

O''- durch OH'-Ionen und Mn^{IV}- durch Mn^{III}-Ionen ersetzbar sind. Bei den Präparaten von γ -MnO₂, die Fremdmetall enthalten, dürfte ein Teil der Mn^{IV}-Ionen durch Fremdmetallionen ersetzt sein.

6. Zusammenfassung.

1. Die bei den verschiedenen Darstellungsverfahren entstehenden Mangan(II)-manganite, sowie die Fremdmetallmanganite, die bei der Umsetzung von Mangan(II)-salzlösung, die Fremdmetall enthält, gebildet werden, besitzen eine fehlgeordnete Doppelschichtenstruktur, bei der hexagonale Schichten von MnO₂ unterteilt sind von ungeordneten Hydroxydschichten von niedrigerwertigem Metall.

2. γ -MnO₂ tritt in zwei verschiedenen Variationen auf. Es scheint eine Struktur vorzuliegen, bei der die Sauerstoffionen eine annähernd hexagonal dichteste Kugelpackung bilden, in die die Manganionen in vorläufig noch unbekannter Weise eingebettet sind.

Bern, Institut für anorganische, analytische und physikalische Chemie der Universität.

14. Über Steroide.

40. Mitteilung¹⁾.

Marrianol- und Doisylnsäure. Über oestrogene Carbonsäuren II

von J. Heer und K. Miescher.

(23. XII. 44.)

In zusammenfassender Weise berichtete kürzlich der eine von uns²⁾ über unsere Bemühungen, die Konstitution der sich von östrogenen Hormonen ableitenden Carbonsäuren endgültig zu klären. Hier legen wir unser experimentelles Material über die Marrianol- und die Doisylnsäure vor. Bei ersterer handelt es sich um eine Dicarbonsäure, bei letzterer um eine Monocarbonsäure. Bekanntlich erwies sich die Doisylnsäure als erster Vertreter einer neuen, mit den natürlichen Hormonen eng verbundenen Klasse hochwirksamer östrogenen Verbindungen.

a) Die Marrianolensäure.

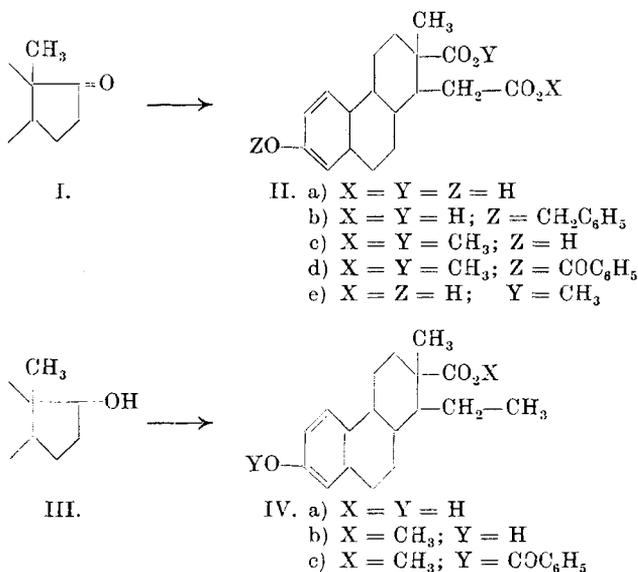
Die direkte Aufspaltung des 5-Rings des Oestrone (I) zur Marrianolensäure (IIa) führten wir mit Hilfe von Hypojodit nach einem Verfahren aus, das sich in unserem Laboratorium zur Öffnung von Ringketonen schon mehrfach bewährt hatte³⁾. Die zum Schutz der

¹⁾ 39. Mitteilung siehe Helv. 27, 1815 (1944).

²⁾ K. Miescher, Helv. 27, 1727 (1944).

³⁾ Siehe z. B. A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, Helv. 24, 332 E (1941).

Hydroxylgruppe des Oestrone dienende Benzylgruppe liess sich leicht mit Wasserstoff in Gegenwart von Nickel wieder abtrennen. Die reine Marrianolsäure bildet, wie schon *H. A. Weidlich*¹⁾ bemerkt hat, ein Hydrat, das erst bei 150° sein Krystallwasser verliert. Sie schmolz, sofern relativ rasch aufgeheizt wurde, bei 223—224° (korr.) völlig scharf, während die früheren Autoren sehr unterschiedliche Schmelzpunkte angaben²⁾. Trotzdem kann an der Identität des von den verschiedenen Forschungsstellen erhaltenen Produktes nicht gezweifelt werden³⁾.



