

2 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Filtrieren und Eindampfen ergab 690 mg wasserlöslichen, farblosen Sirup. Nach 3-tägigem Trocknen über P_2O_5 wurde mit 3 cm^3 Benzaldehyd unter Zusatz von 2 g $ZnCl_2$ über Nacht kondensiert. Übliche Aufarbeitung lieferte 550 mg Chloroform-lösliche Anteile, aus denen durch Krystallisation aus Äther-Petroläther 250 mg 3-Desoxy-benzyliden-mannosid (X) vom Smp. $106-108^\circ$ erhalten wurden, Mischprobe ebenso. Die Mutterlauge wurde chromatographiert und ergab weitere 120 mg (X) vom Smp. 108° . Daneben wurden mit Benzol-Petroläther (1:2) 50 mg Bisdesoxy-benzyliden-Derivat (XX) vom Smp. 83° eluiert, Mischprobe ebenso. Mit Benzol wurden schliesslich 14 mg 2,3-Anhydro-benzyliden-mannosid (VII), Smp. 147° erhalten, Mischprobe ebenso.

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

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

125. Über Steroide.

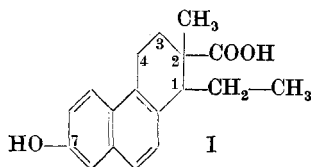
51. Mitteilung¹⁾.

Über weitere Derivate und Abkömmlinge der Bisdehydro-doisylnsäure und einige verwandte Verbindungen. Über oestrogene Carbonsäuren IX

von G. Anner, J. Heer und K. Miescher.

(5. VI. 46.)

In Fortsetzung unserer Betrachtungen über den Zusammenhang zwischen Konstitution und oestrogener Wirkung am Modell der racemischen n-Bisdehydro-doisylnsäure (I) stellen wir einige weitere Derivate her, über die hier berichtet werden soll.

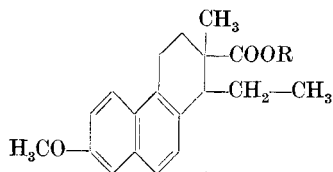


1. Alkylester des 7-Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (IIa bis d).

Zur Gewinnung der homologen Alkylester benötigten wir das Säurechlorid (VIa) des 7-Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure. Für seine Herstellung bewährte sich die Verwendung von reinem Oxalylchlorid ganz besonders. Das schön krystallisierte Säurechlorid bildete sich so in fast quantitativer Ausbeute. Durch Kochen mit Methanol, Äthanol, n-Propanol und n-Butanol gewannen wir daraus die Ester (IIa—d). Den Methylester (IIa) hatten wir schon früher auf andere Weise erhalten²⁾.

¹⁾ 50. Mitteilung und VIII, siehe Helv. **29**, 859 (1946).

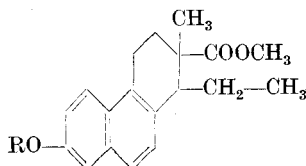
²⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945).



- IIa: R = CH₃ ; Smp. 76—78°
 IIb: R = C₂H₅ ; Smp. 79,5—80,5°
 IIc: R = n-C₃H₇; Smp. 79—80°
 IId: R = n-C₄H₉; Smp. 81—82°

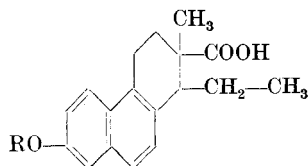
2. 7-Alkyläther der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (IVa bis f) und ihres Methylesters (IIIa bis f).

Die neuen Äther erhielten wir, indem wir die entsprechenden Alkylhalogenide in alkoholischer Lösung mit dem Natriumsalz des rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure-methylesters reagieren liessen. Die erhaltenen Methylester (IIIa—f) wurden darauf durch Verseifung mit Kalilauge bei 130° in die Säuren (IVa—f) überführt. Den Ester IIIa und die Säure IVa haben wir schon früher beschrieben¹⁾).



