

62,8 mg Ausgangsmaterial eluiert, mit Benzol der Dioxy-ester (VIII), der nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther und verd. Methanol bei 105–107,5° schmolz (Blättchen).

$[\alpha]_D^{15} = +63,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,372$ in Methanol).

13,713 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,87^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,808 mg Subst. gaben 9,942 mg CO₂ und 3,190 mg H₂O

C₂₅H₄₀O₅ (420,57) Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,25 „ 9,38%

Versuche zur Wasserabspaltung

aus 3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII).

54 mg nicht ganz reiner 3-Keto-11,12-dioxy-cholansäure-methylester (VIII) mit 2 cm³ Methanol u. 0,2 cm³ 50-proz. H₂SO₄ 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Mit Wasser verdünnt, Methanol im Vakuum entfernt u. ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene, getrocknete und eingeeengte Ätherlösung wurde mit Diazomethan versetzt. Nach 5 Min. wie üblich aufgearbeitet. 50 mg Methylester, an 1,5 g Al₂O₃ chromatographiert. Nur die mit Benzol-Petroläther 4:1, Benzol und Benzol-Äther eluierten Fraktionen krystallisierten und stellten unverändertes Ausgangsmaterial (VIII) dar. Diese wurden bei 0,001 mm und 180° Badtemperatur im Molekularkolben sublimiert und 33,5 mg des aus verd. Methanol umkrystallisierten Destillats (Smp. 103–106°) mit 1 g geschmolzenem und fein gepulvertem Kaliumhydrogensulfat gut vermischt und im Molekularkolben bei 0,001 mm destilliert. Zuerst 2 Std. auf 140° erhitzt, dann die Temperatur im Verlaufe von weiteren 2½ Std. auf 220° gesteigert u. noch 1 Std. bei dieser Temperatur belassen. Braunes Sublimat (25,6 mg) an 750 mg Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläthergemischen erhaltenen Fraktionen krystallisierten nicht. Mit Benzol wurde nur wenig unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eid. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

80. Über Steroide.

47. Mitteilung¹⁾.

Eine vereinfachte Synthese der Bisdehydro-doisylnsäure und verwandter Verbindungen. Über oestrogene Carbonsäuren VII

von G. Anner und K. Miescher.

(21. III. 46.)

a) Bisdehydro-doisylnsäure.

Kürzlich wurde die Totalsynthese der beiden racemischen Bisdehydro-doisylnsäuren beschrieben²⁾³⁾. Sie führte ausgehend von der Cleve-Säure (I) über das 1-Jod-6-methoxy-naphthalin (II) und das 1-(β-Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin (III) entsprechend der Formelreihe IV—X zum tertiären Carbinol (XI) und nach Wasserabspaltung sowie Hydrierung über XIIa zur Säure (XIIIb).

¹⁾ 46. Mitteilung, siehe Helv. **29**, 33 (1946).

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

³⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945).

Diesen vielstufigen Synthesenweg konnten wir nun wesentlich abkürzen, indem wir auf das Bromid (III) α -Propionyl-propionsäuremethylester einwirken liessen unter Bildung von XIV, worauf wir durch Ringschlussreaktion direkt zu XI und XIIa gelangten¹⁾.

Da das Bromid (III) sehr träge mit β -Ketosäure-estern reagiert, musste zur vollständigen Umsetzung 64 Stunden in Xylollösung gekocht werden. Beim Arbeiten in Stickstoffatmosphäre konnten Ausbeuten von über 80% erreicht werden. Den im Hochvakuum destillierten Keto-ester (XIV) unterwarfen wir zwecks Ringschluss der Einwirkung von eiskalter 80-proz. Schwefelsäure, wobei er mit einer charakteristischen Rotfärbung in Lösung ging. Die Methoxygruppe in 6-Stellung scheint den Ringschluss so stark zu begünstigen, dass unter den eingehaltenen milden Bedingungen praktisch nur Ringkondensation stattfindet und Keton- sowie Säurespaltung fast gänzlich zurücktritt. Überraschenderweise liess sich im vorliegenden Falle das primäre Kondensationsprodukt, das Carbinol (XI), in guter Ausbeute isolieren. Es entstand durch Addition des reaktionsfähigen Wasserstoffatoms in 2-Stellung des Naphthalinkerns an die Ketogruppe der aliphatischen Seitenkette. Unseres Wissens ist die Isolierung ähnlicher primärer Cyclisationsprodukte bisher nicht beschrieben worden²⁾.

Das Carbinol (XI) konnte in Form der beiden bereits bekannten Epimeren vom Smp. 128—129,5⁰ bzw. 152—153,5⁰ gefasst werden. Infolge teilweiser Wasserabspaltung liessen sich aber auch die beiden isomeren ungesättigten Methylester (XIIa) vom Smp. 118—119⁰ bzw. 134—137⁰ bei der fraktionierten Krystallisation nachweisen.

Für die Gewinnung der Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIb) wird zweckmässig auf die Trennung der Ringschlussprodukte verzichtet. Wir unterwarfen direkt das rohe Kondensationsprodukt der Wasserabspaltung mit Ameisensäure oder Jod und verseiften anschliessend die Estergruppe von XIIa. Das so erhaltene Gemisch der beiden isomeren, ungesättigten Säuren (XIIb) wurde in stark alkalischer wässriger Lösung mit *Rupe*-Nickel bei 50⁰ in guter Ausbeute zum Methyläther der wirksamen *n*-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa) neben wenig iso-Säure hydriert.

Durch Spaltung der Methoxylgruppe lassen sich in gewohnter Weise die beiden diastereomeren Bisdehydro-doisylnsäuren (XIIIb) selbst gewinnen.

Die Konstitution der Verbindungen XI, XII und XIII wurde durch Analyse und Vergleich mit den nach dem ursprünglichen Verfahren gewonnenen sichergestellt.