Nach *Weidlich* soll die Marrianolsäure bei der Sublimation zum grössten Teil verharzen, während nach unseren Versuchen auf diese Weise glatt das Anhydrid entstand. Der mit Diazomethan aus der Säure gewonnene Dimethylester (IIc) wurde in das 7-Benzoat (IId) übergeführt und ging schon durch blosses Ausschütteln seiner ätherischen Lösung mit 2-n. Natronlauge in den Monomethylester (IIe)

¹⁾ *H. A. Weidlich*, Diss., Göttingen 1934.

²⁾ *Marrion* und *Haslewood*, *J. Soc. Chem. Ind.* **51**, II, 279 T (1932), sahen das eine Mal nach Erweichen bei 145° einen Schmelzpunkt von 190—197°, das andere Mal einen Schmelzpunkt von 146—147°, wobei völlige Klärung der Schmelze erst bei 187 bis 190° eintrat. Nach *D. W. MacCorquodale*, *S. A. Thayer* und *E. A. Doisy*, *J. Biol. Chem.* **99**, 327 (1933), schmolz die Säure bei 210—211° korr. und nach *H. A. Weidlich* schmolz das Hydrat der Säure bei 155°, die wasserfreie Säure aber bei 196°. Nach unseren Befunden zeigt das Hydrat den gleichen Schmelzpunkt wie die freie Säure.

³⁾ Einen umständlicheren Weg zur Überführung von Oestron in eine Dicarbonsäure gingen *Fr. Litvan* und *R. Robinson*, die Oestronmethyläther in die Isonitrosoverbindung überführten und letztere zum Methyläther der Marrianolsäure oxydierten (*Soc.* **1938**, 1997).

über, wobei nur die primäre Carbomethoxygruppe angegriffen, die tertiär gebundene aber erhalten blieb. Diese Ergebnisse bestätigten die Konstitution der Marrianolsäure als 2-Carboxy-2-methyl-7-oxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthryl-1-essigsäure.

b) Die Doisynolsäure.

Die Kalischmelze von Oestradiol (III) oder Oestron (I) ergab in beinahe 50-proz. Ausbeute eine Rohcarbonsäure, die zwischen 170 bis 190° schmolz. Erst durch mehrfaches Umkrystallisieren erhielten wir daraus die reine Doisynolsäure (IVa) vom Smp. 199—200° (korr.). Alkoholische Salzsäure liess die Säure unverändert, jedoch konnten wir sie mit Diazomethan in ihren Methylester (IVb) und diesen weiter mit Hilfe von Benzoylchlorid in sein Benzoat (IVc) überführen. Die Verseifung des letzteren mit 2-n. alkoholischer Kalilauge in der Wärme führte bloss zur Entfernung der Benzoylgruppe, und erst durch Kalischmelze konnte die Verseifung der Methylestergruppe unter Rückbildung der freien Doisynolsäure bewirkt werden.

Das Benzoat des Methylesters der Doisynolsäure zeigte auch in völlig reinem Zustand mit Tetranitromethan eine allerdings nur schwache Gelbfärbung, die das Vorhandensein einer, wohl reaktions-trägen, aliphatischen bzw. alicyclischen Doppelbindung nicht völlig ausschloss. Folgende Gründe sprechen aber gegen eine derartige Annahme:

1. Der Methylester der Doisynolsäure nahm weder in Alkohol noch in Eisessig in Gegenwart von Platinoxid Wasserstoff auf. Dagegen absorbierte die freie Carbonsäure nach letzterer Methode offenbar unter Absättigung des Phenolrings 3 Mol Wasserstoff. Die so erhaltene Säure war uneinheitlich. Sie erwies sich auch als physiologisch unwirksam.

2. Eine Einwirkung von Osmiumtetroxyd auf das Benzoylderivat des Doisynolsäure-methylesters (IVc) erfolgte weder in Äther-, noch in Pyridinlösung¹⁾. Phthalmonopersäure blieb auch nach tagelanger Einwirkung ohne Einfluss.

3. Die Ultraviolettpektren der Methylester der Doisynolsäure und der Marrianolsäure stimmen praktisch überein (siehe Figur 1). Sie besitzen ein Maximum bei 282 m μ mit einer Extinktion von $\epsilon = 2050$ bzw. 2150²⁾. Die entsprechenden Werte lauten für Oestron 280 m μ und 2300, für Isoequilin (mit einer Doppelbindung in Konjugation zum Phenolring) dagegen 272 m μ und 17000³⁾. Auch für die Konjugation

¹⁾ R. Criegee, A. 550, 99 (1942).

²⁾ Die Aufnahme der Spektren verdanken wir Hrn. Prof. F. Almasy.

³⁾ Vgl. H. Dannenberg, „Über die U. V.-Absorption der Steroide“, S. 39 (1940). Die Verschiebung einer allfälligen Doppelbindung in α -Stellung zum Phenolring erschien zunächst nicht ganz ausgeschlossen.

einer allfälligen Doppelbindung zur Carboxylgruppe liegt somit kein Anhaltspunkt vor.

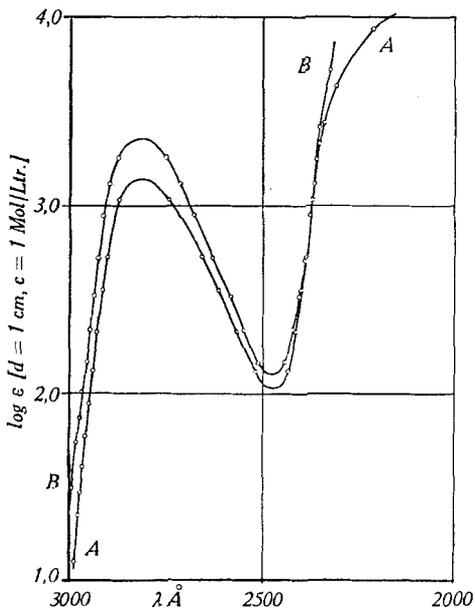


Fig. 1.

A = Doisynolsäure-methylester, B = Marrianolsäure-dimethylester.

4. Schliesslich zeigte der benzylierte Marrianolsäure-dimethylester (II_d), dessen Konstitution als gesichert gelten kann, dieselbe Reaktion mit Tetranitromethan, die offenbar auf den Phenolring zurückzuführen ist.

Versuche zur Dehydrierung der Doisynolsäure verliefen zunächst unbefriedigend. Als wir sie aber in Gegenwart von Palladiumkohle mit Aceton als Wasserstoffakzeptor bei 320° im Rohr durchführten, erhielten wir 1-Äthyl-2-methyl-7-phenanthrol in einer Ausbeute von 54%. Wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht, sind das freie Phenanthrol wie auch dessen Benzoat deutlich verschieden von 1,2-Dimethyl-7-phenanthrol und seinem Benzoat, die *Butenandt* und Mitarbeiter¹⁾ bei der Dehydrierung der Marrianolsäure mit Selen erhalten hatten.

	Schmelzpunkte	
	freies Phenanthrol	Benzoat
1-Äthyl-2-methyl-7-phenanthrol	166—167°	192—193°
1,2-Dimethyl-7-phenanthrol	190—191°	210°

¹⁾ *A. Butenandt, H. A. Weidlich und H. Thomsen, B. 66, 601 (1933); J. Soc. Chem. Ind. 52, I, 289 (1933).*

Bei der Abspaltung der Hydroxylgruppe aus dem neuen Phenanthrol mit Zinkstaub entstand zunächst ein schwer zu reinigendes Gemisch. Durch Aufnahme in Petroläther und Ausschütteln mit konz. Schwefelsäure konnte aber das 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren leicht in reinem Zustand gewonnen werden. Es schmolz bei 80—81° und bildete ein in langen orange-roten Nadeln krystallisierendes Pikrat vom Smp. 134—135°. *Haworth*¹⁾ fand für das auf anderem Wege gewonnene 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren und sein Pikrat genau übereinstimmende Schmelzpunkte. Auch ergab die Entnahme von Mischschmelzpunkten durch *Haworth* selbst völlige Identität.

Damit war aber die Konstitution der aus Oestradiol oder Oestron gewonnenen Doisyonsäure als 1-Äthyl-2-methyl-7-oxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthryl-2-carbonsäure sichergestellt. Sie ist wie die Marrianolsäure optisch rechtsdrehend.

Experimenteller Teil²⁾.

I. Marrianolsäurereihe.

Benzyl-marrianolsäure (IIb).