- IIIa: Smp. 76—78°
 IIIb: Smp. 107°
 IIIc: Smp. 84—85°
 IIId: Smp. 88°
 IIIe: Smp. 82—83°
 IIIf: Öl

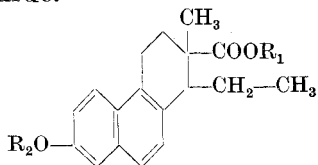
- R = CH₃
 R = C₂H₅
 R = CH₂—CH=CH₂
 R = n-C₃H₇
 R = n-C₄H₉
 R = i-C₅H₁₁



- IVa: Smp. 228—230°
 IVb: Smp. 213—214°
 IVc: Smp. 176—177°
 IVd: Smp. 183—184°
 IVe: Smp. 214°
 IVf: Smp. 218—219°

3. Basische Derivate der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (Va bis c).

Rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure lieferte beim Kochen mit Diäthylamino-äthylchlorid und Kaliumcarbonat in Essigesterlösung den 7-Diäthylamino-äthoxy-2-carbonsäure-diäthylamino-äthylester (Va). In analoger Weise wurde aus dem 7-Methyläther der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure der 7-Methoxy-2-carbonsäure-diäthylamino-äthylester (Vb) und aus dem Methylester der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure der 7-Diäthylamino-äthoxy-2-carbonsäure-methylester (Vc) erhalten. Die Verbindungen (Va—c) bilden in Wasser relativ gut lösliche Hydrochloride, von denen das von Vb kristallin erhalten wurde.



- Va: R₁ = R₂ = CH₂—CH₂—N(C₂H₅)₂; Öl
 Vb: R₁ = CH₂—CH₂—N(C₂H₅)₂, R₂ = CH₃; Öl
 Vc: R₁ = CH₃, R₂ = CH₂—CH₂—N(C₂H₅)₂; Öl

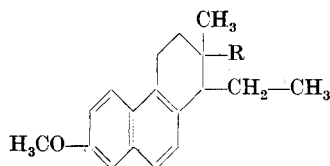
¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, *Helv.* **28**, 1342 (1945).

²⁾ G. Anner und K. Miescher, *Helv.* **29**, 586 (1946).

4. Ersatz der Carboxyl- durch andere Gruppen bei der rac. n-Bisdehydro-doisylnolsäure.

1-Äthyl-2-methyl-2-acetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren (VIb).

Nach der Methode von *Blaise*¹⁾ wurde das Säurechlorid (VIa) des Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnolsäure mit Methylzinkjodid in guter Ausbeute in das Methylketon (VIb) verwandelt. Versuche, daraus ein Semicarbazon oder Oxim herzustellen, schlugen, offenbar wegen sterischer Hinderung, fehl. Bei der Reduktion der Ketogruppe nach einem modifizierten *Wolff-Kishner*-Verfahren²⁾ entstand das 1,2-Diäthyl-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren (VIc).



VIa: R = COCl; Smp. 143—145°

VIb: R = CO—CH₃; Smp. 133—134°

VIc: R = CH₂—CH₃; Smp. 88—89°

VId: R = CO—CHN₂; Smp. 150—152°

VIe: R = CO—CH₂·OCO·CH₃; Smp. 131—132°

VIf: R = CH₂—COO·CH₃; Smp. 106—107°

VIg: R = CH₂—COOH; Smp. 211—212°

1-Äthyl-2-methyl-2-acetoxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-phenanthren (VIe).

Ausgehend vom oben erwähnten Säurechlorid (VIa) erhielten wir mit Diazomethan das gut kristallisierte Diazoketon (VId), welches beim gelinden Kochen mit Eisessig das gewünschte Ketolacetat (VIe) lieferte.

1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthren-2-essigsäure (VIg).

Schliesslich unterwarfen wir das Diazoketon (VId) nach *Arndt-Eistert*³⁾ der Einwirkung von Silberhydroxyd in methylalkoholischer Lösung. In glatter Reaktion erhielt man dabei den Methylester (VIf), der mit Kalilauge zur freien Essigsäure (VIg) verseift wurde. Sie gibt wie der Methyläther der rac. n-Bisdehydro-doisylnolsäure relativ schwer lösliche Alkalisalze.

