,2-Dimethyl-Homologen, nur mit dem Unterschied, dass die diastereoisomeren hydrierten Oxycarbonsäuren (VI 1, n und iso) vorteilhafter gemäss dem in unserer letzten Mitteilung beschriebenen Kohlendioxydverfahren getrennt wurden. Nach den üblichen Methoden stellten wir die Ester (VII 2, n und iso), die Äther-Ester (VIII 2, n und iso) und aus letzteren durch alkalische Verseifung die entsprechenden 1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (V 2, n und iso) dar.

3. 1-Äthyl-2-n-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 3, n und iso).

Die Behandlung des 2-n-Propyl-keto-Esters (I 3) mit Äthylmagnesiumbromid lieferte den 1-Oxy-1-äthyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 3) vom Smp. 127—128°. Aus dem durch Wasserabspaltung entstandenen Gemisch der Äthyliden-Verbindungen (III 3, a und b) liess sich durch Umkrystallisation der höher schmelzende Ester (III 3, b) vom Smp. 111—112° isolieren. Er entspricht der ungesättigten Säure (IV 3, b) vom Smp. 185°. Aus dem Mutterlaugenprodukt konnte der niedriger schmelzende Ester (III 3, a) vom Smp. 74—75° erst nach Verseifung und Wiederveresterung der freien Carbonsäure (IV 3, a) vom Smp. 201—203° rein gewonnen werden. Die Säure (IV 3, a) bildete ein leichter lösliches Natriumsalz als die stereoisomere (IV 3, b), was eine Trennung der beiden Isomeren beträchtlich erleichterte. Die Hydrierung der ungesättigten Methoxysäure (IV 3, b) führte zu einem Gemisch der beiden diastereoisomeren 1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (V 3). Sie liessen sich durch Umkrystallisation nicht leicht trennen. Wir spalteten deshalb die Methoxygruppe auf und trennten die Oxycarbonsäuren (VI 3, n und iso) nach der Kohlendioxyd-Methode. Ätherisches Diazomethan verwandelte die beiden Säuren in ihre entsprechenden Ester (VII 3, n und iso), aus welchen durch Methylierung ihre Äther-Ester (VIII 3, n und iso) gewonnen werden konnten.



Schliesslich verseiften wir die letzteren mit starker alkoholischer Kalilauge bei 160° und erhielten die beiden 1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (V 3, n und iso).

iso). Die Aufspaltung der reinen Methoxysäuren führte zu den entsprechenden Oxycarbonsäuren (VI 3, n und iso) zurück.

4. 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure
(XI 1).

Wir reduzierten den Keto-carbonsäure-ester (I 4) nach *Clemmensen* unter Verwendung von amalgamiertem Zink in siedendem Toluol und Salzsäure und erhielten als Hauptprodukt eine Carbonsäure neben einem unverseiften Anteil. Nach Veresterung der Carbonsäure mit Diazomethan und chromatographischer Reinigung konnten wir den 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuremethylester (IX 1) isolieren. Die alkalische Verseifung führte zur Methoxysäure (X 1) und Abspaltung mittels Pyridinhydrochlorid zur 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 1).

5. 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

Die Reduktion nach *Clemmensen* des 2-Methyl-keto-carbonsäure-esters (I 1) erfolgte ohne Verharzung. Nach Behandlung der entstandenen Carbonsäure mit Diazomethan isolierten wir in vorzüglicher Ausbeute den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäuremethylester (IX 2). Hierauf verseiften wir den Ester zur 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (X 2) und gelangten schliesslich nach Aufspaltung der Methoxygruppe zur freien 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

6. Die physiologische Wirksamkeit der homologen Bisdehydro-doisylnsäuren.

Die Wirkung der homologen Bisdehydro-doisylnsäuren wurde von *E. Tschopp* in unseren biologischen Laboratorien im Oestrustest an der Ratte nach einmaliger subcutaner oder oraler Applikation bestimmt¹⁾. Die Werte sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die Säuren der „iso“-Reihe zeigen nur geringe bis keine Wirkung. Einzig das 1,2-Dimethyl-Derivat, das in Form seines besonders sorgfältig gereinigten Methylesters geprüft wurde, erreicht einen Schwellenwert von 70 gamma. Nach *Bachmann*²⁾ beeinflusst in der Reihe der Homologen des „iso“-Equilenins lediglich das 13-Propyl-Derivat den Oestrus in geringfügiger Weise.

Was die „normalen“ Säuren anbetrifft, so ergibt sich wiederum die bemerkenswerte Tatsache, dass ihre Wirkung durch-

¹⁾ *E. Tschopp* referierte darüber im Schosse der Medizin. Biolog. Ges. am 1. September 1945 anlässlich der Jahresversammlung der Schweiz. Naturforsch. Ges. Die Arbeit wird an anderem Orte publiziert.

