

104. Über Steroide.

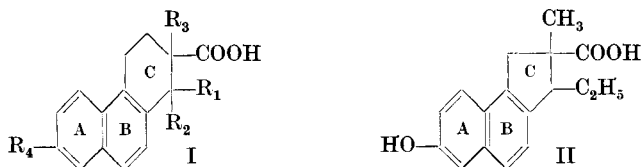
50. Mitteilung¹⁾.

C-Nor-bisdehydro-doisylnsäure. Über oestrogene Carbonsäuren VIII

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(8. V. 46.)

In den bisherigen Mitteilungen der Reihe „Über oestrogene Carbonsäuren“²⁾ wurde eingehend über die Umwandlung von Equilenin in Bisdehydro-doisylnsäure und ihre Synthese sowie diejenige solcher Homologen und Analogen der allgemeinen Formel I berichtet, die durch Variierung der Substituenten R_1 , R_2 , R_3 und R_4 entstanden waren. Dabei ergaben sich interessante Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung. Nachdem *M. Goldberg* und Mitarbeiter³⁾ zeigen konnten, dass durch Erweiterung des 5-Rings der Sexualhormone zum 6-Ring die Wirkung mehr oder weniger erhalten bleibt, schien uns die Frage von Interesse, wie sich umgekehrt die Verengung des hydroaromatischen 6-Rings der Bisdehydro-doisylnsäure zum 5-Ring (siehe Formel II) in oestrogener Richtung auswirke.



Um den Zusammenhang zwischen den neuen Säuren und den Bisdehydro-doisylnsäuren zu wahren, haben wir zur Bezeichnung der drei Ringe wie in der Steroidreihe die Buchstaben A, B und C gewählt und das 5-Ring-haltige Homologe als C-Nor-bisdehydro-doisylnsäure bezeichnet, indem wir uns einem Vorschlag von *Ruzicka* und *Mehldahl*⁴⁾ für analoge Fälle in der Steroidreihe anschlossen.

Kann die Bisdehydro-doisylnsäure als Derivat des Tetrahydrophenanthrens III angesehen werden, so lässt sich die neue Säure als Abkömmling des 10,11-Cyclopenteno-naphthalins (IV) auffassen, wobei folgende Numerierung sich als vorteilhaft erweist⁵⁾:

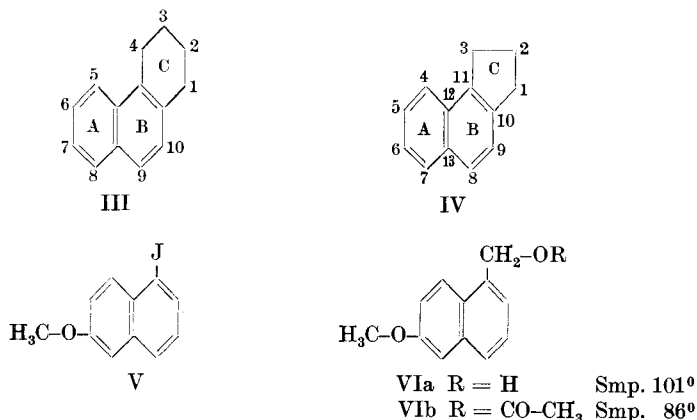
¹⁾ 49. Mitteilung, siehe *Helv.* **29**, 743 (1946).

²⁾ VII, siehe *Helv.* **29**, 586 (1946).

³⁾ *M. Goldberg* und *R. Monnier*, *Helv.* **23**, 840 (1940); *M. Goldberg* und *G. Studer*, *Helv.* **24**, 478 (1941).

⁴⁾ *L. Ruzicka* und *K. F. Mehldahl*, *Helv.* **23**, 366 (1940).

⁵⁾ *Stelzner*, Literaturregister der organischen Chemie, III, 61 (1921).



Wir versuchten zuerst, den 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XXI) analog der Synthese des entsprechenden Phenanthrenderivats von *Bachmann*¹⁾, über das Keton X aufzubauen. Aus XXI sollte nach dem von *J. Heer*, *J. R. Billeter* und *K. Miescher*²⁾ bei der ersten Synthese der Bisdehydro-doisylnsäure eingeschlagenen Weg die C-Norsäure gewonnen werden.

Dazu setzten wir zunächst das aus Jodnerolin (V) in Gegenwart von Äthylbromid mit Magnesium erhaltliche 6-Methoxy-naphthylmagnesiumjodid-(1) mit Formaldehyd zum 1-Oxymethyl-6-methoxy-naphthalin (VIa) um, wovon wir das Acetat (VIb) und das Chlorid (VII) herstellten. Das 1-Chlormethyl-6-methoxy-naphthalin (VII) wurde mit Malonester kondensiert und über die β -[6-Methoxy-naphthyl-1]-methylmalonsäure (VIII) die β -[6-Methoxy-naphthyl-1]-propionsäure (IX) vom Smp. 162°³⁾ erhalten. Durch Cyclisierung mit Phosphorpenoxyd in Phosphorsäure gewannen wir daraus das 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin (X), von dem sich ein Semicarbazon und ein 2-Benzylidenderivat darstellen liessen. Durch Kondensation von X mit Oxalsäure-dimethylester erhielten wir das 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-methylglyoxalat (XI), woraus durch Kohlenoxydabspaltung der 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester entstehen sollte. Dies gelang aber in keiner Weise, selbst als wir in Gegenwart von Glaspulver oder Borsäure erhitzen⁴⁾.

¹⁾ *W. E. Bachmann* und Mitarb., *Am. Soc.* **62**, 830 (1940).