5. Partiiell hydrierte 7-Methoxy-phenanthren-1, 2-dicarbonensäure-anhydride (VIIb, IXb).

Vor einigen Jahren stellten *Fieser* und *Hershberg*⁴⁾ die Phenanthren-1, 2-dicarbonensäure-anhydride (VIIa), (VIIIa) und (IXa) dar, denen sie eine gewisse oestrogene Wirksamkeit zuschrieben. Bei Über-

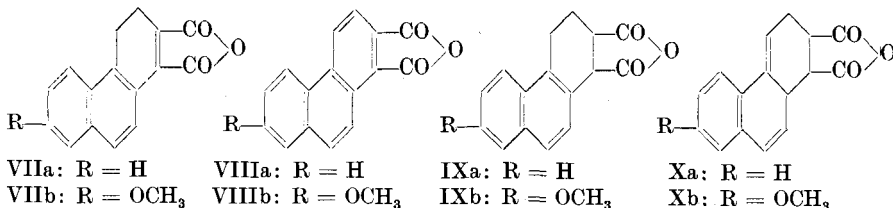
¹⁾ *E. E. Blaise*, Bl. [4] 9, 1 (1911).

²⁾ *M. D. Soffer*, *M. B. Soffer* und *K. W. Sherk*, Am. Soc. 67, 1435 (1945).

³⁾ *F. Arndt* und *B. Eistert*, B. 68, 200 (1935); B. 69, 1074, 1805 (1936).

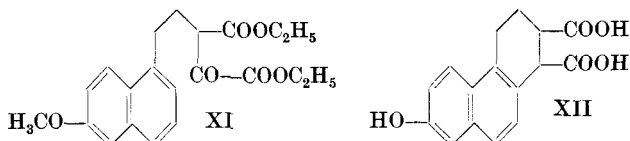
⁴⁾ *L. F. Fieser* und *E. B. Hershberg*, Am. Soc. 57, 1508, 1857 (1935).

prüfung der Resultate erwiesen sich jedoch die Verbindungen (VIIa bis IX a) als unwirksam¹⁾.



Etwas später erhielten *Cohen* und *Warren*²⁾ das Anhydrid (IX a) mit Hilfe einer Diensynthese, indem sie an 1-Vinyl-naphthalin Maleinsäure-anhydrid anlagerten und das primär gebildete Additionsprodukt (X a) mit Salzsäure zu IX a isomerisierten. Bei der Dehydrierung von IX a entstand VIII a. In gleicher Weise stellten sie das Anhydrid (X b) und daraus durch Dehydrierung VIII b dar. Die erwähnten Anhydride erwiesen sich als oestrogen unwirksam.

Trotz der negativen Resultate der angelsächsischen Autoren schien es uns zur restlosen Abklärung des Problems Konstitution—Wirkung erwünscht, auch die beiden noch unbekanntenen 7-Methoxyphenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydride VII b und IX b herzustellen. Nach dem Verfahren von *Auwers* und *Möller*³⁾, das schon von *Fieser*⁴⁾ verwendet worden war, erhielten wir nun durch Cyclisation des α -Keto- β -carbäthoxy- δ -(6-methoxynaphthyl-1)-valeriansäure-äthylesters (XI) das 7-Methoxy-3,4-dihydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (VII b), welches bei der Hydrierung das 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (IX b) und bei der Dehydrierung das bekannte²⁾ 7-Methoxyphenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (VIII b) lieferte. Um schliesslich den Einfluss der Methylierung der phenolischen Gruppe in 7-Stellung auf die Wirksamkeit kennen zu lernen, führten wir IX b durch Behandlung mit Pyridinhydrochlorid bei 180° in die 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure (XII) über.



6. Die physiologischen Resultate.

Die Wirkung der beschriebenen Derivate und Umwandlungsprodukte der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure im Oestrustest wurde

¹⁾ Am. Soc. **58**, 2315 (1936).

²⁾ A. *Cohen* und F. L. *Warren*, Soc. **1937**, 1315.

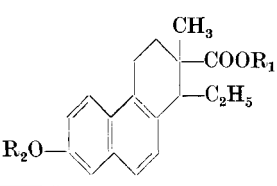
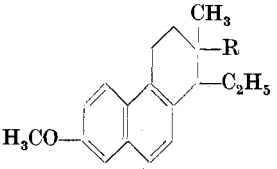
³⁾ K. v. *Auwers* und K. *Möller*, J. pr. [2] **109**, 124 (1925).

⁴⁾ L. F. *Fieser* und E. B. *Hershberg*, Am. Soc. **57**, 1508, 1857 (1935).

von *E. Tschopp*¹⁾ in unserem biologischen Laboratorium unter einmaliger oraler bzw. subcutaner Applikation an der Ratte bestimmt. Ferner wurde das Methylketon (VIb) im Corpus-luteum-Hormon-Test am Kaninchen und das Ketolacetat (VIe) im Überlebenstest an der nebennierenlosen Ratte geprüft. Die oestrogenen Werte sind in untenstehender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle.