²⁾ *W. E. Bachmann*, Am. Soc. **62**, 828 (1940).

wegs von der Applikationsweise unabhängig ist. Die 1,2-dimethylierte Säure steht der früher beschriebenen racemischen Bisdehydro-doisylnsäure (VI 4) am nächsten, die Wirksamkeit nimmt dagegen bei der 1,2-diäthylierten Säure ab, erreicht aber bei der 1-Äthyl-2-propyl-Verbindung nahezu wieder den Ausgangswert. Interessanterweise verhalten sich die von *Bachmann*¹⁾ untersuchten racemischen Homologen des Equilenins bei subcutaner Applikation ganz ähnlich (siehe Tab. 3). Hier erweist sich das propylierte Derivat sogar am günstigsten.

Wiederum imponiert die sehr viel grössere absolute Wirksamkeit der Carbonsäuren gegenüber den entsprechenden Ketonen der Equileninreihe. Sie beträgt bei subcutaner Applikation das 100- bis 600fache.

Fehlen die Alkylgruppen in 1- und 2-Stellung oder nur in 1-Stellung, so wird der Oestrus kaum mehr beeinflusst. Die hohe Wirkung scheint also an die Anwesenheit beider cis-ständiger Alkylgruppen gebunden.

Tabelle 2.
Racemische homologe Bisdehydro-doisylnsäuren.

| Formel | R ₁ | R ₂ | Oestrus-Schwellenwert an der Ratte in γ | | |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|--|--------------------|---------------------|
| | | | iso subcutan stomachal | normal subcutan | normal stomachal |
| VI 1 | CH ₃ | CH ₃ | 70 γ *) | 0,1—0,2 | 0,1—0,2 |
| VI 2 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | mit 1000 γ unwirksam | 0,3—0,5 | 0,3—0,5 |
| VI 3 | C ₂ H ₅ | C ₃ H ₇ | — | 0,2 | 0,2 |
| VI 4 | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 300—500 | 0,1—0,15 | 0,1—0,15 |
| XI 1 | H | H | mit 200 γ nur kurzer Oestrus | | |
| XI 2 | H | CH ₃ | mit 100 γ noch unwirksam | | |

*) Methylester

Tabelle 3.
Racemische Homologe des Equilenins.

| Alkylgruppe in 13-Stellung | Oestrus-Schwellenwert an der Ratte*) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| | α -Form (iso) | β -Form (normal) |
| Methyl | unwirksam bei 500 γ | 60 γ |
| Äthyl | unwirksam bei 100 γ | 100 γ |
| n-Propyl . . . | 250 γ | 25 γ |
| n-Butyl . . . | —**) | unwirksam mit 1000 γ |

*) Nach *Bachmann* **) Konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

¹⁾ *W. E. Bachmann, Am. Soc. 63, 2592 (1941).*

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Darstellung der 1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 1, n und iso).

1-Oxy-1,2-dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 1).

Zu einer *Grignard*-Lösung von 1,25 g Magnesium in 50 cm³ Äther und Methylbromid gaben wir 12 g Keto-ester (I 1) in 50 cm³ Benzol. Dabei fiel ein voluminöser Niederschlag aus. Wir erwärmten noch eine halbe Stunde im Bad von 50° und zersetzten nach Abkühlen mit Eis-Salzsäure. Hierauf nahmen wir in Äther auf, wuschen mit Wasser und erhielten nach dem Eindampfen der ätherischen Lösung 12,65 g öliges Reaktionsprodukt. Aus Methanol umgelöst krystallisierte der 1-Oxy-1,2-dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in schönen Nadeln vom Smp. 135—136°.

4,555 mg Subst. gaben 12,14 mg CO₂ und 2,89 mg H₂O
 $C_{19}H_{22}O_4$ Ber. C 72,59 H 7,05%
 Gef. „ 72,72 „ 7,10%

Ein isomeres Carbinol wurde nicht isoliert.

1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (III 1).

Wir erwärmten 5,2 g Carbinol (II 1) in 10 cm³ 90-proz. Ameisensäure auf dem Wasserbad. Die Reaktionslösung färbte sich zuerst rot, um aber nach wenigen Minuten wieder farblos zu werden. Wir versetzten mit Wasser, nahmen in Äther auf und entfernten die Ameisensäure mittels verdünnter Sodalösung. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 4,97 g Krystallinat vom Smp. 90—95° zurück. Umlösen aus Methanol erhöhte den Schmelzpunkt des 1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters auf 96°.