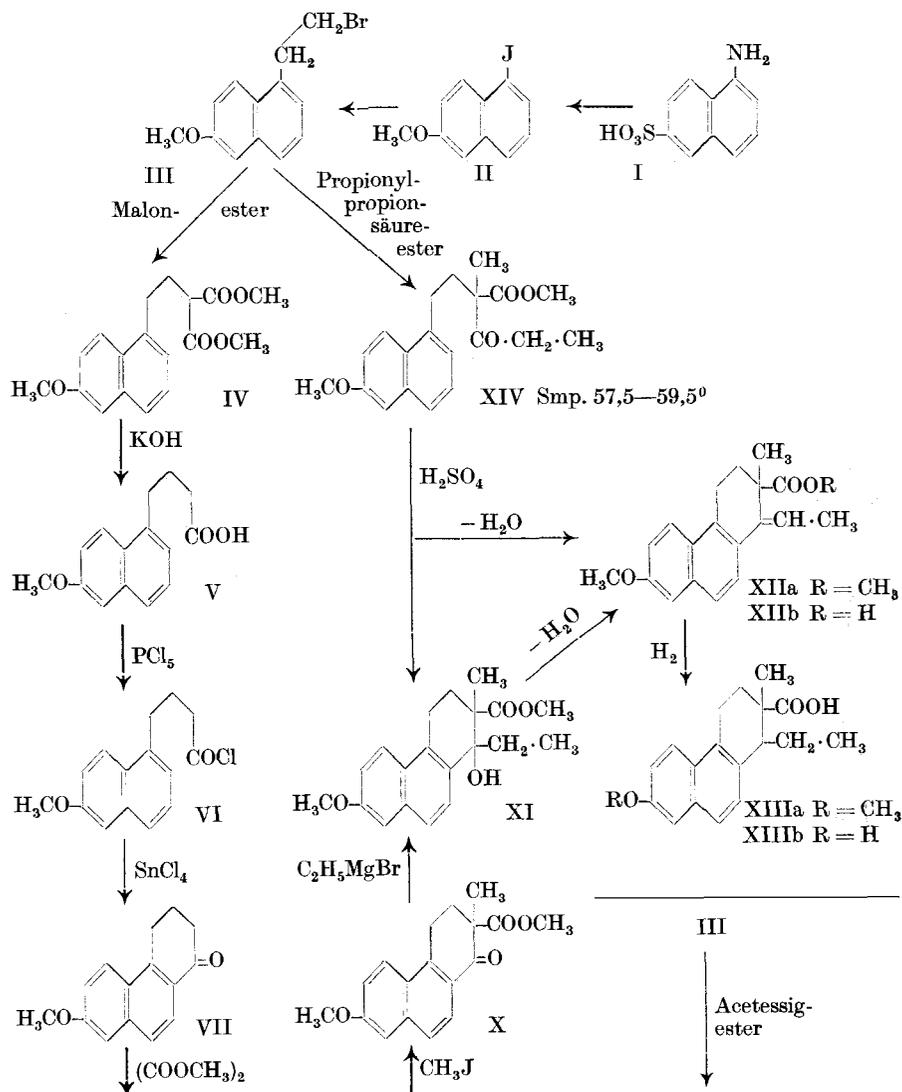
¹⁾ Das neue Darstellungsverfahren wurde am 30. 11. 1944 in der Schweiz zum Patent angemeldet.

²⁾ In einer ähnlichen Versuchsreihe erhielten *W. E. Bachmann, R. A. Gregg* und *E. F. Pratt*, *Am. Soc.* **65**, 2314 (1943), nur Wasserabspaltungsprodukte.

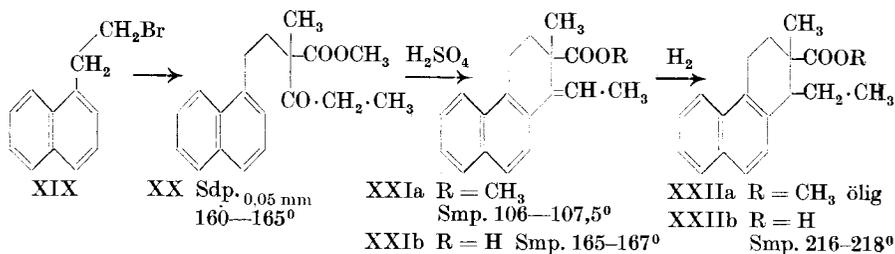
b) Homologe und Analoge der Bisdehydro-doisylnsäure.

Schon nach der früheren Methode hatten wir einige Homologe der Bisdehydro-doisylnsäure hergestellt¹⁾. Mit Hilfe des neuen Verfahrens wurde eine Reihe ähnlicher Verbindungen gut zugänglich.

Liess man das Bromid (III) mit Acetessigester reagieren, so entstand das 5-(6'-Methoxynaphthyl-1')-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XV). Die Einwirkung von kalter 80-proz. Schwefelsäure auf das Keton führte unter Wasserabspaltung und teilweiser Verseifung zur

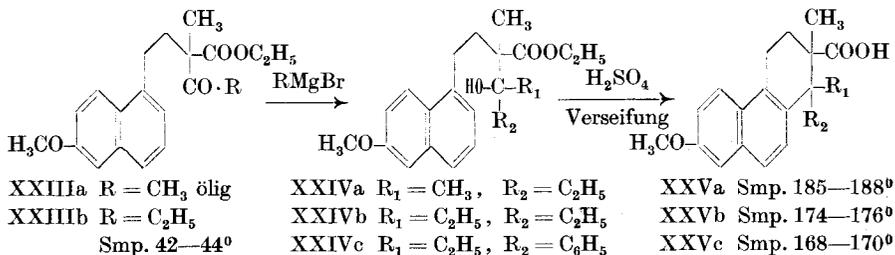


¹⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **28**, 1506 (1945).