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

³⁾ Diese Säure wurde auf anderen Wegen schon von *K. H. Lin*, *J. Resuggan*, *R. Robinson* und *J. Walker* (Smp. 159°), *Soc.* **1937**, 70, sowie von *G. Haberland*, (Smp. 155°), *B.* **72**, 1225 (1939) hergestellt.

⁴⁾ *W. E. Bachmann*, *W. Cole* und *A. L. Wilds*, *Am. Soc.* **62**, 825 (1940); *V. Prelog*, *Helv.* **27**, 1855 (1944).

Da wir auf diese Weise nicht zum Ziele kamen, versuchten wir einen anderen, neuerdings von *G. Anner* und *K. Miescher*¹⁾ für die Synthese der Bisdehydro-doisylnsäure gefundenen Weg auf die Darstellung der C-Norsäure zu übertragen. Wir kondensierten das 1-Chlormethyl-6-methoxy-naphthalin (VII) mit dem Kaliumsalz des α -Propionyl-propionsäure-methylesters und erhielten in vorzüglicher Ausbeute den 1-Methyl-1-propionyl-2-[6'-methoxy-naphthyl-1']-propionsäure-methylester (XII). Durch Schütteln bei 0° mit 80-proz. Schwefelsäure ging er in die beiden stereoisomeren 1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XIIIa und b) über, die sich durch Krystallisation gut trennen liessen. Kochen in Chloroform in Gegenwart von wenig Jod gestattet, die Ester teilweise ineinander überzuführen. Durch Verseifung mit Ätzkali bei 175—185° erhielten wir die beiden entsprechenden freien Säuren (XIVa und b).

Die Hydrierung der ungesättigten Säuren XIVa und XIVb erfolgte in wässrig-alkalischer Lösung in Gegenwart von *Rupe*-Nickel. Je nach den Bedingungen, insbesondere den Konzentrationsverhältnissen, bildete sich ein Gemisch der beiden möglichen diastereoisomeren 1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäuren (XVa und b; R = H) oder nur die Säure XVb (vom Smp. 152°). Aus dem Säuregemisch konnte auch die isomere Säure XVa vom Smp. 200° rein gewonnen werden. Beide Säuren liessen sich mit Diazomethan in ihre Methylester (XVa und b; R = CH₃) überführen.

Durch zweistündiges Kochen mit wässriger Bromwasserstoffsäure in Eisessig oder durch 4-stündiges Erhitzen auf 180° mit Pyridinhydrochlorid gewannen wir aus der Methoxysäure XVa (R = H) die C-Nor-bisdehydro-doisylnsäure (IIa; R = H) vom Smp. 162° und aus der Methoxysäure XVb (R = H) die diastereoisomere Säure (IIb; R = H) vom Smp. 198—199°, die wir beide durch ihre Methylester charakterisierten. Die freien Säuren gaben mit konz. Schwefelsäure die gleiche hellgelbbraune Färbung; dagegen färbten sich damit die ungesättigten Säuren XIVa und XIVb und ihre Ester tiefrot²⁾.

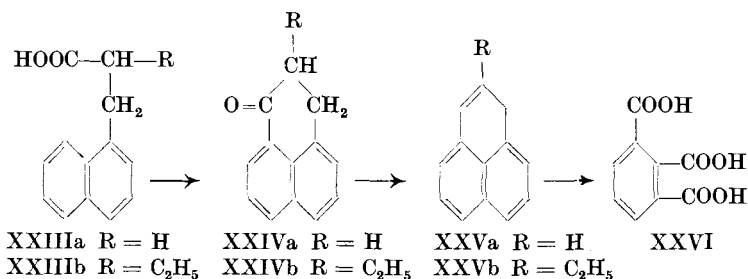
Die Frage nach dem sterischen Zusammenhang der C-Norsäuren mit den beiden Bisdehydro-doisylnsäuren bleibt noch offen.

Die biologische Wirksamkeit der C-Nor-bisdehydro-doisylnsäuren wurde von *E. Tschopp* in unserem biologischen Laboratorium geprüft. Die in hydrogencarbonat-haltigem Wasser gelösten Oxy-säuren IIa und IIb erwiesen sich bei einmaliger subcutaner Applikation beide erst mit etwa 1 mg im *Allen-Doisy*-Test an der kastrierten weiblichen Ratte als wirksam. Die entsprechenden Methoxysäuren XVa und XVb zeigten auch bei dieser Dosierung noch keine Wirkung.

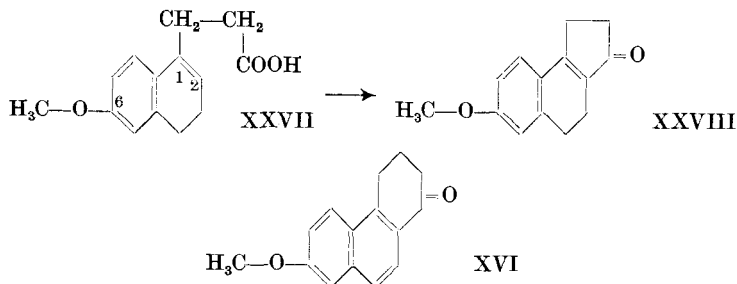
¹⁾ *G. Anner* und *K. Miescher*, *Helv.* **29**, 586 (1946).

²⁾ Vgl. *K. Miescher*, *Helv.* **29**, 743 (1946).