3,602 mg Subst. gaben 10,18 mg CO₂ und 2,17 mg H₂O
 $C_{19}H_{20}O_3$ Ber. C 77,60 H 6,80%
 Gef. „ 77,11 „ 6,74%

1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 1).

4,95 g des ungesättigten Esters (III 1) wurden in einer Mischung von 20 g Kaliumhydroxyd, 10 cm³ Äthanol und 2 cm³ Wasser im Bad von 160° verseift. Dann verdünnte man mit Wasser und fällte die 1-Methyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure aus. Aus Aceton umgelöst, schmolzen die kleinen Nadeln bei 189° unter Zersetzung.

4,180 mg Subst. gaben 11,73 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O
 $C_{18}H_{18}O_3$ Ber. C 76,57 H 6,43%
 Gef. „ 76,58 „ 6,50%

n-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 1, n).

3,0 g der ungesättigten Säure (IV 1) schüttelten wir bei 50° in einer Mischung von 8,0 g Natriumhydroxyd, 250 cm³ Wasser und 3,0 g Nickel nach *Rupe* eine Stunde unter Wasserstoff. Dabei wurden 1,1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das während der Hydrierung ausgefallene schwer lösliche Natriumsalz brachten wir durch Erwärmen in Lösung und filtrierten vom Nickel ab. Hierauf fällten wir die rohe n-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (2,99 g) mit Salzsäure aus. Aus verdünntem Methanol krystallisierte sie in farblosen Plättchen vom Smp. (221°) 228°.

4,345 mg Subst. gaben 12,13 mg CO₂ und 2,77 mg H₂O
 $C_{18}H_{20}O_3$ Ber. C 76,03 H 7,09%
 Gef. „ 76,17 „ 7,13%

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

n-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure
(VI 1, n).

1,13 g Methoxysäure (V 1, n) wurden in Gegenwart von 5 g Pyridinhydrochlorid im Bad von 180° erhitzt. Die Rohsäure (1,10 g) wurde in Äther aufgenommen und vorsichtig mit einigen Tropfen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung entfärbt. Die n-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure krystallisierte aus verdünntem Methanol in kleinen farblosen Plättchen vom Smp. 249—250°. Zur Analyse wurde 4 Stunden bei 140° im Hochvakuum getrocknet.

3,980 mg Subst. gaben 11,00 mg CO₂ und 2,43 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₇ H ₁₈ O ₃ | Ber. C 75,53 | H 6,71% |
| | Gef. „ 75,43 | „ 6,81% |

iso-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 1, iso).

Wir lösten 2,7 g der ungesättigten Methoxysäure (IV 1) in einer Lösung von 2 g Soda und 200 cm³ Wasser und schüttelten in Gegenwart von 3 g Nickelkatalysator bei 50° unter Wasserstoff. Innert 45 Minuten wurde etwas mehr als 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die erhaltenen 2,60 g hydrierter Säure lösten wir in einer heissen Mischung von 8 g Natriumhydroxyd und 120 cm³ Wasser. Schon nach kurzer Zeit fiel ein dicker Niederschlag eines schön krystallisierten Natriumsalzes (A) aus. Wir nutschten ab, worauf sich im Filtrat eine zweite, etwas schmierige Fällung (B) eines Natriumsalzes ausschied. Man filtrierte ab und erhielt schliesslich ein leicht getrübbtes Filtrat (C). Aus den einzelnen Fraktionen gewannen wir durch Lösen in Wasser und Fällen mit Salzsäure die freien Carbonsäuren.

Aus A: 1,46 g Krystallinat, welches einmal aus Aceton umgelöst bei 216—220° schmolz und mit der normalen hydrierten Methoxysäure (V 1, n) keine Schmelzpunkts-erniedrigung zeigte.

Aus B: 0,86 g Säure vom Smp. 176—178°.

Aus C: 0,23 g gefärbter Krystalle vom Smp. 175—179°.

Wiederholtes Umlösen der Fraktionen B und C erhöhte den Schmelzpunkt der iso-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure auf 183—185°.

4,131 mg Subst. gaben 11,52 mg CO₂ und 2,69 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₈ H ₂₀ O ₃ | Ber. C 76,03 | H 7,09% |
| | Gef. „ 76,10 | „ 7,29% |

iso-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 1, iso).

Wir spalteten 380 mg Methoxysäure (V 1, iso) mittels 2 g Pyridinhydrochlorid auf. Die Reaktionsmasse färbte sich dabei ziemlich dunkel, und es schied sich nach dem Aufnehmen in Wasser und Äther etwas dunkelvioletttes Harz aus. Die Rohsäure betrug nur 270 mg und schmolz zwischen 234—238°. Aus verdünntem Methanol wiederholt umgelöst, krystallisierte die iso-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure in kleinen glänzenden Plättchen vom Smp. 244—245° (Mischschmelzpunkt mit der normalen Säure 218—228°).