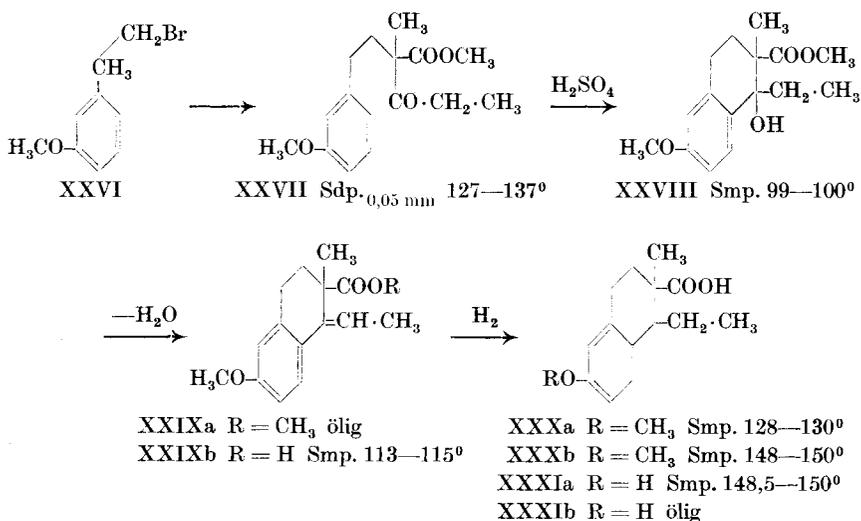
Durch Hydrierung der freien Säure (XXIb) in alkalischer Lösung erhielten wir die gewünschte 1-Äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXIIb). Vermutlich lag die n-Form vor. Die gleiche Säure entstand auch durch Hydrierung des ungesättigten Esters (XXIa) mit Platinoxid und Eisessig und Verseifung des erhaltenen öligen hydrierten Esters (XXIIa), welcher letzterer auch durch Einwirkung von Diazomethan auf die Säure (XXIIb) gewonnen wurde.

Eine Abwandlung unserer Synthese eröffnete den Zugang zu neuen homologen Bisdehydro-doisyngsäuren, die in 1-Stellung einen weiteren Substituenten aufweisen. Durch Einwirkung von *Grignard*-Reagens auf Keto-ester vom Typus XXIII entstanden nämlich tertiäre Carbinole, die sich durch Kondensation mit Schwefelsäure direkt zu den in 1-Stellung total substituierten Bisdehydro-doisyngsäuren cyclisieren liessen. So gewannen wir aus dem Keto-ester (XXIIIa), hergestellt aus dem Kaliumsalz von XV und Methyljodid, über das Carbinol (XXIVa) die 1-Methyl-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVa) und aus dem Keto-ester (XXIIIb) mit Hilfe von Äthyl- bzw. Phenylmagnesiumbromid über die Carbinole (XXIVb) und (XXIVc) die 1,1-Diäthyl- bzw. die 1-Äthyl-1-phenyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVb) bzw. (XXVc). Von den Säuren XXVa und XXVc wurde nur die eine Form isoliert.



Schliesslich stellten wir ein vereinfachtes Modell einer Bisdehydro-doisyngsäure dar, das nur einen partiell hydrierten Naphthalinring enthält. Ausgehend vom m-Methoxy-phenyläthylbromid (XXVI), das mit α -Propionyl-propionsäure-methylester umgesetzt

wurde, erhielt man den Keto-ester (XXVII), der sich mittels eis-kalter 80-proz. Schwefelsäure in glatter Reaktion zum Carbinol (XXVIII) und, unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser, zum ungesättigten Ester (XXIX a) cyclisieren liess. Hydrierung der freien Säure (XXIX b) führte sowohl in alkalischer wie saurer Lösung im wesentlichen zu derselben gesättigten Säure (XXX a), die nach der Ätherspaltung die Oxy-säure (XXXI a) lieferte. Bei der Reduktion entstand aber in sehr geringer Menge die höher schmelzende, offenbar isomere Methoxy-säure (XXX b), die nach anschliessender Äther-spaltung zur erwarteten diastereomeren Oxy-säure (XXXI b) führte. Sie wird noch weiter untersucht.



Die Wirkung der beschriebenen Phenanthren- und Naphthalin-2-carbonsäuren wurde von *E. Tschopp*¹⁾²⁾ in unserem biologischen Laboratorium im Oestrustest an der Ratte nach einmaliger subcutaner oder oraler Applikation in hydrogencarbonatalkalischer Lösung bestimmt. In untenstehender Tabelle sind die Schwellenwerte wiedergegeben.

Aus der Tabelle S. 592 wie aus den früheren Befunden ergibt sich, dass für das Zustandekommen einer besonders hohen oestrogenen Wirksamkeit von Tetrahydrophenanthrenen die gleichzeitige Anwesenheit einer Carboxylgruppe in 2-, von Alkylgruppen in 1- und 2- und einer Oxy- bzw. Methoxygruppe in 7-Stellung benötigt

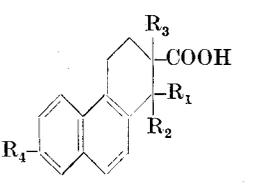
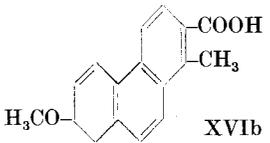
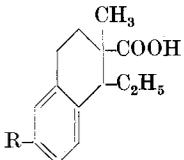
¹⁾ *E. Tschopp*, Schweiz. med. Wschr. **74**, 1310 (1944).

²⁾ Eine ausführlichere Arbeit von *E. Tschopp* (Helv. physiol. pharmacol. acta) befindet sich im Druck.

wird, wobei aber die sterische Lage der Substituenten am hydrierten Ring ausschlaggebend ist. Überraschenderweise erwies sich das Vorhandensein einer 7-Oxy- bzw. 7-Methoxygruppe weniger wichtig¹⁾ als dasjenige geeigneter Kohlenwasserstoffreste in 1- und 2-Stellung.

Tabelle.