Die unbedeutende Wirksamkeit der C-Nor-säuren erweckte Bedenken, ob ihnen überhaupt die erwartete Konstitution zukomme. Sie schienen um so berechtigter, als nach *Mayer* und *Sieglitz*¹⁾ die Cyclisierung von β -[Naphthyl-1]-propionsäure XXIIIa oder von α -Äthyl- β -[naphthyl-1]-propionsäure (XXIIIb) mit Schwefelsäure zu 7,8-Dihydro-phenalon-(9) (XXIVa) bzw. zum 8-Äthyl-derivat (XXIVb) führt, die weiterhin zu Phenalin (XXVa) bzw. 8-Äthyl-phenalin (XXVb) reduziert werden konnten²⁾. Der Ringschluss war in Peristellung erfolgt, was durch den oxydativen Abbau von XXVb zu einer Tricarbonsäure, der Hemimellithsäure (XXVI) hervorging, während in derselben Weise aus Cyclopenteno-naphthalin eine Tetracarbonsäure, die Mellophansäure, entsteht.



Es bestanden aber Gründe, anzunehmen, dass die 6-Methoxygruppe den Ringschluss in 2-Stellung begünstigen würde. So erfolgt die Acetylierung des Nerolins nach *Friedel-Crafts* in Nitrobenzol in ana-Stellung³⁾, und auch *Haberland*⁴⁾ schreibt dem von ihm aus β -[3,4-Dihydro-6-methoxy-naphthyl-1]-propionsäure (XXVII) gewonnenen Keton (XXVIII), einem Dihydroderivat von X, die Konstitution eines 10,11-Cyclopenteno-naphthalin-Derivats zu, ohne aber diese Formulierung experimentell zu stützen.



1) *F. Mayer* und *A. Sieglitz*, B. **55**, 1835 (1932).

2) Nach *Cook* und *Hewett*, Soc. **1934**, 368, führt der Ringschluss von XXIIIa vorzugsweise zu Phenalon, neben einem Keton vom Smp. 120° , das sie als Dihydro-phenalon oder als das isomere 4,5-Benzhydrindanon ansehen.

3) *R. Haworth* und *G. Sheldrick*, Soc. **1934**, 864.

4) *G. Haberland*, B. **72**, 1225 (1939).

Wir konnten auf eindeutigem, synthetischem Wege zeigen, dass die von uns beschriebenen Verbindungen tatsächlich Derivate des 10,11-Cyclopenteno-naphthalins (IV) und nicht des Phenalins darstellen.

Zu diesem Zweck versuchten wir, den ketonhaltigen Ring des 1-Keto-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthrens (XVI)¹⁾ zur β -[2-Carboxy-6-methoxy-naphthyl-1]-propionsäure (XVIII) aufzuspalten. Es gelang uns dies aber weder mit Hypojodit noch mit Permanganat oder Chromsäure, wohl aber liess sich das 2-Oxy-methylenderivat (XVII), das durch Kondensation mit Ameisensäure-ester gut erhältlich ist, mit Wasserstoffperoxyd in alkalischer Lösung leicht zur gewünschten Säure XVIII oxydieren. Ihren Dimethylester XIX setzten wir nach *Dieckmann* mit Natriummethylat um und gelangten so zum 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XX). Durch saure Verseifung liess er sich leicht, unter gleichzeitiger Decarboxylierung, in das Keton X überführen. Umgekehrt konnten wir schliesslich aus dem Keton X durch Kondensation mit Kohlensäure-methylester nach *Preobrajenski*, *Schtschukina* und *Lapina*²⁾ in allerdings schlechter Ausbeute, wieder zum Keto-ester XX gelangen. Somit ist die Konstitution von X bewiesen.

Wir methylierten den Keto-ester XX und setzten den erhaltenen 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XXI) mit Äthylmagnesiumbromid um. In unbefriedigender Ausbeute bekamen wir den 1-Äthyl-1-oxy-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XXII). Vorteilhafter ist es, den Methylketo-ester XXI mit Natrium-acetylenid in flüssigem Ammoniak bei -60° zu kondensieren und das erhaltene dreifach ungesättigte Carbinol XXIII mit Hilfe von Platin zu XXII zu hydrieren.

Durch kurzes Erwärmen mit 90-proz. Ameisensäure ging das Äthylcarbinol XXII unter Wasserabspaltung in die Äthylidenester XIIIa und XIIIb über, die schon aus der Naphthyl-propionsäure (XII) durch Cyclisierung dargestellt worden waren. Folglich erfolgte auch dieser Ringschluss nicht in peri-Stellung, und die angenommene Konstitution der C-Nor-bisdehydro-doisylnolsäuren wird damit endgültig bewiesen.

Es bleibt somit innert der Reihe der Bisdehydro-doisylnolsäuren die überraschende Tatsache bestehen, dass die Verengerung des die Carboxylgruppe tragenden, hydroaromatischen Ringes um ein Glied die oestrogene Wirkung praktisch völlig aufhebt.

¹⁾ A. Butenandt und G. Schramm, B. **68**, 2083 (1935); G. Haberland, B. **70**, 169 (1937); W. E. Bachmann, W. Cole und A. L. Wildes, Am. Soc. **62**, 830 (1940).

²⁾ N. A. Preobrajenski, N. N. Schtschukina und R. A. Lapina, B. **69**, 1615 (1936).

Experimenteller Teil ¹⁾.I. Darstellung von 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin (X)
aus 1-Oxymethyl-6-methoxy-naphthalin (VIa).

1-Oxymethyl-6-methoxy-naphthalin (VIa).