Derivate und Abkömmlinge der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure.

|  | R ₁ | R ₂ | Oestrus-Schwellenwert an der Ratte in γ | |
|---|--|--|--|-----------|
| | | | subcutan | stomachal |
| IIa | CH ₃ | CH ₃ | 1—2 | 0,5 |
| IIb | C ₂ H ₅ | CH ₃ | ca. 3 | 1 |
| IIc | n-C ₃ H ₇ | CH ₃ | 3—5 | 1 |
| IId | n-C ₄ H ₉ | CH ₃ | 3—5 | 1 |
| IVa | H | CH ₃ | 0,1—0,15 | 0,1—0,2 |
| IVb | H | C ₂ H ₅ | 0,1—0,2 | 0,1—0,2 |
| IVc | H | CH ₂ —CH=CH ₂ | 0,5 | 0,5 |
| IVd | H | n-C ₃ H ₇ | 0,2 | 0,2 |
| IVe | H | n-C ₄ H ₉ | 0,5—1 | 0,5—1 |
| Va | CH ₂ —CH ₂ (C ₂ H ₅) ₂ N | CH ₂ —CH ₂ (C ₂ H ₅) ₂ N | 5—10 | 5—10 |
| Vb | CH ₂ —CH ₂ (C ₂ H ₅) ₂ N | CH ₃ | 3—5 | 3—5 |
|  | VIb R = CO—CH ₃ VIc R = CH ₂ —CH ₃ VIe R = CO—CH ₂ ·OAc VIg R = CH ₂ —COOH | | 1000 ²⁾ | — |
| | | | 1000 | — |
| | | | 300—500 ²⁾ | — |
| | | | 300—500 ²⁾ | — |

Daraus ergibt sich, dass die oestrogene Wirksamkeit der 7-Methyläther der homologen 2-Carbonsäure-ester (IIa—d) und der homologen 7-Alkyläther der freien Carbonsäuren (IVa—e) mit wachsender Länge des Ester- bzw. Ätherrestes etwas sinkt. In der Wirkungsstärke kommen die freien Äthersäuren (IVa—e) mit niederem Alkylrest dem bekannten Methyläther der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (IVa) und damit dieser selbst (I) am nächsten, während

¹⁾ *E. Tschopp*, Schweiz. med. Wschr. **74**, 1310 (1944); Helv. physiol. pharmacol. acta **4**, 271 (1946).

²⁾ Bei zweimaliger subcutaner Injektion.

sich die Ester (IIa—d) 10—50mal weniger wirksam erweisen. Auch bei den basischen Derivaten (Va und b) ist die Wirksamkeit stark vermindert. Die Carbonsäure-Abwandlungsprodukte VIb, c, e und g beeinflussen den Oestrus der Ratte nur noch in sehr hohen Dosen.

Das Methylketon (VIb) zeigte bei einer Dosis von 10 mg subcutan am mit Oestron vorbehandelten kastrierten weiblichen Kaninchen keine Progesteron-Wirkung, und das Ketolacetat (VIe) hatte mit täglich 1 mg subcutan an nebennierenlosen Ratten keinen lebensrettenden Einfluss.

Das 7-Methoxy-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydrid(VIIIb), seine neuen, partiell hydrierten Derivate VIIb und IXb, sowie die 7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure (XII) waren alle im *Allen-Doisy*-Test bei subcutaner Applikation mit 1 mg noch unwirksam. Der Befund an Verbindung VIIIb steht in Übereinstimmung mit demjenigen von *Cohen* und *Warren*¹⁾.

Experimenteller Teil²⁾.

1. Alkylester des 7-Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (IIa bis d).
Säurechlorid des 7-Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (VIa).

Zu 1 g fein pulverisiertem Methyläther der genannten Säure, suspendiert in 20 cm³ Benzol, gab man 2 g reines Oxalylchlorid. Bald trat unter Gasentwicklung Reaktion ein. Nach 2 Tagen Stehen bei Raumtemperatur war die Säure vollständig gelöst, worauf die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht wurde. Den fast farblosen kristallinen Rückstand lösten wir aus Benzol-Petroläther um. Smp. 143—145° (unter Zersetzung).

| | | | |
|---------------------|--------------|--------|-----------|
| $C_{19}H_{21}O_2Cl$ | Ber. C 72,03 | H 6,68 | Cl 11,19% |
| | Gef. „ 71,88 | „ 6,47 | „ 11,09% |

Alkylester (IIa—d).