Homologe und analoge Bisdehydro-foisynolsäuren.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Oestrus-Schwellenwert an der Ratte in γ	
					subcutan	oral
XIIIb	C ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	0,1—0,15	0,1—0,2
XVIIIa	CH ₃	H	H	OCH ₃	150	150
XVIIIb	CH ₃	H	H	OH	150	150
XXIIb	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	5	5—10
XXVa	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	0,1—0,2	0,1—0,2
XXVb	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	1	1
XXVc	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	OCH ₃	mit 500 γ noch unwirksam	
 XVIb	—	—	—	—	mit 1000 γ noch unwirksam	
 CH ₃ -COOH -C ₂ H ₅ R	XXXa			R	mit 1000 γ noch unwirksam	
	XXXb			OCH ₃	mit 1000 γ noch unwirksam	
	XXXIa			OH	mit 1000 γ noch unwirksam	
	XXXIb			OH	mit 1000 γ noch unwirksam	

Die gänzlich aromatische Carbonsäure (XVIb) war wirkungslos; das gleiche gilt für die in überwiegender Masse entstehende Modell-säure der Naphthalinreihe (XXXa bzw. XXXIa), sowie für die diastereoisomere Methoxy-säure XXXb und die freie Oxy-säure XXXIb²⁾.

¹⁾ Die 7-Desoxy-bisdehydro-foisynolsäure (XXIIb) ist allerdings etwa 50mal weniger wirksam als die 7-Oxy-säure. Nach *W. E. Bachmann* und *A. L. Wilds*, *Am. Soc.* **62**, 2084 (1940), erwies sich *d,l*-Desoxy-equilenin in Dosen von 500 γ als wirkungslos.

²⁾ Nach einer privaten Mitteilung beabsichtigt Herr Prof. *A. Horeau*, Collège de France, derartige Säuren analog unserem ersten Bisdehydro-foisynolsäure-Verfahren zu gewinnen.

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Synthese der racemischen Bisdehydro-doisylnsäure.

6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbomethoxy-hexan-3-on
(XIV).

Zu 5,07 g (0,13 Grammatom) pulverisiertem Kalium unter 100 cm³ Xylol wurden 21,6 g (0,15 Mol) α -Propionyl-propionsäure-methylester in 50 cm³ Xylol gegeben. Sofort trat Reaktion ein unter Bildung des krystallinen Kaliumsalzes. Um die letzten Spuren Kalium umzusetzen, wurde kurz zum Sieden erhitzt. Dann liess man abkühlen und tropfte eine Lösung von 26,5 g (0,1 Mol) 1-(β -Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin in 50 cm³ Xylol zu. Die Mischung wurde anschliessend 64 Stunden in Stickstoffatmosphäre am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde auf eiskalte Essigsäure gegossen und das Xylol mit kalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde bei 40 mm verdampft. Aus dem Rückstand erhielt man das reine Reaktionsprodukt durch Destillation im Hochvakuum (Sdp._{0,05 mm} 185—195°). Das hellgelbe, viskose Öl krystallisierte nach einiger Zeit und liess sich aus Petroläther umlösen. Smp. 57,5—59,5°.

C ₂₀ H ₂₄ O ₄	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,05	„ 7,45%

Ringschluss-Reaktion.

66,72 g des β -Ketosäure-esters (XIV) wurden mit 1350 cm³ eiskalter 80-proz. Schwefelsäure in einer Flasche 15 Stunden bei 0° geschüttelt. Sofort trat eine charakteristische Rotfärbung auf und der Keto-ester ging langsam vollständig in Lösung. Dann wurde auf Eis gegossen, wobei das Reaktionsprodukt als hellgelb gefärbtes Krystallisat ausfiel. Man nahm in viel Äther auf und schüttelte mit verdünnter Sodalösung geringfügige saure Anteile aus. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen wurde der Äther abdestilliert. Noch bevor das zurückbleibende hellgelbe Öl (59,5 g) krystallisierte, wurde in 50 cm³ Isopropyläther heiss gelöst.

Fraktion I. 1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XI) vom Smp. 128—129,5°.

Zuerst erschienen wohlausgebildete durchsichtige Krystalle. Sobald aus der noch warmen Lösung ein weiteres, kugelig aussehendes Krystallisat sich abzuschneiden begann, wurde die Mutterlauge abgegossen. Die wasserklaren Krystalle (8,9 g) wusch man mit 20 cm³ warmem Isopropyläther aus. Nach drei Krystallisationen aus Alkohol schmolz das Carbinol (XI) bei 128—129,5°.

C ₂₀ H ₂₄ O ₄	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 72,90	„ 7,31%

Fraktion II. 1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XI) vom Smp. 152—153,5°.

Aus der Isopropyläther-Mutterlauge krystallisierten beim Erkalten auf Raumtemperatur 8,4 g. Nach vier Krystallisationen aus Alkohol betrug der Schmelzpunkt des epimeren Carbinols (XI) 152—153,5°.

C ₂₀ H ₂₄ O ₄	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. „ 73,21	„ 7,28%

Die beiden epimeren Carbinole (XI) vom Smp. 128—129,5° bzw. 152—153,5° sind nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit den früher beschriebenen identisch²⁾.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945); das eine Epimere schmolz danach bei 124—127°.

Fraktion III. Carbinol (XI) vom Smp. 128—129,5°.

Die Isopropyläther-Mutterlauge von Fraktion II wurde nun mit 100 cm³ Alkohol versetzt und auf ca. 100 cm³ eingengt. Es krystallisierten 20 g eines bei 95—107° schmelzenden Produktes. Nach Umlösen aus Alkohol gewann man weitere 7 g reines Carbinol (XI) vom Smp. 128—129,5°.

Fraktion IV. 1-Äthyliden-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 134—137°.