Zu 95 g Magnesium in 1,5 Liter Äther wurde eine Lösung von 555 g Jodnerolin und 215 g Äthylbromid in 1 Liter Benzol zugetropft. Nach 5 Stunden war das Magnesium gelöst. Man kühlte auf 0° und leitete innerhalb 2 Stunden den durch Zersetzung von 123 g Paraformaldehyd erhaltenen Formaldehyd unter ständigem Kühlen in die Lösung ein. Nun rührte man über Nacht, zersetzte in üblicher Weise mit Eis und Salzsäure, nahm in Äther auf und wusch mit Wasser und Natriumcarbonatlösung. Nach Eindampfen der benzol-ätherischen Lösung löste man den Rückstand in 700 cm³ Äthanol und versetzte die Lösung unter Eiskühlung und starkem Rühren langsam mit der gleichen Menge Wasser, wobei das 1-Oxymethyl-6-methoxy-naphthalin in 80-proz. Ausbeute kristallisierte (300 g). Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert. Smp. 101°.

C ₁₂ H ₁₂ O ₂	Ber. C 76,57	H 6,43%
	Gef. „ 76,61	„ 6,40%

Acetat (VIb). Mit Acetanhydrid in Pyridin hergestellt und aus Äthanol umkristallisiert schmolz es bei 86°.

C ₁₄ H ₁₄ O ₃	Ber. C 73,02	H 6,13%
	Gef. „ 72,87	„ 6,26%

1-Chlormethyl-6-methoxy-naphthalin (VII).

Wir tropften unter starkem Rühren, innerhalb 2 Stunden, 120 cm³ Thionylchlorid in die eisgekühlte Suspension von 300 g des Carbinols VIa in 1,5 Liter Benzol. Die Chlorierung setzte sofort ein. Wir rührten über Nacht, versetzten mit Eis und wuschen die benzolische Lösung mit Natriumcarbonat neutral. Das erhaltene 1-Chlormethyl-6-methoxy-naphthalin siedete bei 150—151°/0,2 mm und erstarrte sofort kristallinisch in der Vorlage. Smp. 75—76°. Die Ausbeute betrug 180 g (55% der Theorie). Im Destillierkolben blieb ein bedeutender, harziger Rückstand zurück.

C ₁₂ H ₁₁ OCl	Ber. C 69,74	H 5,37	Cl 17,16%
	Gef. „ 69,80	„ 5,26	„ 17,26%

 β -[6-Methoxynaphthyl-1]-methylmalonsäure (VIII).

Aus 13 g Natrium dargestelltes und scharf getrocknetes Äthylat versetzten wir mit 220 cm³ Malonester und erwärmten, bis klare Lösung eingetreten war. Hierauf tropften wir 75 g des Chlorids VII hinzu und kochten 10 Stunden. Das Reaktionsprodukt wurde noch warm in eine Lösung von 175 g Ätzkali in 240 cm³ Wasser und 75 cm³ Alkohol unter Rühren gegossen. Die Verseifung setzte sofort ein, wobei ein Teil des Alkohols und des Benzols abdestillierte. Wir konzentrierten stark, kühlten ab und gossen in 350 cm³ konz. Salzsäure und 1 Liter Wasser. Die β -[6-Methoxynaphthyl-1]-methylmalonsäure fiel in praktisch quantitativer Ausbeute aus. Aus wässrigem Alkohol umkristallisiert schmolz sie bei 170° unter Zersetzung.

C ₁₅ H ₁₄ O ₅	Ber. C 65,69	H 5,15%
	Gef. „ 65,89	„ 5,33%

 β -[6-Methoxy-naphthyl-1]-propionsäure (IX).

98 g der Malonsäure VIII wurden unter 11 mm Druck auf 170° erwärmt. Nachdem sie geschmolzen waren, wurde bis zum Aufhören der starken Gasentwicklung noch eine halbe Stunde erhitzt. Man kristallisierte aus Essigester um und erhielt 78 g β -[6-Methoxy-naphthyl-1]-propionsäure vom Smp. 162°. Ausbeute 95%.

C ₁₄ H ₁₄ O ₃	Ber. C 73,02	H 6,13%
	Gef. „ 73,18	„ 6,02%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin (X).

10 g der Säure IX wurden mit 100 cm³ 90,8-proz. Phosphorsäure gut angerührt und mit 80 g Phosphorpentoxyd in 4 Portionen zu 20 g versetzt. Nach dem Zusatz der ersten Portion stieg die Temperatur auf 60°. Die zweite und die dritte Portion wurden je nach 3 Minuten zugegeben, wobei die Temperatur 100° und 117° erreichte. Wir rührten weiter, bis die Temperatur auf 75° gesunken war und setzten die vierte Portion zu, wobei nochmals Erwärmung bis auf 95° stattfand. Anschliessend erwärmten wir noch 20 Minuten auf 130°. Nach dieser Zeit war keine Säure IX mehr in der Reaktionsmasse nachzuweisen. Wir gossen auf Eis und extrahierten mit Essigester. Zur Entfernung von Phosphorsäureestern wurde mehrmals mit Natriumcarbonatlösung ausgewaschen. Nach Krystallisation aus Methanol erhielten wir 5,2 g 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin vom Smp. 133°.

C ₁₄ H ₁₂ O ₂	Ber. C 79,22	H 5,70%
	Gef. ,, 79,09	,, 5,60%

(Bei grösseren Ansätzen sank die Ausbeute. Die Umsetzung verlief zu heftig, und es trat dabei Spaltung der Methoxygruppe unter gleichzeitiger Veresterung mit Phosphorsäure ein. Trotz Verseifung liess sich nur wenig Oxyketon gewinnen.)

Semicarbazon. Es schmolz bei 280—284°, konnte aber nicht umkrystallisiert werden.

2-Benzylidenderivat. Es bildete sich bei kurzem Erwärmen eines Gemisches von 0,3 g Keton und 1 cm³ Benzaldehyd mit der Lösung von 0,39 g Ätzkali in 10 cm³ Alkohol. Aus Alkohol umkrystallisiert schmolz es bei 195—198°.

C ₂₁ H ₁₆ O ₂	Ber. C 83,98	H 5,37%
	Gef. ,, 83,83	,, 5,36%

1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-
2-methylglyoxalat (XI).

Wir stellten aus 3 g Natrium Methylat her, trockneten es scharf, versetzten tropfenweise mit 15,4 g Oxalsäure-dimethylester in 100 cm³ Benzol und rührten unter Stickstoff, bis klare Lösung eingetreten war. Dann gaben wir die Lösung von 14 g Keton X in 200 cm³ Benzol rasch hinzu. Nach 3 Minuten war ein homogener Krystallbrei entstanden, den wir nach 4 Stunden mit Eis versetzten. Wir trennten die wässrige Schicht ab und fällten durch Ansäuern das 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-methylglyoxalat aus. Nach Umkrystallisieren aus Eisessig schmolz es bei 202—204°. Die Ausbeute betrug 15,5 g (79% der Theorie).

C ₁₇ H ₁₄ O ₅	Ber. C 68,45	H 4,73%
	Gef. ,, 68,44	,, 4,81%

Wir konnten dieses Glyoxalat weder als solches, noch in Gegenwart von Glaspulver oder von Spuren Borsäure durch Erhitzen bis auf 200°, unter normalem Druck oder im Wasserstrahl-, bzw. im Hochvakuum in den 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester XX überführen.

**II. Darstellung der C-Nor-bisdehydro-doisylnsäuren (IIa und b)
aus 1-Chlormethyl-6-methoxy-naphthalin (VII).**1-Methyl-1-propionyl-2-[6'-methoxy-naphthyl-1']-
propionsäure-methylester (XII).

Zu 8,6 g fein pulverisiertem Kalium in 250 cm³ Xylol tropften wir 37 g α -Propionyl-propionester im Stickstoffstrom zu. Unter lebhafter Wasserstoffentwicklung bildete sich das Kaliumsalz des Esters, das als voluminöser Niederschlag ausfiel. Wir setzten 38 g des Chlorids VII, in 100 cm³ Xylol gelöst, hinzu und kochten 26 Stunden. Nach Zugabe von Eiswasser säuerten wir mit 15 cm³ Eisessig an. Das Reaktionsprodukt, der 1-Methyl-1-propionyl-2-[6'-methoxy-naphthyl-1']-propionsäure-methylester destillierte bei

178—185°/0,2 mm (Hauptmenge 183—184°/0,2 mm) als klares Öl über, das nach einigen Tagen erstarrte und bei 72° schmolz. Die Ausbeute betrug 51 g (89,5% der Theorie).

$C_{19}H_{22}O_4$	Ber. C 72,59	H 7,09%
	Gef. ,, 72,89	,, 7,28%

1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XIIIa und XIIIb).

Zu der eiskalten Lösung von 460 cm³ Wasser und 2 kg konz. Schwefelsäure setzten wir 50 g Keto-ester XII in fester Form und schüttelten über Nacht bei 0°. Unter kirschroter Färbung ging der Ester vollständig in Lösung. Wir gossen auf 2 kg Eis und nahmen in Äther auf. Den aus dem Äther gewonnenen Rückstand krystallisierten wir aus 175 cm³ kochendem Aceton um. Beim Abkühlen schieden sich 21,6 g des 1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylesters (XIIIa) ab, der nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol-Aceton bei 134° schmolz. Hierauf dampften wir die vereinigten Mutterlaugen ein. Das zurückbleibende Öl erstarrte beim Verrühren mit Methanol bei 0° krystallinisch. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol erhielten wir den isomeren Ester XIIIb vom Smp. 108—109°. Die Gesamtausbeute betrug 39,8 g (84% der Theorie).

XIIIa $C_{19}H_{20}O_3$	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. ,, 77,02	,, 6,74%
XIIIb $C_{18}H_{20}O_3$	Ber. ,, 77,00	,, 6,80%
	Gef. ,, 76,86	,, 6,68%

Versuche zur Umlagerung der beiden isomeren Ester.

1. 2 g Ester XIIIa vom Smp. 134° wurden 1 Stunde mit 0,2 g Jod in 25 cm³ Chloroform erwärmt. Durch fraktionierte Krystallisation aus Aceton und Methanol erhielten wir 470 mg Ester XIIIb vom Smp. 108—109°, neben 1,29 g unverändertem Ester XIIIa.

2. 0,5 g Ester XIIIb kochten wir mit 0,1 g Jod 1 Stunde in 10 cm³ Chloroform. Die Aufarbeitung ergab 270 mg Ester XIIIa vom Smp. 134° neben 100 mg unverändertem Ester XIIIb vom Smp. 108—109°.

1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäuren (XIVa und XIVb).