3,926 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 2,38 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₇ H ₁₈ O ₃ | Ber. C 75,53 | H 6,71% |
| | Gef. „ 75,36 | „ 6,78% |

n- und iso-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 1, n und iso).

200 mg normale und 150 mg iso-Säure (VI 1, n und iso) wurden mit ätherischem Diazomethan verestert. Man erhielt in beiden Fällen ein Öl. Während aber der Iso-Ester verhältnismässig leicht aus verdünntem Methanol auskrystallisierte, dauerte es beim normalen Ester einige Tage, bis die Krystallisation eintrat.

Der reine n-1,2-Dimethyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester schmolz bei 154,5—155,5° und der reine iso-Methylester bei 161—162° (Mischschmelzpunkt 142—151°).

VII 1,n 3,949 mg Subst. gaben 10,99 mg CO₂ und 2,54 mg H₂O

VII 1,iso 4,308 mg Subst. gaben 11,98 mg CO₂ und 2,78 mg H₂O

C₁₈H₂₀O₃ Ber. C 76,03 H 7,09%

VII 1, n Gef. „ 75,97 „ 7,19%

VII 1, iso Gef. „ 75,90 „ 7,21%

n- und iso-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 1, n und iso).

200 mg normale und 400 mg iso-Methoxysäure (V 1, n und iso) wurden mit ätherischem Diazomethan behandelt. Während der normale Äther-Ester (VIII 1, n) schon als Rohprodukt krystallisierte, konnte der iso-Äther-Ester (VIII 1,iso) erst nach häufigem Umlösen in Form kleiner Krystalle erhalten werden. Der n-1,2-Dimethyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester schmolz bei 104—105° und der iso-Methoxy-methylester bei 71—72°.

VIII 1, n 4,260 mg Subst. gaben 11,92 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

VIII 1, iso 3,949 mg Subst. gaben 11,05 mg CO₂ und 2,62 mg H₂O

C₁₉H₂₂O₃ Ber. C 76,48 H 7,43%

VIII 1, n Gef. „ 76,37 „ 7,41%

VIII 1, iso Gef. „ 76,52 „ 7,44%

Zu den gleichen Äther-Estern gelangten wir, wenn wir die beiden Ester (VII 1, n und iso) mit Dimethylsulfat in Natronlauge behandelten.

2. Darstellung der 1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 2, n und iso).

1-Oxy-1,2-diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 2).

12,5 g Keto-ester (I 2) in 40 cm³ Benzol wurden ziemlich schnell zu einer *Grignard*-Lösung von 1,05 g Magnesium, 5 g Äthylbromid und 50 cm³ absolutem Äther gegossen. Wir rührten noch 20 Minuten und zersetzten dann mit Eis-Salzsäure. Die Aufarbeitung ergab 13,65 g zähes Öl, welches beim Anreiben mit Alkohol rasch durchkrystallisierte. Aus Methanol gewannen wir den 1-Oxy-1,2-diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in kleinen Nadelchen vom Smp. 131—132°.

4,806 mg Subst. gaben 12,98 mg CO₂ und 3,21 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₄ Ber. C 73,66 H 7,66%

Gef. „ 73,74 „ 7,47%

1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (III 2).

Wir erwärmten 8,25 g Carbinol (II 2) in 30 cm³ Ameisensäure bis zum Verschwinden der Rotfärbung auf dem Wasserbad. Hierauf gossen wir in Wasser, nahmen in Äther auf und entfernten die Ameisensäure mit 2-n. Natronlauge. Nach dem Eindampfen blieben 7,83 g öliges Reaktionsprodukt zurück. Nach dem Umlösen aus Methanol krystallisierten 3,9 g farblose Nadeln vom Smp. 147—148° aus. Das Mutterlaugenprodukt (3,63 g) erhitzen wir 2 Stunden in 40 cm³ Ameisensäure und liessen bei Zimmertemperatur über Nacht stehen. Hierauf filtrierte man das ausgefallene Krystallisat vom Smp. 146—147° (2,8 g) ab und erhielt in 86-proz. Ausbeute den 1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester. Aus Methanol umgelöst, schmolzen die kleinen farblosen Nadelchen bei 149,5—150,5°.

4,971 mg Subst. gaben 14,16 mg CO₂ und 3,33 mg H₂O

C₂₁H₂₄O₃ Ber. C 77,74 H 6,46%

Gef. „ 77,71 „ 6,49%

1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 2).