Die Alkohol-Mutterlauge von Fraktion III lieferte beim Stehen im Kälteschrank ein letztes Krystallinat (16,2 g) vom Smp. 87—105°. Die Farbreaktion mit warmer Ameisensäure zeigte immer noch die Anwesenheit von Carbinol an. Da man durch weiteres Umlösen zu keinen scharf schmelzenden Produkten gelangte, wurden die noch vorhandenen Carbinol-Anteile durch kurzes Erwärmen mit 40 cm³ Ameisensäure der Wasserabspaltung unterworfen. Dann wurde in Wasser gegossen, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, der Äther mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Den zum grössten Teil krystallisierten Rückstand löste man aus Alkohol um. Es wurden 8,2 g Krystalle erhalten. Nach zweimaligem Umlösen schmolz das Produkt bei 134—137° und stellte den ungesättigten Methylester (XIIa) dar.

C ₂₀ H ₂₂ O ₃	Ber. C 77,39	H 7,14%
	Gef. „ 77,21	„ 6,97%

Fraktion V. Isomerer 1-Äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-methylester (XIIa) vom Smp. 118—119°.

Beim Einengen der obigen Mutterlauge erhielt man weitere 3,8 g Krystalle. Daraus gewann man nach Umlösen aus Methanol den isomeren ungesättigten Methylester (XIIa) vom Smp. 118—119°.

C ₂₀ H ₂₂ O ₃	Ber. C 77,39	H 7,14%
	Gef. „ 77,38	„ 7,31%

Die beiden isomeren ungesättigten Methylester (XIIa) vom Smp. 134—137° bzw. 118—119° sind nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit den früher beschriebenen identisch¹⁾.

Methyläther der racemischen n-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa).

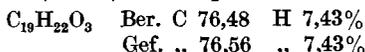
Das rohe Ringschluss-Produkt aus 9 g Keto-ester (XIV) wurde zwecks Wasserabspaltung mit 15 cm³ Ameisensäure im Wasserbad kurz erwärmt; man goss auf Eis, nahm in Äther auf, wusch mit verdünnter Natronlauge und Wasser und verdampfte das Lösungsmittel nach dem Trocknen mit Natriumsulfat. Den zum grössten Teil krystallisierten Rückstand lösten wir in wenig Alkohol und tropften die Lösung bei 140° zu einer Mischung aus 20 g Kaliumhydroxyd und 10 g Wasser. Die Temperatur liess man langsam auf 170° steigen, wobei das Kaliumsalz bald fest ausfiel. Dieses nahm man in Wasser auf, entfernte durch Schütteln mit Äther wenig harzige Neutralkörper und säuerte mit verdünnter Salzsäure an. Die Säure (XIIb) schmolz nach Krystallisation aus Alkohol bei 163—175° und wog 5,24 g (Isomerengemisch).

15 g dieses Produktes wurden in 700 cm³ 0,7-n. NaOH heiss gelöst und bei 50° mit 20 g Rupe-Nickel hydriert. Nach dem Abnutschen des Katalysators fällte man mit verdünnter Salzsäure und löste aus Aceton um. Wir erhielten 12,73 g Methyläther der racemischen n-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa). Das Analysenpräparat schmolz bei 228—230°.

C ₁₉ H ₂₂ O ₃	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 76,26	„ 7,39%

¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, *Helv.* **28**, 1342 (1945).

Nach weitgehendem Einengen der Mutterlauge wurden 1,32 g Methyläther der racemischen iso-Bisdehydro-doisylnsäure (XIIIa) vom Smp. 204—206° erhalten.

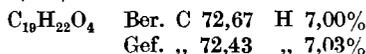


Die beiden isomeren gesättigten Säuren (XIIIa) waren nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit den früher beschriebenen identisch¹).

2. Synthese der 1-Methyl-7-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVIII b).

5-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XV).

Zu 5,85 g pulverisiertem Kalium in 50 cm³ Xylol wurden unter Umschütteln 30 cm³ Acetessigsäure-äthylester in 50 cm³ Xylol getropft. Sofort trat heftige Reaktion ein. Die Kaliumverbindung löste sich mit rotbrauner Farbe, um in der Kälte zum Teil als weisses Krystallpulver auszufallen. Nach der Zugabe von 26,5 g Bromid (III), gelöst in 60 cm³ Xylol, liess man 16 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss kochen. Der in üblicher Weise isolierte Keto-ester (XV) siedete unter 0,2 mm bei 190—200°.

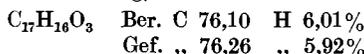


Ringschluss-Reaktion.

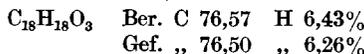
4 g Keto-ester (XV) wurden 16 Stunden bei 0° mit 150 cm³ 80-proz. Schwefelsäure geschüttelt. Die orange-rote, klare Lösung goss man auf Eis und trennte das Reaktionsprodukt in saure (3 g) und neutrale (0,83 g) Anteile.

a) Saurer Anteil: 1-Methyl-7-methoxy-3,4-dihydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVIIb).

Die Reinigung des sauren Anteils erfolgte über ein sehr schwer lösliches Natriumsalz. Die hieraus gewonnene freie Säure (XVIIb) schmolz nach Umkrystallisation aus Aceton bei 238—240° (unter Zersetzung). Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: rot-braun.

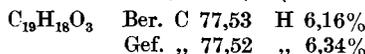


Methylester (XVIIa). Wir erhielten ihn mit Diazomethan in glitzernden Plättchen vom Smp. 166—168° (aus Methanol).



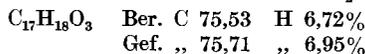
b) Neutralanteil: 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (XVIa).

Aus dem Neutralteil gewannen wir nach Umlösen aus Aceton den rein aromatischen Ester (XVIa). Er schmolz bei 159,5—161,5° (aus Alkohol).



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

1 g rohe ungesättigte Säure (XVIIb) lösten wir in 150 cm³ 0,05-n. NaOH und hydrierten bei 58° mit 1 g Nickelkatalysator. Das Natriumsalz war zum Teil ausgefallen und löste sich erst wieder im Verlaufe der Hydrierung. Nach 5 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Ansäuern der alkalischen Lösung wurde die hydrierte Säure (XVIIIa) gewonnen, die aus Methanol umkrystallisiert bei 203—204° schmolz. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: gelb.