1. Verseifung des Esters (XIIIa) vom Smp. 134°.

Wir erhitzten im offenen Kolben 17 g Ester XIIIa mit 65 g Ätzkali, 15 cm³ Alkohol und 15 cm³ Wasser im Ölbad 40 Minuten auf 175—185°. Nach kurzer Zeit überschichtete sich die Schmelze mit einer festen Kruste des Kaliumsalzes der ungesättigten Säure. Nach 15 und 30 Minuten wurden noch 5 cm³ Alkohol zugesetzt. Wir nahmen in 500 cm³ Wasser auf, säuerten an und extrahierten mit im ganzen 1 Liter Essigester. Beim Konzentrieren krystallisierte die 1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure (XIVa) vom Smp. 196° sofort rein aus. Die Ausbeute betrug 14,9 g entsprechend 89% der Theorie. In alkalischer Lösung fluoresziert das ziemlich schwerlösliche Natriumsalz leicht blau. Die Säure schmolz unter Kohlendioxyd-Abspaltung.

$C_{18}H_{18}O_3$	Ber. C 76,57	H 6,43%
	Gef. ,, 76,69	,, 6,51%

2. Verseifung des Esters (XIIIb) vom Smp. 108—109°.

4,8 g Ester XIIIb verseiften wir wie im Versuch 1 mit 20 g Ätzkali, 5 cm³ Wasser und 5 cm³ Alkohol. Die Aufarbeitung ergab 3,95 g der Säure XIVb die, aus Essigester umkrystallisiert, bei 180° unter Kohlendioxyd-Abspaltung schmolz. Ausbeute 89% der Theorie.

Das Kaliumsalz von XIVb ist leichter löslich als dasjenige der isomeren Säure XIVa und fluoresziert in Lösung nicht.

$C_{18}H_{18}O_3$	Ber. C 76,57	H 6,43%
	Gef. ,, 76,43	,, 6,38%

1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäuren (XVa und XVb, R = H).

1. Hydrierung der ungesättigten Säure XIVA.

a) Wir nahmen 7,5 g der ungesättigten Säure XIVA in einer Lösung von 2,6 g Ätznatron (2,6 Mol) in 450 cm³ Wasser (1 g Säure in 64 cm³ Lösung) auf und hydrierten in Gegenwart von 4 g Nickelkatalysator. Innert 70 Minuten wurde etwas mehr als 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab 5,44 g 1-Äthyl-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure (XVb) vom Smp. 152°.

C ₁₈ H ₂₀ O ₃	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. ,, 76,02	,, 7,00%

b) Hydrierten wir mit Nickelkatalysator 2 g der gleichen ungesättigten Säure XIVA in einer Lösung von 0,32 g Ätznatron (2 Mol) in 250 cm³ Wasser (1 g Säure in 125 cm³ Lösung), so erhielten wir nach der Aufnahme von etwas mehr als 1 Mol Wasserstoff innerhalb 3 Stunden durch fraktionierte Krystallisation aus Methanol 410 mg der hydrierten Säure XVb vom Smp. 152° neben 780 mg der diastereomeren Säure XVA vom Smp. 200°.

C ₁₈ H ₂₀ O ₃	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. ,, 75,88	,, 7,31%

Der Mischschmelzpunkt der ungesättigten Säure XIVA vom Smp. 196° mit der gesättigten Säure XVA vom Smp. 200° lag bei 184—185°.

c) Durch Hydrierung von 3 g der Säure XIVA in einer Lösung von 0,48 g Ätznatron (2 Mol) in 1,5 Liter Wasser (1 g Säure in 500 cm³ Lösung) mit 4 g Nickelkatalysator erhielten wir nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in 1½ Stunde nur die gesättigte Säure XVb, ohne eine Spur der höher schmelzenden Säure XVA. Ausbeute 95%.

2. Hydrierung der ungesättigten Säure XIVb.

In ähnlicher Weise hydrierten wir auch die ungesättigte Säure XIVb vom Smp. 178°.

a) Bei der Konzentration von 1 g Säure in 60 cm³ Lösung mit 2 Mol Ätznatron erhielten wir nur die Säure XVb.

b) Als wir die Säure XIVb in zweifach verdünnter Lösung (1 g Säure in 125 cm³ Lösung) hydrierten, gelangten wir zu einem Gemisch der beiden Säuren XVA und XVb, die sich ungefähr im Verhältnis 1:1 bildeten.

Methylester. (XVa und b, R = CH₃). Wir erhielten sie mit Diazomethan. Derjenige aus der Säure XVA schmolz, nach Umkrystallisieren aus wässrigem Methanol, bei 86°, derjenige aus der Säure XVb, aus Methanol umgelöst, bei 74°.

XVa C ₁₉ H ₂₂ O ₃	Ber. C 76,48	H 7,43%	XVb C ₁₈ H ₂₂ O ₃	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. ,, 76,65	,, 7,70%		Gef. ,, 76,23	,, 7,25%

1-Äthyl-2-methyl-6-oxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäuren (IIa und IIb, R = H); C-Nor-bisdehydro-doisylnolsäuren.

1. Spaltung der Methoxysäure XVA.

1,1 g der freien Säure XVA kochten wir mit 25 cm³ Eisessig und 25 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure. Sie ging langsam in Lösung. Nach 2 Stunden versetzten wir mit Wasser, wobei die Nor-bisdehydro-doisylnolsäure IIa auskrystallisierte. Nach Umlösen aus Methanol schmolz sie bei 162°. Ausbeute 71%. Wir erhielten sie auch, allerdings nur in 40-proz. Ausbeute, als wir die Säure XVA mit dem vierfachen Gewicht Pyridinhydrochlorid 4 Stunden auf 180° erhitzen.

C ₁₇ H ₁₈ O ₃	Ber. C 75,33	H 6,71%
	Gef. ,, 75,25	,, 6,60%

Methylester (IIa, R = CH₃). Er wurde mit Diazomethan gewonnen und aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 137°.

C ₁₈ H ₂₀ O ₃	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. ,, 76,02	,, 7,02%

2. Spaltung der Methoxysäure XVb.

3 g der freien Säure XVb spalteten wir durch dreistündiges Kochen mit 30 cm³ Eisessig und 20 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure. Durch Zusatz von 75 cm³ Wasser fiel die C-Nor-bisdehydro-doisynolsäure IIb aus, die, aus wässrigem Methanol umkristallisiert, bei 198—199° schmolz. Die Ausbeute betrug 2,23 g (78% der Theorie). Die gleiche Säure bildete sich auch durch vierstündiges Erhitzen mit der vierfachen Menge Pyridinhydrochlorid auf 180°.

C ₁₇ H ₁₈ O ₃	Ber. C 75,33	H 6,71%
	Gef. „ 75,25	„ 6,82%

Methylester. (IIb, R = CH₃). Wir erhielten ihn mit Diazomethan als dickes Öl, das unter 0,15 mm bei 178—180° destillierte.

C ₁₈ H ₂₀ O ₃	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. „ 75,90	„ 7,43%

III. 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin (X) durch Ringverengerung von 1-Keto-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XVI).

1-Keto-2-oxymethylen-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XVII).

Wir überschichteten aus 8 g Natrium dargestelltes Natriummethylat mit 200 cm³ Benzol und tropften unter Stickstoff zuerst eine Lösung von 29,9 g Ameisensäure-ester in 100 cm³ Benzol und dann eine solche von 40 g 1-Keto-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren zu. Wir rührten 9 Stunden und versetzten mit 500 cm³ n. Schwefelsäure. Aus der getrockneten benzolischen Lösung gewannen wir das 1-Keto-2-oxymethylen-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren in nahezu quantitativer Ausbeute. Aus Äthanol umkristallisiert schmolz es bei 130°.

C ₁₆ H ₁₄ O ₃	Ber. C 75,57	H 5,55%
	Gef. „ 75,41	„ 5,81%

β-[2-Carboxy-6-methoxy-naphthyl-1]-propionsäure (XVIII).

20 g des Oxymethylenketons (XVII) wurden in 135 cm³ 10-proz. Ätzkali und 200 cm³ Alkohol gelöst und zu dieser Lösung innerhalb 10 Minuten unter Eiskühlung 52,8 g 30-proz. Wasserstoffperoxyd zugegropft. Wir rührten noch eine Stunde bei 0° und säuerten mit 2-n. Schwefelsäure an, wobei die β-[2-Carboxy-6-methoxy-naphthyl-1]-propionsäure ausfiel. Nach Umlösen aus Eisessig schmolz sie bei 259—260°. Sie ist auffallend schwer löslich in den üblichen Lösungsmitteln. Die Ausbeute betrug 63%.

C ₁₅ H ₁₄ O ₅	Ber. C 65,69	H 5,15%
	Gef. „ 65,54	„ 5,23%

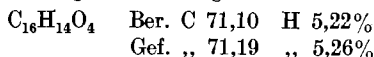
Dimethylester XIX: Die Veresterung der Säure XVIII mit ätherischer Diazomethanlösung verlief erst befriedigend, als wir die Säure mit Dioxan überschichteten und einige Zeit stehen liessen. Der Dimethylester wurde aus wässrigem Methanol umkristallisiert und schmolz bei 69°.

C ₁₇ H ₁₈ O ₅	Ber. C 67,54	H 6,00%
	Gef. „ 67,56	„ 5,99%

1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XX).

Wir kochten 24,3 g des Diesters XIX 8 Stunden unter Stickstoff mit aus 2,2 g Natrium hergestelltem Natriummethylat in 350 cm³ Benzol. Nun versetzte man mit Wasser, säuerte gewach mit 2-n. Schwefelsäure an und nutschte ab. Die benzolische Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand gewaschen und zusammen mit der abgenutzten Fraktion aus Eisessig umkristallisiert. Wir erhielten den sehr schwer löslichen 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester in

kurzen, dicken Krystallen vom Smp. 176°. Ausbeute 69% der Theorie. Der Keto-ester gab mit Eisen(III)-chlorid eine grüne Färbung.



1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin (X) aus dem Keto-ester XX.

Wir lösten 1,5 g Keto-ester XX in 30 cm³ Eisessig auf dem kochenden Wasserbad und versetzten langsam mit 10 cm³ konz. Salzsäure. Es setzte sofort Kohlendioxydentwicklung unter intensiver Rotfärbung der Lösung ein. Nach einer Stunde verdünnten wir bis zu beginnender Krystallisation mit Wasser. Die erhaltene Substanz schmolz bei 136° und war identisch mit dem bereits früher gewonnenen Keton X vom Smp. 133°. Die Mischprobe schmolz bei 135°. Die Mischproben der beiden Semicarbazone vom Smp. 280—284° und der beiden 2-Benzylidenderivate vom Smp. 195—198° zeigten ebenfalls die Identität der beiden Ketone.

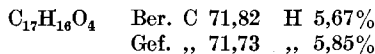
1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XX) aus dem Keton X.