7,0 g des ungesättigten Esters (III 2) wurden in einer Mischung von 14 g Kaliumhydroxyd, 10 cm³ Äthanol und 3 cm³ Wasser im offenen Kölbchen im Bad von 160° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols war aber das an der Oberfläche auskristallisierende Kaliumsalz noch schmierig. Man gab erneut 10 cm³ Alkohol zu und dampfte wieder ein. Hierauf löste sich die erkaltete Mischung mit nur leichter Trübung in Wasser auf. Durch Versetzen mit Salzsäure fällten wir die rohe 1-Äthyliden-2-äthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure. Aus Aceton ungelöst, schmolz sie bei 198—200° unter Zersetzung.

4,879 mg Subst. gaben 13,81 mg CO₂ und 3,20 mg H₂O
 $C_{20}H_{22}O_3$ Ber. C 77,39 H 7,14%
 Gef. „ 77,25 „ 7,33%

iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 2, iso).

Wir hydrierten 4,70 g Methoxysäure (IV 2) in einer Lösung von 10 cm³ 2-n. Natronlauge, 150 cm³ Wasser und 100 cm³ Äthanol in Gegenwart von 10 g Nickelkatalysator nach *Rupe*. Nach Aufnahme von ca. 1,5 Mol Wasserstoff blieb die Hydrierung stehen. Man filtrierte vom Nickel ab und versetzte das klare Filtrat mit verdünnter Salzsäure. Das ausfallende Gemisch der beiden diastereoisomeren Carbonsäuren (V 2, n und iso) wurde wiederholt und abwechselnd aus Aceton und Methanol umkristallisiert. Wir gewannen so 1,8 g iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure vom Smp. 196—198°.

5,45 mg Subst. gaben 15,33 mg CO₂ und 3,74 mg H₂O
 $C_{20}H_{24}O_3$ Ber. C 76,89 H 7,74%
 Gef. „ 76,76 „ 7,68%

iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 2, iso).

Die Spaltung der Säure (V 2, iso) mittels Pyridinhydrochlorid ergab die iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure vom Smp. 264—266° (kleine Plättchen aus Methanol).

4,913 mg Subst. gaben 13,76 mg CO₂ und 3,31 mg H₂O
 $C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43%
 Gef. „ 76,43 „ 7,55%

n-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 2, n).

Wir erhitzen das Mutterlaugenprodukt der beiden stereoisomeren Methoxysäuren (2,9 g) mit Pyridinhydrochlorid im Bad von 180°. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch der beiden isomeren Oxysäuren wurde in 4 cm³ 16-proz. Sodalösung und 60 cm³ Wasser gelöst und mit Kohlendioxyd behandelt. Nach kurzer Zeit schieden sich 1,65 g Iso-Säure aus, während aus dem Filtrat mittels verdünnter Salzsäure 650 mg rohe normale 1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure ausgefällt wurden. Aus verdünntem Methanol kristallisierte sie in kleinen Plättchen vom Smp. 191—193° aus. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 150° im Hochvakuum getrocknet.

3,91 mg Subst. gaben 10,94 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O
 $C_{19}H_{22}O_3$ Ber. C 76,48 H 7,43%
 Gef. „ 76,37 „ 7,64%

n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 2, n).

Mittels ätherischer Diazomethanlösung führten wir die Oxysäure (VI 2, n) in den Oxy-ester (VII 2, n) und letzteren mit Hilfe von Dimethylsulfat in Natronlauge in den

Äther-Ester (VIII 2, n) über. Beide Produkte waren ölig. Schliesslich verseiften wir 300 mg des rohen Äther-Esters in einem Gemisch von 1 g Kaliumhydroxyd, 5 cm³ Alkohol und 0,5 cm³ Wasser. Aus dem Reaktionsgemisch gewann man durch Ansäuern 300 mg rohe n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure. Aus Methanol krystallisierte sie in schönen Rhomben vom Smp. 183—185°.

3,394 mg Subst. gaben 9,57 mg CO₂ und 2,30 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ Ber. C 76,89 H 7,74%
Gef. ,, 76,95 ,, 7,58%

n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 2, n).

230 mg reinste Methoxysäure (V 2, n) wurden mittels Diazomethan verestert. Das ölige Rohprodukt krystallisierte aus wässrigem Methanol erst nach langem Stehen in der Kälte. Der reine n-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester schmolz bei 69—70°.

1,360 mg Subst. gaben 3,84 mg CO₂ und 0,97 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%
Gef. ,, 77,05 ,, 7,98%

iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 2, iso).