5,00 g Benzyl-oestron in 750 cm³ Methanol wurden gleichzeitig und tropfenweise bei Zimmertemperatur mit je einer Lösung von 10 g Jod in 125 cm³ Methanol, sowie von 18 g Kaliumhydroxyd in 35 cm³ Wasser und 80 cm³ Methanol innert 1 ½ Stunden derart versetzt, dass besonders anfangs sich Jod im Überschuss befand. Nach einigem Stehen destillierte man die Hälfte des Methanols im Vakuum ab, verdünnte mit Wasser, säuerte mit Salzsäure an und schüttelte mit Äther aus. Man entfernte nun überschüssiges Jod mit Natriumthiosulfat und dampfte den Äther ab. Als Rückstand erhielt man 5,76 g braunes Harz. Zur Verseifung von während der Reaktion gebildetem Methylester³⁾ kochte man das Produkt 3 Stunden in einer Mischung von 10 g Kaliumhydroxyd, 30 cm³ Wasser und 15 cm³ Methanol. Nach dem Ansäuern erhielt man 5,11 g krystallisiertes Rohprodukt (93% der Theorie), welches zwischen 205—212° schmolz. Nach mehrmaligem Umlösen aus verdünntem Methanol schmolz die benzylierte Marrianolsäure bei 226—227° (Zers.). Vor der Analyse wurde sie 4 Stunden bei 150°/0,1 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,505 mg Subst. gaben 9,44 mg CO₂ und 2,13 mg H₂O

C₂₅H₂₈O₅ Ber. C 73,51 H 6,91%

Gef. „ 73,50 „ 6,80%

$[\alpha]_D^{20} = +83^{\circ}$ (c = 0,959 in Alkohol)

Freie Marrianolsäure (IIa).

300 mg Benzyl-marrianolsäure löste man in 2 cm³ n. Natronlauge und 28 cm³ Wasser und schüttelte mit Wasserstoff in Gegenwart von 500 mg Nickel-Katalysator nach *Rupe*. Innert ¼ Stunden wurden 21,20 cm³ Wasserstoff (21°/742 mm) aufgenommen. Nun nutschte man durch Tierkohle und säuerte das farblose Filtrat an. Die ausfallenden farblosen flachen Nadeln wurden abfiltriert und getrocknet. Die Ausbeute betrug 210 mg (91% der Theorie), Smp. 210—213°. Nach mehrmaligem Umlösen aus verdünntem Aceton stieg der Schmelzpunkt der Marrianolsäure auf 223—224°. Wahrscheinlich infolge von Anhydridbildung zeigt er unterschiedliche Werte, je nachdem ob schnell oder langsam

¹⁾ *R. D. Haworth, Soc. 1934, 460.*

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Vgl. *A. Wettstein, Helv. 24, 332 E (1941).*

erhitzt wird. Wir benutzten zur Bestimmung ein auf 200° vorgewärmtes Bad. Zur Analyse wurde eine Probe 6 Stunden bei 70°/0,1 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,810; 4,270 mg Subst. gaben 8,97; 10,06 mg CO₂ und 2,52; 2,75 mg H₂O

$C_{18}H_{22}O_5 + 1 H_2O$ Ber. C 64,25 H 7,20%
Gef. „ 64,24; 64,28 „ 7,40; 7,20%

$[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ (c = 1,03 in Alkohol)

Zur Entfernung des relativ festhaftenden Krystallwassers wurde die Säure noch 5 Stunden bei 150°/0,1 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet. Der Schmelzpunkt blieb dabei unverändert.

5,074 mg Subst. gaben 12,62 mg CO₂ und 3,13 mg H₂O

$C_{18}H_{22}O_5$ Ber. C 67,90 H 6,97%
Gef. „ 67,89 „ 6,90%

$[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (c = 1,040 in Alkohol)

Marrianolsäure-anhydrid.

110 mg Marrianolsäure wurden in einem Bad von 180—190° 2 Stunden in einer Sublimationsapparatur bei einem Vakuum von 0,15 mm erhitzt. Es hinterblieben bloss Spuren eines bräunlichen Harzes. Das Sublimationsprodukt wurde in Äther und etwas Aceton aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Abdestillieren des Äthers blieben 70 mg weisser Krystalle zurück. Aus Aceton/Isopropyläther umgelöst, schmolz das Marrianolsäure-anhydrid scharf zwischen 250—252°.

3,733; 4,067 mg Subst. gaben 9,86; 10,72 mg CO₂ und 2,37; 2,49 mg H₂O

$C_{18}H_{20}O_4$ Ber. C 71,96 H 6,74%
Gef. „ 72,03; 71,93 „ 7,10; 6,85%

$[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 0,410 in Chloroform)

Marrianolsäure-dimethylester (IIc).

250 mg der benzylierten Marrianolsäure wurden in überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung methyliert. Das ölige Rohprodukt schüttelte man in 30 cm³ Methanol mit 300 mg vorhydrierter Palladium-Tierkohle (10-proz.) unter Wasserstoff. Innert 1 ½ Stunden wurden 12,7 cm³ Wasserstoff (21°/740 mm) aufgenommen. Man filtrierte vom Katalysator ab, goss in Wasser und nahm das ausgefallene ölige Produkt in Äther auf, wusch mit Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknete und dampfte den Äther ab. Es hinterblieben 185 mg als leicht gefärbtes allmählich erstarrendes Öl. Nach mehrmaligem Umlösen aus verdünntem Methanol erhielt man den Dimethylester der Marrianolsäure in farblosen Plättchen vom Smp. 130—131°.

4,017; 3,911 mg Subst. gaben 10,22; 9,93 mg CO₂ und 2,68; 2,61 mg H₂O

$C_{20}H_{28}O_5$ Ber. C 69,35 H 7,57%
Gef. „ 69,42; 69,28 „ 7,47; 7,47%

$[\alpha]_D^{20} = +75^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,922 in Alkohol)

Derselbe Methylester wird gewonnen, wenn man die freie Marrianolsäure mit ätherischer Diazomethanolösung direkt methyliert.

Benzoyl-marrianolsäure-dimethylester (IIId).

1,10 g Dimethylester der Marrianolsäure wurden nach *Schotten-Baumann* benzoyliert. Wir erhielten 1,20 g krystallisiertes Rohprodukt. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol krystallisierte der Benzoyl-marrianolsäure-dimethylester in Plättchen vom Smp. 136—137°.

3,488 mg Subst. gaben 9,23 mg CO₂ und 2,06 mg H₂O

$C_{27}H_{30}O_8$ Ber. C 71,98 H 6,71
Gef. „ 72,21 „ 6,71

$[\alpha]_D^{20} = +67^\circ$ (c = 1,009 in Alkohol)

Marrianolsäure-monomethylester (tertiär) (IIe).

100 mg Marrianolsäure wurden in ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Im Scheidetrichter zerstörte man überschüssiges Diazomethan mit verdünnter Salzsäure und entfernte mit Sodalösung Spuren nicht veresterter Säure. Dann schüttelte man die Ätherlösung 3mal mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge aus und liess die alkalische wässrige Lösung eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Ansäuern nahm man das ausgefallene Öl in Äther auf, wusch mit Wasser und dampfte die Lösung zur Trockne. Den Rückstand von 60 mg Öl löste man in 5 cm³ Methanol, entfärbte mit etwas Tierkohle und versetzte das farblose Filtrat vorsichtig mit Wasser. Nach kurzer Zeit krystallisierte der tertiäre Monomethylester der Marrianolsäure in feinen Nadeln aus. Smp. 168—173°. Aus verdünntem Methanol umgelöst, schmolzen die Krystalle zwischen 174—175°. (Ausbeute 45 mg).

2,626; 2,537 mg Subst. gaben 6,59; 6,37 mg CO₂ und 1,73; 1,69 mg H₂O
 $C_{19}H_{24}O_5$ Ber. C 68,66 H 7,28%
 Gef. „ 68,44; 68,52 „ 7,37; 7,46%
 $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ (c = 0,849 in Alkohol)

II. Doisynolsäurereihe.

Doisynolsäure (IVa).

a) Aus Oestradiol. Eine Mischung von 2 g Oestradiol, 100 g Kaliumhydroxyd, und 15 cm³ Wasser wurde im offenen Nickeltiegel 35—45 Minuten auf 275° erhitzt (Metallbad 290—295°). Dabei blähte sich das Oestradiol anfänglich zu einer an der Oberfläche schwimmenden schwammigen Masse auf, diese schmolz hierauf zusammen, um dann im Verlaufe der Reaktion zu einer festen mit dem Spatel pulverisierbaren Schicht zu erstarren. Zur Erzielung einer guten Ausbeute erwies es sich als notwendig, das obenauf schwimmende Oestradiol zeitweilig zu verrühren und die allmählich hart werdende Schicht mit dem Spatel zu zerkleinern. Man löste dann die erkaltete Reaktionsmasse in Wasser, säuerte mit konz. Salzsäure an und nahm das ausgefallene voluminöse Produkt im Scheidetrichter in Äther auf. Die gelbgefärbte ätherische Lösung wurde mit verdünnter Sodalösung erschöpfend ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der klaren sodaalkalischen Lösung nahm man die anfallende Carbonsäure erneut in Äther auf und wusch die gefärbte Lösung wiederholt und bis zur Entfärbung mit einigen Tropfen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers erhielt man 1,005 g (47% der Theorie) rohe krystallisierte Doisynolsäure, die zwischen 171—191° schmolz. Nach häufigem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 199—200°¹⁾ (Sintern ab 195°). Zur Analyse wurde 5 Stunden im Hochvakuum bei 150° getrocknet.

3,880 mg Subst. gaben 10,04 mg CO₂ und 2,91 mg H₂O
 $C_{18}H_{24}O_3$ Ber. C 74,97 H 8,39%
 Gef. „ 74,85 „ 8,39%
 $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$ (c = 0,475 in Alkohol)

b) Aus Oestron. 2 g Oestron wurden in einem Gemisch von 100 g Kaliumhydroxyd und 15 cm³ Wasser im offenen Nickeltiegel $\frac{3}{4}$ Stunden auf 275° erhitzt. Die Reaktionsmasse wurde nach dem Beispiel des Oestradiols aufgearbeitet. Man erhielt so 1,050 g rohe Doisynolsäure und 920 mg in Soda unlösliches Neutralprodukt. Die rohe Doisynolsäure löste man aus verdünntem Methanol um. Es krystallisierten 720 mg feine Nadelchen vom Schmelzpunkt 194—198°, die mit der aus Oestradiol gewonnenen Carbonsäure keine Schmelzpunktserniedrigung ergaben.

¹⁾ Der in Helv. 27, 1727 (1944) angegebene Schmelzpunkt von 196—198,5° wurde mit einem verkürzten Thermometer gemessen.

Benzoyl-doisynolsäure-methylester (IVc).

1,00 g Doisynolsäure wurden in ätherischer Lösung mit Diazomethan im Überschuss behandelt. Nach Verdampfen des Äthers wurde das ölige Rohprodukt nach *Schotten-Baumann* benzoiliert. Der sich krystallin ausscheidende Benzoyl-doisynolsäure-methylester schmolz zwischen 145—148°. Mehrere Male aus Methanol umgelöst, schmolzen die flachen Nadeln scharf bei 150—151°.

5,160; 4,272 mg Subst. gaben 14,53; 12,03 mg CO₂ und 3,45; 2,80 mg H₂O

C₂₈H₃₀O₄ Ber. C 76,83 H 7,43%
 Gef. „ 76,86; 76,85 „ 7,48; 7,34%

$[\alpha]_D^{20} = +60^{\circ}$ (c = 0,858 in Chloroform)

Die Verbindung ist schwer löslich in Alkohol, Methanol und Äther und gibt mit Tetranitromethan eine schwache gelbe Färbung.

Doisynolsäure-methylester (IVb).

2,30 g des benzoilierten Methylesters vom Smp. 150—151° wurden in einer Lösung von 4,50 g Kaliumhydroxyd in 30 cm³ Methanol eine Stunde gekocht und anschliessend bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Nach dem Ansäuern und Aufarbeiten erhielt man als sodalösliches Produkt 700 mg Benzoesäure, als sodaunlösliches Produkt 1,70 g Rohester. Nach dem Umlösen aus verdünntem Methanol schmolz der Methylester der Doisynolsäure bei 106—107°.

3,30; 4,368 mg Subst. gaben 9,12; 12,06 mg CO₂ und 2,49; 3,95 mg H₂O

C₁₉H₂₆O₃ Ber. C 75,46 H 8,66%
 Gef. „ 75,25; 75,34 „ 8,42; 8,58%

$[\alpha]_D^{20} = +97^{\circ}$ (c = 0,76 in Alkohol)

Verseifung des Doisynolsäure-methylesters.

Da sich Doisynolsäure-methylester durch Kochen mit 2-n. Natronlauge nicht verseifen liess, wurden 1,70 g Methylester in wenig Methanol gelöst und in einem Gemisch von 20 g Kaliumhydroxyd und 2 cm³ Wasser im Nickeltiegel 20 Minuten auf 180° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 1,69 g freie Doisynolsäure vom Smp. 196—199°. Sie zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung mit der früher erhaltenen Säure vom Smp. 199—200°.

Katalytische Hydrierung der Doisynolsäure.

200 mg Doisynolsäure in 20 cm³ Eisessig wurden in Gegenwart von 20 mg Platin-Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Innert 7 Stunden wurden 52,60 cm³ Wasserstoff (0°/760 mm) entsprechend 3 Mol aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab 185 mg Öl, aus welchem wir durch häufiges Umlösen aus verdünntem Methanol 50 mg farbloses Pulver erhielten. Dieses noch uneinheitliche Produkt schmolz zwischen 133—138°. Wir verzichteten vorläufig auf eine weitere Reinigung.

Dehydrierung der Doisynolsäure zu 1-Äthyl-2-methyl-phenanthrol.

Zunächst wurde versucht, die Carbonsäure mit Selen oder Palladium/Tierkohle zu dehydrieren, wobei der abgespaltene Wasserstoff aufgefangen und gemessen wurde. Bei einer optimalen Reaktionstemperatur von 310—320° wurde etwas mehr als die berechnete Wasserstoffmenge abgespalten. Jedoch waren die Ausbeuten an Phenanthrol-Derivat so gering, dass nach einer ausgiebigeren Methode gesucht werden musste. Quantitativ und qualitativ erzielte man die besten Ergebnisse, wenn man die Dehydrierung unter Verwendung von Palladium/Tierkohle (10-proz.) in einem Lösungsmittel und im geschlossenen Rohr bei einer Temperatur von 320° durchführte. Als Lösungsmittel erwies sich Aceton als besonders geeignet, das als Wasserstoffakzeptor diente.

In zwei Ansätzen wurden je 900 mg Doisynolsäure in 20 cm³ Aceton + 900 mg 10-proz. Palladium/Tierkohle im rotierenden Bombenrohr 6 Stunden auf 320° erhitzt.

Nach dem Erkalten spülte man den Inhalt heraus, nutschte ab und wusch den Katalysator mit Aceton gut aus.

Nun goss man die vereinigten Filtrate der beiden Ansätze in Wasser und nahm das ausfallende Produkt in Äther auf. Zuerst wurde die Ätherlösung im Scheidetrichter erschöpfend mit verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt. Beim Ansäuern fielen aus der wässrigen Lösung 170 mg zum Teil krystallisierte Carbonsäure wieder aus. Anschliessend behandelte man die Ätherlösung mehrmals mit starker Natronlauge. Dabei schied sich aus der alkalischen wässrigen Lösung fast quantitativ das schwerlösliche Natriumsalz des gebildeten Phenanthrols aus, welches abgenutscht und mit Äther ausgewaschen wurde. Aus dem alkalischen Filtrat konnten nach dem Ansäuern nur noch 30 mg eines dunkelgefärbten Produktes isoliert werden.

Das Natriumsalz wurde in 30 cm³ Wasser aufgeschlämmt, angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Neutralwaschen und Verdampfen des Äthers blieben 870 mg gefärbtes aber krystallisiertes Rohprodukt zurück. Dieses wurde aus einem Bad von 150—160° im Hochvakuum sublimiert. Dabei wurden 810 mg nahezu farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 158—164° gewonnen. Aus 2 cm³ Xylol umgelöst, krystallisierte das 1-Äthyl-2-methyl-phenanthrol in kleinen derben Nadeln und schmolz bei 165—167° (Ausbeute 675 mg). Nach einer weiteren Sublimation und Umlösen aus Xylol wurden schliesslich 560 mg reinstes Produkt vom Smp. 166—167° (38% der Theorie) erhalten.

4,30; 4,838 mg Subst. gaben 13,66; 15,30 mg CO₂ und 2,65; 3,04 mg H₂O

C ₁₇ H ₁₆ O	Ber. C 86,40	H 6,82%
	Gef. „ 86,64; 86,34	„ 6,89; 7,03%

Sämtliche Mutterlauge-Präparate reinigte man über das schwerlösliche Benzoat und erhielt auf diese Weise weitere 107 mg reinstes Äthyl-methyl-phenanthrol, wodurch sich die Gesamtausbeute auf 667 mg erhöhte, d. h. auf 54,2% der Theorie, bezogen auf 1,80 g angewandte Doisylnsäure.

1-Äthyl-2-methyl-7-benzoyloxy-phenanthren.

100 mg Äthyl-methyl-phenanthrol vom Schmelzpunkt 166—167° wurden nach *Schotten-Baumann* benzoyliert. Dabei entstand quantitativ das Benzoat. Es schmolz nach 2-maligem Umlösen aus Xylol bei 192—193,5°.

3,762; 3,619 mg Subst. gaben 11,680; 11,227 mg CO₂ und 1,994; 1,893 mg H₂O

C ₂₄ H ₂₀ O ₂	Ber. C 84,68	H 5,93%
	Gef. „ 84,73; 84,66	„ 5,93; 5,87%

1-Äthyl-2-methyl-phenanthren.

Die Destillation des Phenanthrol-Derivates mit Zinkstaub erwies sich als eine sehr verlustreiche Reaktion. Nach vielen Vorversuchen, wobei einerseits die Art der Destillation variiert, andererseits mit wechselnden Mengen Zink gearbeitet wurde, gelangte man schliesslich zu folgenden optimalen Versuchsbedingungen: 200 mg Äthyl-methyl-phenanthrol wurden innig mit 10 g reinstem Zinkstaub (*Schering*) vermischt und in 10 Portionen in kleinen Reagensgläsern über dem Mikrobrenner erhitzt. Dabei destillierte ein grünlichgelbes Öl ab, welches nach dem Abkühlen erstarrte. Hierauf wurden die Reagensgläschen mit Äther ausgewaschen und der Zinkstaub wiederholt in Aceton ausgekocht. Sämtliche Filtrate goss man in Wasser, nahm in Äther auf und wusch zur Entfernung nicht angegriffenen Phenanthrols mit 10-n. Natronlauge aus. Auf diese Weise wurden 70 mg Phenanthrol zurückgewonnen und als neutrales Reaktionsprodukt 80 mg gelbliche Krystalle erhalten.

Das rohe Neutralprodukt wurde vereinigt mit den entsprechenden Neutralprodukten aus den Vorversuchen, während das regenerierte Phenanthrol zusammen mit den früheren Regeneraten nochmals einer Destillation mit Zinkstaub unterworfen wurde. Schliesslich konnten ausgehend von insgesamt 400 mg Äthyl-methyl-phenanthrol 185 mg rohes Äthyl-methyl-phenanthren zur weiteren Reinigung gesammelt werden. Das Rohprodukt wurde

in 20 cm³ Petroläther gelöst und von wenig Ungelöstem abfiltriert. Nach dem Verdampfen des Petroläthers blieben 155 mg gelbes Öl zurück, welches beim Anreiben erstarrte. Dieses wurde aus einem Bad von 80—95° im Vakuum von 0,2 mm sublimiert. Ausbeute: 130 mg hellgrün fluoreszierendes Krystallinat vom Smp. 64—71°. Dieses wurde in 30 cm³ Petroläther gelöst und anschliessend mit kleinen Portionen (ca. 2 cm³) konz. Schwefelsäure behandelt. Die ersten Anteile färbten sich dabei dunkelviolett. Diese Operation wurde so oft wiederholt, bis sich die Schwefelsäure kaum mehr verfärbte. Nach dem Neutralwaschen dampfte man die Petroläther-Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand, 110 mg leicht gelbstichiges Krystallinat, wurde im Hochvakuum sublimiert und dabei 95 mg rein weisses 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren erhalten. Die Krystalle wurden dreimal aus Methanol umgelöst und schmolzen dann bei 80—81°. Ausbeute 35 mg.

3,058; 3,237 mg Subst. gaben 10,40; 10,98 mg CO₂ und 2,00; 2,13 mg H₂O

C₁₇H₁₆ Ber. C 92,68 H 7,32%

Gef. „ 92,81; 92,57 „ 7,32; 7,36%

Aus den Mutterlaugen liessen sich noch weitere 40 mg 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren gewinnen.

Zur Darstellung des Pikrates wurden 40 mg 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren und 35 mg reinste Pikrinsäure in 2 cm³ Äthanol gelöst. Nach kurzem Stehen der eingeeengten Lösung schieden sich orangerote Spiesse vom Schmelzpunkt 132—134° aus. Sie wurden aus Äthanol umgelöst, worauf man 40 mg reines Pikrat vom Smp. 134—135° erhielt.

1,068 mg Subst. gaben 0,089 cm³ N₂ (21°, 739 mm)

C₂₃H₁₉O₇N₃ Ber. N 9,35 Gef. N 9,40%

Die Analysen und Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel
Pharmazeutische Abteilung

15. Strukturchemische Untersuchungen XIV.

Zur Kenntnis der Dithioamide der Azelain- und Sebacin säure

von H. Lehr, H. J. Micheels und H. Erlenmeyer.

(23. XII. 44.)

H. Erlenmeyer und *G. Bischoff*¹⁾ beschrieben erstmalig die Darstellung des Adipinsäure-dithioamids aus dem entsprechenden Nitril durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff. Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Kondensationsfähigkeit von Dithioamiden beschreiben wir im folgenden die Darstellung der Dithioamide höherer, aliphatischer Dicarbonsäuren. Verwendet wurden die Azelain- und Sebacin säure, bzw. deren Nitrile, die aus den entsprechenden Diamiden durch Entwässerung mit Phosphorpentachlorid nach dem Verfahren von *W. Solonina*²⁾ gewonnen wurden.

¹⁾ Helv. **27**, 412 (1944).

²⁾ ж **29**, 410 (1897); C. **1897**, II, 848.