Wir erhitzen langsam unter Stickstoff eine Lösung von 2 g Keton X und 1,7 g Kohlensäure-dimethylester in 20 cm³ Benzol in Gegenwart von 0,46 feingepulvertem Kalium. Bei 70° (Ölbadtemperatur) setzte eine deutliche Reaktion ein, die nach und nach lebhafter wurde. Nach 10 Minuten war das Kalium gelöst. Wir versetzten die braune halbfeste Reaktionsmasse mit Eiswasser, säuerten schwach mit verdünnter Schwefelsäure an und extrahierten mehrmals mit Äther. Aus dem von harzigen Verunreinigungen abfiltrierten Äther erhielten wir einen braunen Rückstand, der zweimal aus Essigester mit Petroläther gefällt wurde. Nach zweimaligem Umlösen aus Aceton erhielten wir 0,2 g 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester vom Smp. 173°. Die Mischprobe mit dem aus dem Di-ester XIX hergestellten Keto-ester XX vom Smp. 176° schmolz bei 173—175°. Beide Keto-ester gaben mit Eisen(III)-chlorid die gleiche grüne Färbung.

IV. Überführung des 1-Keto-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylesters XX in die C-Nor-bisdehydro-doisylnsäuren IIa und b.

1-Keto-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XXI).

2,72 g Natrium wurden in 100 cm³ Methanol gelöst und die Lösung mit einer solchen von 6 g Keto-ester XX in 100 cm³ Benzol versetzt. Die Natriumverbindung des Keto-esters fiel sofort aus. Wir gaben 25 cm³ Methyljodid zu und kochten eine Stunde, bis klare Lösung eingetreten war. Nun versetzten wir mit Wasser und zogen dreimal mit Benzol aus. Den Rückstand aus der getrockneten benzolischen Lösung krystallisierten wir aus 30 cm³ Methanol, unter Zusatz einiger Tropfen Wasser, um und erhielten 5,1 g 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester vom Smp. 114°.



1-Äthyl-1-oxy-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XXII).

1. Durch Behandlung von XXI nach *Grignard*.

Zu einer aus 0,17 g Magnesium und 0,8 g Äthylbromid in 10 cm³ Äther dargestellten Äthylmagnesiumbromid-Lösung gaben wir 2 g des Methyl-keto-esters XXI in 75 cm³ Äther, wobei ein voluminöser Niederschlag ausfiel. Wir dampften den Äther zum grössten Teil ab und erhitzen 3 Stunden auf dem Wasserbad. Nach üblicher Aufarbeitung mit

Eis und verdünnter Schwefelsäure extrahierten wir mit Äther. Krystallisation des Rückstandes aus 30 cm³ Methanol ergab 0,8 g Ausgangsmaterial. Nach längerem Stehen schieden sich aus der stark eingeeengten Mutterlauge 250 mg 1-Äthyl-1-oxy-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester ab. Aus Methanol umkrystallisiert schmolz er bei 166°.

C ₁₉ H ₂₂ O ₄	Ber. C 72,59	H 7,05%
	Gef. „ 72,61	„ 7,12%

2. Über das Äthinylcarbinol.

a) Darstellung des 1-Äthinyl-1-oxy-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylesters (XXIII).

Aus 0,3 g Kalium in 20 cm³ flüssigem Ammoniak wurde bei -60° eine Kalium-acetylenidlösung gewonnen und diese mit 2 g Methyl-keto-ester XXI versetzt. Wir gaben noch 50 cm³ Äther zu und rührten bei Raumtemperatur, bis das Ammoniak verdunstet war, worauf wir mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung zersetzten. Der aus dem gewaschenen und getrockneten Äther gewonnene Rückstand ergab nach Krystallisation aus Methanol 1,7 g 1-Äthinyl-1-oxy-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester vom Smp. 164°. Die Ausbeute betrug 1,7 g (74% der Theorie).

C ₁₉ H ₁₈ O ₄	Ber. C 73,53	H 5,85%
	Gef. „ 73,65	„ 5,98%

b) Hydrierung des Äthinylcarbinols (XXIII) zum Äthylcarbinol (XXII).

Wir lösten 750 mg des Äthinylcarbinols in 70 cm³ Alkohol und hydrierten mit Hilfe von 100 mg Platinkatalysator. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff innerhalb 30 Minuten blieb die Hydrierung stehen. Wir filtrierten vom Katalysator ab, dampften die Lösung ein und krystallisierten den Rückstand aus Methanol um. Das Carbinol XXII schmolz bei 166°. Die Mischprobe mit dem nach *Grignard* hergestellten Äthylcarbinol gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylester (XIIIa und XIIIb) aus dem Äthylcarbinol XXII.

240 mg des Carbinols XXII erhitzen wir 10 Minuten auf dem Wasserbad mit 3 cm³ 90-proz. Ameisensäure. Es trat vorübergehend Rotfärbung ein. Wir gossen in Wasser, nahmen in Äther auf, wuschen den Äther mit verdünnter Carbonatlösung neutral, trockneten und dampften ihn ein. Dann lösten wir den öligen Rückstand in 5 cm³ Aceton, konzentrierten auf die Hälfte und setzten 3 cm³ Methanol zu. Im Kühlschrank krystallisierten 130 mg des 1-Äthyliden-2-methyl-6-methoxy-10,11-cyclopenteno-naphthalin-2-carbonsäure-methylesters vom Smp. 133—134° aus. Sie waren mit dem aus XII hergestellten Äthylidenester XIIIa identisch (Mischprobe Smp. 133—134°).

Aus den Mutterlauen konnten wir 30 mg des isomeren Äthyliden-carbinols XIIIb isolieren. Sein Schmelzpunkt lag zwar 4° zu tief (104°), die Mischprobe (Smp. 105—106°) mit dem früher gewonnenen Carbinol vom Smp. 108° sprach aber für die Identität der beiden Verbindungen.

Die Überführung von XIIIa und XIIIb in die C-Nor-bisdehydro-doisylnolsäuren erfolgt wie vorne beschrieben.

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

Forschungslaboratorium der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.