0,2 g des Säurechlorids (VIa) wurde $\frac{1}{2}$ Stunde mit 5 cm³ Methanol gekocht, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Das Produkt ist identisch mit dem aus dem Säure-Methyläther mittels Diazomethan hergestellten Methylester (IIa).

Die Äthyl- (IIb), n-Propyl- (IIc) und n-Butylester (IId) stellten wir ebenfalls durch Kochen des Säurechlorids (VIa) mit dem entsprechenden Alkohol her und reinigten die erhaltenen Ester (IIb—d) durch Umlösen aus Petroläther.

| | Smp. | Formel | Berechnet | | Gefunden | |
|-----|------------|-------------------|-----------|------|----------|-------|
| | | | C | H | C | H |
| IIa | 76 —78° | $C_{20}H_{24}O_3$ | 76,89 | 7,74 | 76,91 | 7,71% |
| IIb | 79,5—80,5° | $C_{21}H_{26}O_3$ | 77,27 | 8,03 | 77,29 | 7,96% |
| IIc | 79. —80° | $C_{22}H_{28}O_3$ | 77,61 | 8,29 | 77,59 | 8,23% |
| IId | 81 —82° | $C_{23}H_{30}O_3$ | 77,93 | 8,53 | 78,02 | 8,67% |

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

2. 7-Alkyläther der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (IV b bis f) und ihres Methylesters (III b bis f).

7-Äthyläther (IIIb und IVb).

0,8 g rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure-methylester wurde in 30 cm³ 2-n. Natronlauge gelöst und unter kräftigem Schütteln mit 3 cm³ Diäthylsulfat behandelt. Nach kurzer Zeit schied sich ein Öl aus, welches in Äther aufgenommen wurde. Zur Entfernung von Ausgangsmaterial wusch man mit 10-n. Natronlauge. Nach dem Verdampfen des getrockneten Lösungsmittels krystallisierten wir den erhaltenen Ester IIIb aus verdünntem Methanol um.

0,3 g Ester IIIb wurde in einer Mischung von 1 g Kaliumhydroxyd, 1 cm³ Wasser und 5 cm³ Alkohol bei 130° verseift. Die so erhaltene Säure (IVb) wurde ebenfalls aus verdünntem Methanol umkrystallisiert.

7-Alkyläther (IIIc–f und IVc–f).

Zur Darstellung von IIIc–f erwärmten wir rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure-methylester (1 Mol) mit dem entsprechenden Alkylbromid (1,5–2 Mol) in einer 1-proz. methanolischen Lösung von 1,5–2 Grammatom Natrium 3 Stunden auf dem Wasserbad. Dann goss man in Wasser, entfernte nicht umgesetztes Ausgangsmaterial durch Schütteln mit 10-n. NaOH und krystallisierte das Reaktionsprodukt aus verdünntem Methanol um.

Zur Verseifung erhitzen wir 1 Teil der Ester (IIIc–f) mit 5–10 Teilen Alkohol, einigen Tropfen Wasser und 5 Teilen Kaliumhydroxyd auf 130°. Die erhaltenen Säuren (IVc–f) wurden aus verdünntem Methanol umgelöst.

Auf diese Weise wurden die 7-Allyläther (IIIc und IVc), 7-n-Propyläther (III d und IVd), 7-n-Butyläther (IIIe und IVe) und 7-i-Amyläther (III f und IV f) hergestellt.