Wir veresterten 800 mg iso-Oxysäure (VI 2, iso) unter Verwendung von ätherischer Diazomethanlösung. Aus verdünntem Aceton umgelöst, krystallisierte der iso-1,2-Diäthyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in kleinen Plättchen vom Smp. 196—198°.

3,749 mg Subst. gaben 10,55 mg CO₂ und 2,57 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ Ber. C 76,89 H 7,74%
Gef. ,, 76,81 ,, 7,67%

iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 2, iso).

Wir behandelten 420 mg Ester (VII 2, iso) in 20 cm³ 2-n. Natronlauge mit überschüssigem Dimethylsulfat. Der ölig anfallende Äther-Ester wurde aus Methanol-Wasser umgelöst. Die platten Nadeln des iso-1,2-Diäthyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters schmolzen scharf bei 98—99°.

3,710 mg Subst. gaben 10,50 mg CO₂ und 2,67 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%
Gef. ,, 77,23 ,, 8,05%

3. Darstellung der 1-Äthyl-2-n-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 3, n und iso).

1-Oxy-1-äthyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (II 3).

Zu einer *Grignard*-Lösung von 0,6 g Magnesium, 2 cm³ Äthylbromid und 25 cm³ Äther liessen wir in raschem Strahl 6,5 g Ketoester (I 3) in 80 cm³ Benzol zufließen. Man erwärmte noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und zersetzte dann mit Eis-Salzsäure. Die weitere Aufarbeitung ergab 6,50 g krystallisiertes Reaktionsprodukt. Trotz fraktionierter Krystallisation und chromatographischer Reinigung konnte man nur eine der beiden isomeren Formen des 1-Oxy-1-äthyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (5,60 g) vom Smp. 127—128° erhalten.

3,240 mg Subst. gaben 8,79 mg CO₂ und 2,28 mg H₂O

C₂₂H₂₈O₄ Ber. C 74,13 H 7,92%
Gef. ,, 74,04 ,, 7,87%

b-Form des 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (III 3, b).

5,35 g Carbinol (II 3) wurden, wie oben beschrieben, mittels Ameisensäure dehydratisiert. Aus Methanol krystallisierten 2,74 g 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (III 3, b) vom Smp. 111—112° aus.

3,95 mg Subst. gaben 11,32 mg CO₂ und 2,66 mg H₂O
 $C_{22}H_{26}O_3$ Ber. C 78,07 H 7,74%
 Gef. „ 78,21 „ 7,54%

b-Form der 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 3, b).

Durch Verseifung des Äther-Esters (III 3, b) gewannen wir in guter Ausbeute die entsprechende Säure. Sie schmolz, aus Aceton-Petroläther umkrystallisiert bei 185° unter Zersetzung. Zu langes Trocknen im Hochvakuum bei 100—120° erniedrigte den Schmelzpunkt bis auf 175°, wahrscheinlich infolge teilweiser Abspaltung der Carboxylgruppe.

4,32 mg Subst. gaben 12,30 mg CO₂ und 2,89 mg H₂O
 $C_{21}H_{24}O_3$ Ber. C 77,74 H 7,46%
 Gef. „ 77,69 „ 7,49%

a-Form der 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (IV 3, a).

Den Mutterlaugenanteil (2,31 g) vom Dehydratisierungsprodukt verseiften wir in stark alkoholischer Kalilauge bei 160°. Wir verdünnten mit Wasser, säuerten mit Salzsäure an, nahmen in Äther auf und schüttelten die ätherische Lösung dreimal mit 10 cm³ 16-proz. Sodalösung aus. Die vereinigten Sodauszüge liessen wir 12 Stunden stehen, während welchen sich ein schwer lösliches Natriumsalz ausschied. Durch Zersetzen des ausgefallenen und abfiltrierten Natriumsalzes mit verdünnter Salzsäure erhielten wir die 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure vom Smp. 201—203° (IV 3, a).

4,691 mg Subst. gaben 13,38 mg CO₂ und 3,10 mg H₂O
 $C_{21}H_{24}O_3$ Ber. C 77,74 H 7,46%
 Gef. „ 77,84 „ 7,39%

a-Form des 1-Äthyliden-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylesters (III 3, a).

Veresterung der Säure (IV 3, a) mit Diazomethan führte zum Methylester (III 3, a) vom Smp. 74—75° (aus verdünntem Methanol).

4,485 mg Subst. gaben 12,83 mg CO₂ und 3,14 mg H₂O
 $C_{22}H_{26}O_3$ Ber. C 78,07 H 7,74%
 Gef. „ 78,03 „ 7,83%

1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäuren (VI 3, n und iso).