¹) J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945).

Methylester. Er entstand mit Diazomethan und bildete feine verfilzte Nadelchen vom Smp. 110—112° (aus Methanol).

$C_{18}H_{20}O_3$	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. „ 75,97	„ 7,13%

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

0,44 g Methoxy-Säure (XVIIIa) erhitzen wir 3 Stunden mit 4 g Pyridinhydrochlorid auf 170°. Dann nahm man in Äther auf und wusch mit verdünnter Salzsäure und Wasser. Nach Umlösen aus Essigester schmolz die Oxy-Säure (XVIIIb) bei 180—185°. Sie hielt Krystall-Essigester hartnäckig zurück und musste im Hochvakuum bei 150° im Luftstrom getrocknet werden.

$C_{16}H_{16}O_3$	Ber. C 74,98	H 6,29%
	Gef. „ 74,67	„ 6,24%

1-Methyl-7-methoxy-phenanthren-2-carbonsäure (XVIb).

Aus der methanolischen Mutterlauge der hydrierten Methoxy-säure (XVIIIa) konnten geringe Mengen der vollständig dehydrierten Phenanthren-carbonsäure (XVIb) isoliert werden. Die langen Nadeln schmolzen nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 288—290° (unter Dunkelfärbung). Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 : gelb.

$C_{17}H_{14}O_3$	Ber. C 76,67	H 5,30%
	Gef. „ 76,32	„ 5,44%

Sie entstand auch durch Verseifung des Äthylesters (XVIa) mit Kalilauge in Äthanol.

Methylester. Der mit Diazomethan hergestellte Ester (XVIc) krystallisierte in glitzernden Plättchen und schmolz bei 184—186° (aus Methanol).

$C_{18}H_{16}O_3$	Ber. C 77,12	H 5,75%
	Gef. „ 77,13	„ 5,68%

3. Synthese der 1-Äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXII b).

6-(Naphthyl-1')-4-methyl-4-carbomethoxy-hexan-3-on (XX).

23,5 g 1-(β -Bromäthyl)-naphthalin (XIX) wurden mit dem Kaliumsalz aus 3,9 g Kalium und 14,4 g α -Propionyl-propionsäure-methylester in 200 cm³ Xylol 60 Stunden unter Stickstoff am Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir 17,5 g (58,7%) Keto-ester (XX) vom Sdp_{0,05 mm} 160—165°.

$C_{19}H_{22}O_3$	Ber. C 76,28	H 7,40%
	Gef. „ 76,48	„ 7,43%

1-Äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXIb).

10,9 g Ketosäure-ester (XX) wurden mit 250 cm³ 90-proz. Schwefelsäure 16 Stunden bei 0° geschüttelt. Die dunkelblau gefärbte Lösung goss man auf Eis und isolierte nach üblicher Aufarbeitung 4,2 g öligen Neutralteil. Der Rest war sulfuriert worden. Den Neutralteil verseiften wir bei 170° mit konz. Kalilauge und erhielten nach Umlösen aus Methanol die bei 165—167° schmelzende ungesättigte Säure (XXIb).

$C_{18}H_{18}O_2$	Ber. C 81,17	H 6,81%
	Gef. „ 80,98	„ 6,98%

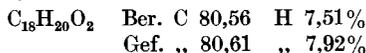
Methylester (XXIa). Mit Diazomethan hergestellt, schmolz er bei 106—107,5° (aus Methanol).

$C_{19}H_{20}O_2$	Ber. C 81,39	H 7,19%
	Gef. „ 81,16	„ 7,14%

1-Äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXIIb).

a) Durch Hydrierung des Natriumsalzes von (XXIb).

0,6 g ungesättigte Säure (XXIb) lösten wir in 25 cm³ 0,7-n. NaOH und hydrierten bei 50° mit 1,8 g Nickelkatalysator nach *Rupe*. Nach 3 Stunden kam die Hydrierung zum Stillstand. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Säure (XXIIb) aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 216—218°.



Methylester (XXIIa). Mit Diazomethan wurde ein Öl erhalten, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

b) Durch Hydrierung des Methylesters (XXIa).

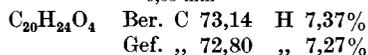
0,3 g ungesättigter Methylester (XXIa) vom Smp. 106—107,5° wurden in 15 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,05 g Platinoxid hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 1 Stunde aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein farbloses Öl, das nicht krystallisierte. Dieses verseiften wir bei 170° mit konz. Kalilauge und erhielten in quantitativer Ausbeute die gesättigte Säure (XXIIb) vom Smp. 216—218°; sie erwies sich identisch mit der durch Hydrierung in alkalischem Medium erhaltenen Säure.

4. Synthese der 1,1-disubstituierten Bisdehydro-doisylnsäuren.

I. Darstellung des Keto-esters.

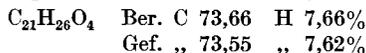
a) 5-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-3-methyl-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XXIIIa).

Zu 1,17 g pulverisiertem Kalium unter 50 cm³ Benzol wurden 9,4 g Keto-ester (XV) in 20 cm³ Benzol gegeben und 1/2 Stunde am Rückfluss gekocht. Die dunkelbraune Lösung des Kaliumsalzes wurde nach dem Erkalten mit 5 cm³ Methyljodid versetzt, 15 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend 1/2 Stunde gekocht. Die gekühlte Mischung goss man auf Eis und wusch die benzolische Lösung zweimal mit Wasser. Der nach dem Verdampfen des Benzols erhaltene Rückstand des neuen Ketons wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp_{0,05 mm} 180—190°.



b) 6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbäthoxy-hexan-3-on (XXIIIb).

Der Keton-ester (XXIIIb) wurde nach der für die Darstellung von XIV beschriebenen Methode aus dem Kaliumsalz des Propionyl-propionsäure-äthylesters und dem Bromid (III) gewonnen. Smp. 42—44° (aus Petroläther).

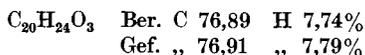


II. Darstellung der Säuren.

a) 1-Methyl-1-äthyl-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVa).

7,6 g 5-(6'-Methoxynaphthyl-1')-3-methyl-3-carbäthoxy-pentan-2-on (XXIIIa), gelöst in 20 cm³ Benzol, wurden bei 0° zur *Grignard*-Lösung aus 0,81 g Magnesium und 3,3 g Äthylbromid in 20 cm³ Äther getropft, wobei Farbumschlag eintrat. Die klare, grünlich gefärbte Lösung liess man 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen, kochte noch 1 1/2 Stunden am Rückfluss, zersetzte mit Eis und Ammoniumchlorid und nahm in Äther auf. Der Ätherrückstand bildete ein hellgelbes dickflüssiges Öl (8,1 g). Das tertiäre Carbinol zersetzte sich beim Destillationsversuch im Hochvakuum.

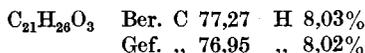
3 g rohes Carbinol (XXIVa) löste man in 15 cm³ Äther und liess es innert 1 ½ Stunden in 30 cm³ 95-proz. Schwefelsäure, die auf —3° gekühlt war, tropfen. Die dunkelrote Lösung wurde noch 3 Stunden bei —3° stehengelassen, dann auf Eis gegossen, ausgeäthert und in saure und neutrale Anteile getrennt. Der Neutralteil betrug 0,96 g und stellte ein braungefärbtes Öl dar. Nach der Verseifung desselben bei 170° mit konz. Kalilauge wurde eine ölige Säure erhalten, aus der nach einiger Zeit 0,1 g der Säure (XXVa) krystallisierten. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 185—188° (ohne Zersetzung).



b) 1,1-Diäthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVb).

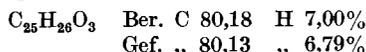
9,64 g 6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbäthoxy-hexan-3-on (XXIII b), gelöst in 50 cm³ Äther, wurden bei 0° mit einer *Grignard*-Lösung aus 0,78 g Magnesium und 3,35 g Äthylbromid in 20 cm³ Äther umgesetzt. Das Reaktionsprodukt fiel als grünlich gefärbte Masse aus. Nach 14-stündigem Stehen kochte man noch 1 Stunde und arbeitete in üblicher Weise auf, wobei 9,7 g des rohen Carbinols (XXIVb) als gelbliches dickes Öl erhalten wurden.

Zu 1 g Carbinol wurden 30 cm³ eiskalte 85-proz. Schwefelsäure gegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei 0° war das Produkt mit tieferer Farbe in Lösung gegangen. Dann goss man auf Eis und isolierte 0,58 g öligen Neutralteil. Verseifung desselben bei 170° mit konz. Kalilauge lieferte 0,4 g Rohsäure. Beim Stehen mit Methanol krystallisierten 0,05 g der ungesättigten Säure (XIIb) vom Smp. 213—215° (Zersetzung), entstanden aus Ausgangsmaterial, das sich der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid entzogen hatte. Beim Einengen der Methanolmutterlauge liess sich eine zweite Krystallfraktion (0,07 g) der gesuchten Säure (XXVb) gewinnen, die zunächst bei 156—163° und nach Umlösen aus Methanol bei 174—176° (ohne Zersetzung) schmolz.



c) 1-Äthyl-1-phenyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XXVc).

8,87 g 6-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-4-methyl-4-carbäthoxy-hexan-3-on (XXIII b) wurden in ätherischer Lösung mit Phenylmagnesiumbromid, hergestellt aus 0,72 g Magnesium und 4,46 g Brombenzol, umgesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Das 9,5 g betragende rohe Carbinol (XXIVc) schüttelte man 14 Stunden mit 300 cm³ 80-proz. Schwefelsäure bei 0°. In der rotbraunen Lösung schwamm noch ein ungelöster Klumpen. Die Lösung wurde auf Eis gegossen und aufgearbeitet. Nach Verseifung bei 170° konnten wir wieder die ungesättigte Säure (XIIb) vom Smp. 213—215° (Zers.) isolieren. Der ungelöste Klumpen wurde darauf mit 40 cm³ 85-proz. Schwefelsäure bei 0° verrührt. Nach 4 Stunden goss man die dunkelrote Lösung auf Eis, nahm in Äther auf und verseifte den öligen Neutralteil bei 170° mit konz. Kalilauge. Die Säure (XXVc) krystallisierte aus Methanol in langen Nadeln vom Smp. 168—170° (ohne Zersetzung).



5. Synthese der 1-Äthyl-2-methyl-6-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäuren (XXXIa und b).

6-(3'-Methoxy-phenyl-1')-4-methyl-4-carbomethoxy-hexan-3-on (XXVII).

Zur Kaliumverbindung, hergestellt aus 4,1 g Kalium und 19 cm³ Propionyl-propionsäure-methylester in 130 cm³ Xylol, gab man 21,5 g Bromid (XXVI) und liess die Mischung 42 Stunden in Stickstoffatmosphäre am Rückfluss kochen. Nach dem Abkühlen wurde

auf Eis nebst der berechneten Menge Essigsäure gegossen und mit Wasser neutral gewaschen. Durch Destillation erhielten wir 19,45 g (= 70%) Keto-ester vom Sdp_{0,05} mm 127—137°.

$C_{16}H_{22}O_4$	Ber. C 69,04	H 7,97%
	Gef. ,, 68,80	,, 7,84%

1-Oxy-1-äthyl-2-methyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin
2-carbonsäure-methylester (XXVIII).