| | Smp. | Formel | Berechnet | | Gefunden | |
|-------|---------------------------|--|-----------|------|----------|-------|
| | | | C | H | C | H |
| IIIb | 107° | C ₂₁ H ₂₆ O ₃ | 77,27 | 8,03 | 77,24 | 7,91% |
| IIIc | 84–85° | C ₂₂ H ₂₆ O ₃ | 78,07 | 7,74 | 78,25 | 7,93% |
| III d | 88° | C ₂₂ H ₂₈ O ₃ | 77,61 | 8,29 | 77,48 | 8,29% |
| IIIe | 82–83° | C ₂₃ H ₃₀ O ₃ | 77,93 | 8,53 | 77,76 | 8,37% |
| III f | Sdp. 160–170° (0,1 mm) | C ₂₄ H ₃₂ O ₃ | 78,22 | 8,75 | 78,16 | 8,65% |
| IVb | 213–214° | C ₂₀ H ₂₄ O ₃ | 76,89 | 7,74 | 76,90 | 7,72% |
| IVc | 176–177° | C ₂₁ H ₂₄ O ₃ | 77,74 | 7,46 | 77,67 | 7,60% |
| IVd | 183–184° | C ₂₁ H ₂₆ O ₃ | 77,27 | 8,03 | 77,14 | 7,93% |
| IVe | 214° | C ₂₂ H ₂₈ O ₃ | 77,61 | 8,29 | 77,78 | 8,25% |
| IVf | 218–219° | C ₂₃ H ₃₀ O ₃ | 77,93 | 8,53 | 78,20 | 8,53% |

3. Basische Derivate der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (V a bis e).

7-Diäthylamino-äthoxy-2-carbonsäure-diäthylamino-äthylester (Va).

Wir lösten je 0,9 g rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure, Diäthylamino-äthylchlorid und Kaliumcarbonat in 10 cm³ Essigester und kochten die Mischung 24 Stunden am Rückfluss. Nach dem Verdünnen mit Äther extrahierte man das basische Reaktionsprodukt mit Salzsäure. Die daraus gewonnene freie Base (Va) stellt ein Öl dar, das unter 0,7 mm bei 270° destillierte.

| | | | |
|---|--------------|--------|---------|
| C ₃₀ H ₄₆ O ₃ N ₂ | Ber. C 74,65 | H 9,61 | N 5,80% |
| | Gef. „ 74,84 | „ 9,29 | „ 5,52% |

7-Methoxy-2-carbonsäure-diäthylamino-äthylester (Vb).

Ein Gemisch von 0,9 g Methyläther der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure, 0,45 g Kaliumcarbonat und 0,45 g Diäthylamino-äthylchlorid in 10 cm³ Essigester wurde 24 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei nach 18 Stunden weitere 0,45 g der Base zugegeben wurden. Dann nahm man in Äther auf und entfernte mittels verdünnter Natronlauge 0,11 g nicht umgesetztes Ausgangsmaterial. Hierauf schüttelten wir wiederholt mit verdünnter Salzsäure aus. Nach kurzem Stehen krystallisierte aus den vereinigten salzsauren Auszügen das Hydrochlorid von Vb, das nach Umlösen aus Aceton-Petroläther bei 212—214° schmolz.

| | | | | |
|----------------------|--------------|--------|--------|----------|
| $C_{25}H_{36}O_3NCl$ | Ber. C 69,18 | H 8,36 | N 3,23 | Cl 8,17% |
| | Gef. „ 68,95 | „ 8,54 | „ 3,19 | „ 8,19% |

7-Diäthylamino-äthoxy-2-carbonsäure-methylester (Vc).

Wir erhitzen ein Gemisch von 0,9 g rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure-methylester, 0,45 g Kaliumcarbonat und 0,45 g Diäthylamino-äthylchlorid in 10 cm³ Essigester 24 Stunden zum Sieden. Man verdünnte mit Äther, wusch mit 10-n. NaOH das unveränderte Ausgangsmaterial aus und extrahierte anschliessend das basische Reaktionsprodukt mit verdünnter Salzsäure. Da auch nach längerem Stehen kein krystallisiertes Hydrochlorid erhalten werden konnte, wurde die ölige Rohbase im Hochvakuum destilliert. Sdp. 0,7 mm 230—233°.

| | | | |
|--------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{25}H_{35}O_3N$ | Ber. C 75,53 | H 8,87 | N 3,52% |
| | Gef. „ 75,61 | „ 8,79 | „ 3,65% |

4. Ersatz der Carboxyl- durch andere Gruppen bei der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure.

1-Äthyl-2-methyl-2-acetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (VIb.)

Eine Mischung von 6,25 cm³ Methyljodid, 3,2 cm³ Essigester, 6 cm³ Toluol und 13 g Zink-Kupfer-Paar wurde 1 Stunde im Ölbad auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man 0,6 g Säurechlorid des Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (VIa), gelöst in 20 cm³ Toluol zu, liess 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen und erwärmte zum Schluss noch 1 Stunde im Wasserbad. Das Reaktionsprodukt goss man auf Eis und Salzsäure und ätherten aus. Nach dem Verdampfen des neutral gewaschenen und getrockneten Lösungsmittels erhielt man ein gelb gefärbtes Öl, das bald erstarrte und aus Aceton-Methanol umkrystallisiert wurde. Smp. 133—134°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{24}O_2$ | Ber. C 81,04 | H 8,16% |
| | Gef. „ 81,02 | „ 8,19% |

Eine Mischung von 0,1 g Methylketon (VIb), 0,2 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,3 g Natriumacetat in 20 cm³ Methanol kochte man 3 Stunden am Rückfluss. Nach 18 Stunden Stehen bei Raumtemperatur goss man in Wasser und zog mit Äther aus. Es wurde nur Ausgangsmaterial isoliert.

1,2-Diäthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (VIc).

Zu einer Lösung von 2,5 g Natrium in 50 cm³ Äthylenglykol gab man 2 cm³ Hydrat-zinhydrat und 0,4 g Methylketon (VIb) und erhitze die Mischung 24 Stunden im Ölbad auf 190°. Nach dem Erkalten wurden in viel Wasser gegossen, das ausgefallene Reaktionsprodukt abgenutscht und aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 88—89°.

| | | |
|-----------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{26}O$ | Ber. C 85,05 | H 9,28% |
| | Gef. „ 85,25 | „ 9,54% |

1-Äthyl-2-methyl-2-acetoxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (VIe).

Diazoketon (VI d): Zur Lösung von 1 g Säurechlorid (VI a) in 50 cm³ Benzol gaben wir in der Kälte einen kleinen Überschuss ätherischer Diazomethan-Lösung. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der gelbe kristalline Rückstand aus Benzol-Petroläther umgelöst. Smp. 150—152° (Unter Zersetzung).

| | | | | |
|----------------------|--------|-------|---|-------|
| $C_{20}H_{22}O_2N_2$ | Ber. C | 74,51 | H | 6,88% |
| | Gef. „ | 74,50 | „ | 6,94% |

0,28 g Diazoketon (VI d) wurde in 2,8 cm³ Eisessig gelöst und die Lösung zum gelinden Sieden erhitzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde war die Stickstoffentwicklung beendet, die 15 cm³ statt der berechneten 19,5 cm³ betrug. Das Reaktionsprodukt goss man in Wasser, nahm in Äther auf und wuschen die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Das ölige Reaktionsprodukt wurde anschliessend chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther 1:1 wurde zuerst Ausgangsmaterial und dann das gesuchte Ketolacetat (VI e) eluiert, das nach Umlösen aus Petroläther bei 131—132° schmolz.

| | | | | |
|-------------------|--------|-------|---|-------|
| $C_{22}H_{26}O_4$ | Ber. C | 74,55 | H | 7,39% |
| | Gef. „ | 74,74 | „ | 7,40% |

1-Äthyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-essigsäure (VI g).

Zur siedenden Lösung von 0,5 g Diazoketon (VI d) in 50 cm³ Methanol gab man portionenweise frisch gefälltes Silberhydroxyd (aus 10 cm³ 10-proz. Silbernitrat-Lösung). Nach $\frac{1}{2}$ Stunde wurde erkalten gelassen, filtriert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Der so erhaltene Methylester (VI f) schmolz bei 106—107°.

| | | | | |
|-------------------|--------|-------|---|-------|
| $C_{21}H_{26}O_3$ | Ber. C | 77,27 | H | 8,03% |
| | Gef. „ | 77,05 | „ | 8,01% |

Der Methylester (VI f) wurde in üblicher Weise mit Kaliumhydroxyd verseift und die erhaltene Säure (VI g) aus Methanol umkristallisiert. Smp. 211—212°.

| | | | | |
|-------------------|--------|-------|---|-------|
| $C_{20}H_{24}O_3$ | Ber. C | 76,89 | H | 7,74% |
| | Gef. „ | 76,93 | „ | 7,90% |

5. 7-Methoxy-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydrid und partiell hydrierte Derivate.

 α -Keto- β -carbäthoxy- δ -(6-methoxy-naphthyl-1)-valeriansäure-äthylester (XI).

Dieser Ester wurde nach den Angaben von *Auwers* und *Möller*, loc. cit., ausgehend von 21 g γ -(6-Methoxy-naphthyl-1)-buttersäure-äthylester, 20 g Oxalsäure-äthylester und Kaliumäthylat (aus 3 g Kalium und 10 cm³ Alkohol) in ätherischer Lösung hergestellt. Er₁ bildet ein hellgelb gefärbtes, leicht bewegliches Öl und kann ohne Reinigung weiterverarbeitet werden. Ausbeute 85%.

7-Methoxy-3,4-dihydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (VII b).

Der oben erhaltene rohe Ester (XI) wurde nach *Fieser* und *Hershberg*¹⁾ mit 80-proz. Schwefelsäure bei 85° cyclisiert. Nach 15 Minuten goss man auf Eis, wobei das Reaktionsprodukt als orange gefärbtes Krystallinat gewonnen wurde. Das Anhydrid ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Aus heissem Acetanhydrid kristallisiert es in gelben Nadeln vom Smp. 212—214°.

| | | | | |
|-------------------|--------|-------|---|-------|
| $C_{17}H_{12}O_4$ | Ber. C | 72,85 | H | 4,32% |
| | Gef. „ | 72,97 | „ | 4,38% |

¹⁾ L. F. Fieser und E. B. Hershberg, Am. Soc. 57, 1851 (1935).

7-Methoxy-phenanthren-1,2-dicarbonensäure-anhydrid (VIIIb)

2 g Anhydrid (VIIb) wurden mit 0,2 g Palladium-Kohle (10-proz.) 10 Minuten auf 310—320° erhitzt. Nach anschliessender Sublimation im Hochvakuum und Krystallisation aus Acetanhydrid erhielt man das Dehydrierungsprodukt (VIIIb) in Form von kanariengelben Nadeln vom Smp. 249—254°. Seine Eigenschaften stimmen mit denjenigen des von *Cohen* und *Warren* (loc. cit.) auf anderem Weg erhaltenen Produktes überein.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{17}H_{10}O_4$ | Ber. C 73,38 | H 3,62% |
| | Gef. „ 73,45 | „ 3,51% |

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-dicarbonensäure-anhydrid (IXb).

3 g Anhydrid (VIIb) wurden durch kurzes Erwärmen in 200 cm³ 2-proz. Natronlauge gelöst und in Gegenwart von 3 g *Rupe*-Nickel bei 55° hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Die hydrierte Dicarbonensäure schmolz bei 220—225° (unter Zersetzung) und wurde ohne weitere Reinigung durch 1-stündiges Erhitzen mit Acetanhydrid ins Anhydrid übergeführt. Das Produkt bildete, aus Benzol umgelöst, gelbliche Prismen vom Smp. 156—158°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{17}H_{14}O_4$ | Ber. C 72,33 | H 5,00% |
| | Gef. „ 72,43 | „ 4,91% |

7-Oxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-dicarbonensäure (XII).

0,3 g Anhydrid (IXb) erhitze man mit 3 g Pyridinhydrochlorid 3 Stunden auf 180°. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen, dann in Äther aufgenommen und mit Salzsäure und Wasser gewaschen. Die Oxy-dicarbonensäure (XII) krystallisierte aus stark verdünntem Methylalkohol. Smp. 202—204° (unter Zersetzung).

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{16}H_{14}O_5$ | Ber. C 67,12 | H 4,93% |
| | Gef. „ 66,99 | „ 5,21% |

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

Forschungslaboratorium der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

126. Zur Kenntnis einer makrocyclischen Thiazolverbindung

von H. Erlenmeyer und Karl Degen.

(7. VI. 46.)

Durch eine Umsetzung von α , ω -Dithioamiden mit α , ω -Dihalogen-diketonen ist die Möglichkeit zur Bildung von polymeren Thiazolverbindungen gegeben. Wie *H. Erlenmeyer* und *W. Büchler*¹⁾ gefunden haben, bilden sich aus den folgenden Komponenten:

| | |
|----------------------------|--|
| Oxalsäure-dithioamid | 1,4-Dibrom-diacetyl |
| Adipinsäure-dithioamid | 1,8-Dichlor-oktadion-(2,7) |
| Azelainsäure-dithioamid | 1,11-Dichlor-undecadion-(2,10) ¹⁾ |
| Terephthalsäure-dithioamid | |

¹⁾ Siehe Diss. *W. Büchler*, Basel (1945).