Wir hydrierten eine Lösung von 2,27 g Methoxysäure (IV 3, b) vom Smp. 185° und 5,6 g Natriumhydroxyd in 100 cm³ Wasser in Gegenwart von 3,0 g Nickelkatalysator bei 50°. Hierauf nutschten wir vom Nickel ab und fällten im Filtrat das Gemisch der beiden stereoisomeren gesättigten Methoxysäuren (2,20 g) aus. Da es sich durch Umkrystallisation nicht befriedigend trennen liess, spalteten wir die Methoxygruppe mittels Pyridinhydrochlorid ab. Das Gemisch der diastereoisomeren Oxycarbonsäuren (VI 3, n und iso) lösten wir in 10 cm³ 16-proz. Sodalösung und 100 cm³ Wasser und leiteten während 12 Stunden Kohlendioxyd ein. Allmählich schieden sich 0,86 g iso-1-Äthyl-2-propyl-7-

oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure ab. Aus Aceton umgelöst, schmolzen die kleinen glänzenden Plättchen bei 250—252°.

4,658 mg Subst. gaben 13,10 mg CO₂ und 3,23 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ Ber. C 76,89 H 7,74%

Gef. „ 76,76 „ 7,76%

Das Filtrat versetzten wir mit Salzsäure und gewannen 1,05 g n-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure, welche aus verdünntem Methanol in kleinen Nadelchen vom Smp. 142—147° auskrystallisierte. Erst nach längerer Trocknung im Hochvakuum, wobei die Temperatur langsam von 120 auf 140° erhöht wurde, stieg der Schmelzpunkt bis auf 192—194°.

3,880 mg Subst. gaben 10,91 mg CO₂ und 2,64 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ Ber. C 76,89 H 7,74%

Gef. „ 76,74 „ 7,62%

n-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 3, n).

500 mg Säure (VI 3, n) wurden in ätherischer Diazomethanolösung verestert. Aus verdünntem Methanol krystallisierte der n-Methylester in kleinen Plättchen vom Smp. 148—149°.

3,980 mg Subst. gaben 11,28 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%

Gef. „ 77,32 „ 8,18%

n-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 3, n).

Wir behandelten 300 mg Oxy-Ester (VII 3, n) in verdünnter Natronlauge mit überschüssigem Dimethylsulfat. Der quantitativ ausfallende n-Methoxy-methylester schmolz, aus Methanol umgelöst, bei 111—112°.

3,811 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 2,84 mg H₂O

C₂₂H₂₈O₃ Ber. C 77,61 H 8,29%

Gef. „ 77,64 „ 8,34%

n-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 3, n).

Wir verseiften 200 mg Äther-Ester (VIII 3, n) in starker alkoholischer Kalilauge und erhielten nach der üblichen Aufarbeitung 180 mg Rohsäure. Die reine n-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure gewannen wir aus Methanol in Krystalldrüsen. Sie schmolz bei 206—207°.

4,59 mg Subst. gaben 14,05 mg CO₂ und 3,65 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%

Gef. „ 77,31 „ 8,23%

Die Aufspaltung der Methoxygruppe mit Pyridinhydrochlorid führte zur freien n-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 3, n) zurück.

iso-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VII 3, iso).

Aus 250 mg Oxy-carbonsäure (VI 3, iso) stellten wir durch Behandlung mit ätherischer Diazomethanolösung den iso-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester her. Die aus verdünntem Methanol gewonnenen Plättchen schmolzen bei 155,5—156,5°.

3,780 mg Subst. gaben 10,71 mg CO₂ und 2,68 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₃ Ber. C 77,27 H 8,03%

Gef. „ 77,32 „ 7,93%

iso-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (VIII 3, iso).

Die Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe von 250 mg Ester (VII 3, iso) mit Dimethylsulfat führte zum iso-Methoxy-methylester (260 mg) vom Smp. 134,5—135,5° (aus Methanol).

4,200 mg Subst. gaben 11,97 mg CO₂ und 3,13 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₂₂ H ₂₈ O ₃ | Ber. C 77,61 | H 8,29% |
| | Gef. „ 77,80 | „ 8,34% |

iso-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (V 3, iso).

Die Verseifung des Äther-Esters (VIII 3, iso) ging schwieriger und langsamer vor sich, als diejenige des normalen Esters. Erst wiederholtes Eindampfen der alkalischen Reaktionslösung und ein grosser Überschuss von Kaliumhydroxyd führte zum Ziel. Aus wässrigem Methanol krystallisierte die iso-1-Äthyl-2-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure in langen Nadeln aus, die sich beim Waschen mit wenig Methanol spontan in ein weisses Pulver vom Smp. 156—157° umwandelten.