5,6 g Keto-ester (XXVII) wurden bei 0° unter Rühren zu 50 cm³ 80-proz. Schwefelsäure getropft. Das Produkt ging sofort mit hellroter Farbe in Lösung. Nach 4 Stunden goss man auf Eis, nahm in Äther auf und erhielt nach dem Eindampfen 5,1 g hellgelbes Öl, das in der Kälte z. T. krystallisierte. Nach zweimaligem Umlösen aus Äther schmolz das Carbinol (XXVIII) bei 99—100°. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: kanariengelb.

$C_{18}H_{22}O_4$	Ber. C 69,04	H 7,97%
	Gef. ,, 69,07	,, 7,95%

1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin-
2-carbonsäure (XXIXb).

Der nach der Abtrennung des Carbinols (XXVIII) erhaltene nicht krystallisierte Anteil wurde zwecks vollständiger Wasserabspaltung mit 15 cm³ Ameisensäure $\frac{1}{2}$ Stunde auf 80° erwärmt, dann in Wasser gegossen, ausgeäthert, mit Wasser gewaschen und verdampft. Der ungesättigte Methylester (XXIXa) stellt ein Öl dar und wurde bei 160° mit einer Mischung von 9 g Kaliumhydroxyd, 3 cm³ Wasser und 10 cm³ Alkohol verseift. Nach dem üblichen Aufarbeiten erstarrte die Rohsäure (XXIXb) in der Kälte und wurde aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert. Smp. 113—115° (unter Zersetzung). Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: kanariengelb.

$C_{15}H_{18}O_3$	Ber. C 73,14	H 7,37%
	Gef. ,, 73,11	,, 7,31%

1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin-2-carbon-
säuren (XXXa und b).

a) Methoxy-säure (XXXa) vom Smp. 128—130°.

2,2 g ungesättigte Säure (XXIXb) wurden in 105 cm³ 0,7-n. NaOH gelöst und bei 50° mit 3 g Rupe-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Es wurde vom Katalysator abgenutscht, mit Salzsäure angesäuert und das Hydrierungsprodukt aus Methanol umkrystallisiert. Die neue Säure (XXXa) schmolz bei 128—130°. Dieselbe Säure entstand auch bei Hydrierung in saurem Medium. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄: farblos.

$C_{15}H_{20}O_3$	Ber. C 72,55	H 8,12%
	Gef. ,, 72,59	,, 7,93%

b) Methoxy-säure (XXXb) vom Smp. 148—150°.

Die Mutterlaugen von XXXa wurden eingedampft. Durch fraktionierte Reinigung aus Äther-Petroläther erhielt man eine zweite Säure (XXXb), offenbar das Diastereoisomere, das nach Krystallisation aus Petroläther bei 148—150° schmolz.

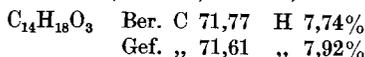
$C_{15}H_{20}O_3$	Ber. C 72,55	H 8,12%
	Gef. ,, 72,59	,, 8,12%

1-Äthyl-2-methyl-6-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäuren
(XXXIa und b).

a) Oxy-säure (XXXIa) vom Smp. 148,5—150°.

0,25 g Methoxy-säure (XXXa) vom Smp. 128—130° erhitze man mit 2,7 g Pyridinhydrochlorid im Ölbad auf 170—180°. Nach 3 Stunden wurde in Wasser gegossen,

ausgeäthert und mit Salzsäure und Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand bildete ein farbloses Öl, das beim Stehen mit Petroläther erstarrte. Nach dem Umkrystallisieren schmolz die freie Oxy-carbonsäure (XXXIa) bei 148,5—150°.



Der Mischschmelzpunkt mit Säure XXXb vom Smp. 148—150° lag bei 120—130°.

b) Oxy-säure (XXXIb), ölig.

0,1 g Methoxy-säure (XXXb) wurde in analoger Weise wie (XXXa) mit Pyridinhydrochlorid gespalten, wobei die freie Oxy-säure (XXXIb) in öligor Form entstand.

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

Forschungslaboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

81. Über den Cyclopentandion-(1,3)-dicarbonsäure-diäthylester-(2,5)

(10. Mitteilung über Ketone, Ketonsäuren und Enol-lactone)

von **Paul Ruggli** (†) und **Karl Doebel**.

(22. III. 46.)

Theoretischer Teil.

Aus der Reihe der einfachen Cyclopentan-(1,3)-dione sind bis jetzt erst wenige Vertreter bekannt. Der Grundkörper selbst, das Cyclopentan-(1,3)-dion (I) ist noch unbekannt. *C. F. Koelsch* und *St. Wawzonek*¹⁾ haben ein Triphenylderivat dargestellt. Ein Diphenylcyclopentandion-(1,3) (II) wurde zuerst von *S. Eskola*²⁾ synthetisiert und dann später am hiesigen Institut von *P. Ruggli* und *J. Schmidlin*³⁾ weiter bearbeitet. Das Diphenylcyclopentandion-(1,3) zeigte eigentümliche Eigenschaften. So gelang es nicht oder nur auf Umwegen, zu Carbonylderivaten zu gelangen, so dass in der Folge Zweifel an der Konstitution der Molekel entstanden. Es stellte sich daher die Frage, ob das Ausbleiben dieser Reaktionen vielleicht auf eine sterische Hinderung der Molekel zurückzuführen sei. Man könnte sich vorstellen, dass die in 2 und 5 eingeführten Phenylgruppen eine solche Wirkung ausübten; bei einem aliphatisch substituierten Körper sollte aber diese Hinderung weitgehend ausgeschaltet sein, und wir wollten daher an einem solchen Körper die Frage der Struktur erneut prüfen.

Aliphatisch substituierte Vertreter der Reihe sind in noch geringerer Zahl als aromatisch substituierte Körper angeführt.

¹⁾ *J. Org. Chem.* **6**, 684 (1941).

²⁾ *S. Eskola* (Diss. Helsinki 1937).

³⁾ *Helv.* **27**, 499 (1944); **29**, 383, 396 (1946); s. a. *A. Maeder*, *Helv.* **29**, 120 (1946).