3,898 mg Subst. gaben 11,04 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₂₁ H ₂₆ O ₃ | Ber. C 77,27 | H 8,03% |
| | Gef. „ 77,28 | „ 7,84% |

Erhitzte man die iso-Methoxysäure (V 3, iso) mit Pyridin-hydrochlorid, so gewann man die reine iso-1-Äthyl-2-propyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (VI 3, iso) zurück.

4. Darstellung der 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 1).

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (IX 1).

Eine Lösung von 2 g Keto-Ester (I 4) in 8 cm³ Toluol wurde mit einem Gemisch von 5 g amalgamiertem Zink, 6 cm³ konzentrierter Salzsäure und 2 cm³ Wasser 18 Stunden am Rückfluss erhitzt, wobei man nach je 6 Stunden weitere 6 cm³ konzentrierte Salzsäure zugab. Nach dem Abkühlen nahm man in Äther auf und trennte mit verdünnter Sodalösung in einen sauren (1,04 g) und in einen neutralen (0,29 g) Anteil. Die Säure wurde mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung verestert und mit dem Neutralteil vereinigt. Das so erhaltene, dunkel gefärbte Harz (1,30 g) lösten wir in Benzol-Petrol-äther 1:1 und filtrierten durch 20 g Aluminiumoxyd. Nach dem Eindampfen des Filtrates gewann man 680 mg eines farblosen Harzes. Mehrere Male aus Methanol umgelöst, krystallisierte der 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in Nadeln vom Smp. 105—106° aus.

3,56 mg Subst. gaben 9,86 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₇ H ₁₈ O ₃ | Ber. C 75,53 | H 6,71% |
| | Gef. „ 75,60 | „ 6,85% |

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (X 1).

150 mg Äther-Ester (IX 1) wurden in einer Lösung von 5 cm³ Alkohol, 200 mg Kaliumhydroxyd und 0,5 cm³ Wasser 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Ansäuern der Reaktionslösung erhielten wir 130 mg rohe 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure, welche aus Methanol umgelöst in Nadeln vom Smp. 201—203° krystallisierte.

4,29 mg Subst. gaben 11,79 mg CO₂ und 2,34 mg H₂O

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₆ H ₁₆ O ₃ | Ber. C 74,98 | H 6,29% |
| | Gef. „ 75,01 | „ 6,10% |

7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 1).

Wir erhitzten 100 mg der Methoxy-Säure (X 1) mit 500 mg Pyridin-hydrochlorid 4 Stunden im Bad von 180°. Die reine 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure schmolz, aus Methanol umgelöst, bei 203—205°.

4,219 mg Subst. gaben 11,47 mg CO₂ und 2,13 mg H₂O

C₁₅H₁₄O₃ Ber. C 74,36 H 5,83%

Gef. ,, 74,20 ,, 5,65%

5. Darstellung der 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (IX 2).

1,3 g Keto-Ester (I 1) wurden in einem Gemisch von 8 cm³ Toluol, 4 g amalgamiertem Zink, 2 cm³ Wasser und 6 cm³ konzentrierter Salzsäure nach *Clemmensen* reduziert. Wir behandelten die trockene ätherische Lösung des Reaktionsproduktes direkt mit Diazomethan. Nach dem Eindampfen blieben 1,20 g beinahe farbloses Harz zurück, welches beim Anreiben mit Petroläther krystallisierte. Wir lösten einige Male aus Methanol um und erhielten den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester in derben Krystallnadeln vom Smp. 107°.

4,481 mg Subst. gaben 12,47 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O

C₁₈H₂₀O₃ Ber. C 76,03 H 7,09%

Gef. ,, 75,93 ,, 7,02%

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (X 2).

Wir verseiften 520 mg Äther-Ester (IX 2) in einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd, 0,5 cm³ Wasser und 5 cm³ Alkohol. Die reine, aus Aceton umgelöste 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure schmolz bei 220—221°.

4,013 mg Subst. gaben 11,13 mg CO₂ und 2,33 mg H₂O

C₁₇H₁₈O₃ Ber. C 75,53 H 6,71%

Gef. ,, 75,67 ,, 6,50%

2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XI 2).

180 mg Methoxysäure (X 2) wurden mittels 800 mg Pyridin-hydrochlorid bei 180° aufgespalten. Wir krystallisierten die rohe 2-Methyl-7-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure aus verdünntem Methanol um und gewannen sie in kleinen farblosen Plättchen vom Smp. 222—223°.

4,335 mg Subst. gaben 11,88 mg CO₂ und 2,44 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₃ Ber. C 74,91 H 6,29%

Gef. ,, 74,78 ,, 6,30%

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

Forschungslaboratorien der *Ciba* Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung.