

50. Über Steroide.

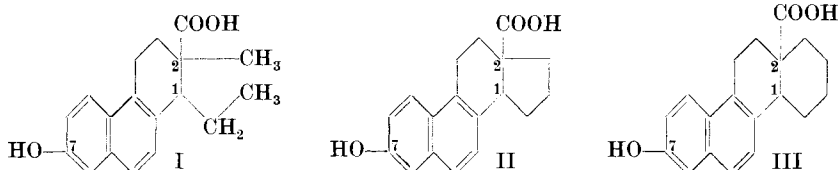
57. Mitteilung¹⁾.

Cyclo-bisdehydro-doisylnsäuren. Über oestrogene Carbonsäuren XIV

von L. Ehmann und K. Miescher.

(23. XII. 46.)

Im Zuge unserer Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und oestrogener Wirkung auf dem Gebiet der tricyclischen Doisylnsäuren wurden auch tetracyclische Vertreter mit einem 1,2-Cyclopentano- und einem 1,2-Cyclohexano-tetrahydro-phenanthren- bzw. Octahydro-chrysen-skelett der Formeln II und III hergestellt.



Die „Cyclo-bisdehydro-doisylnsäure“ vom Typus (II) unterscheidet sich von der Bisdehydro-doisylnsäure (I) in der Bruttoformel nur durch einen Mindergehalt von zwei Atomen Wasserstoff.

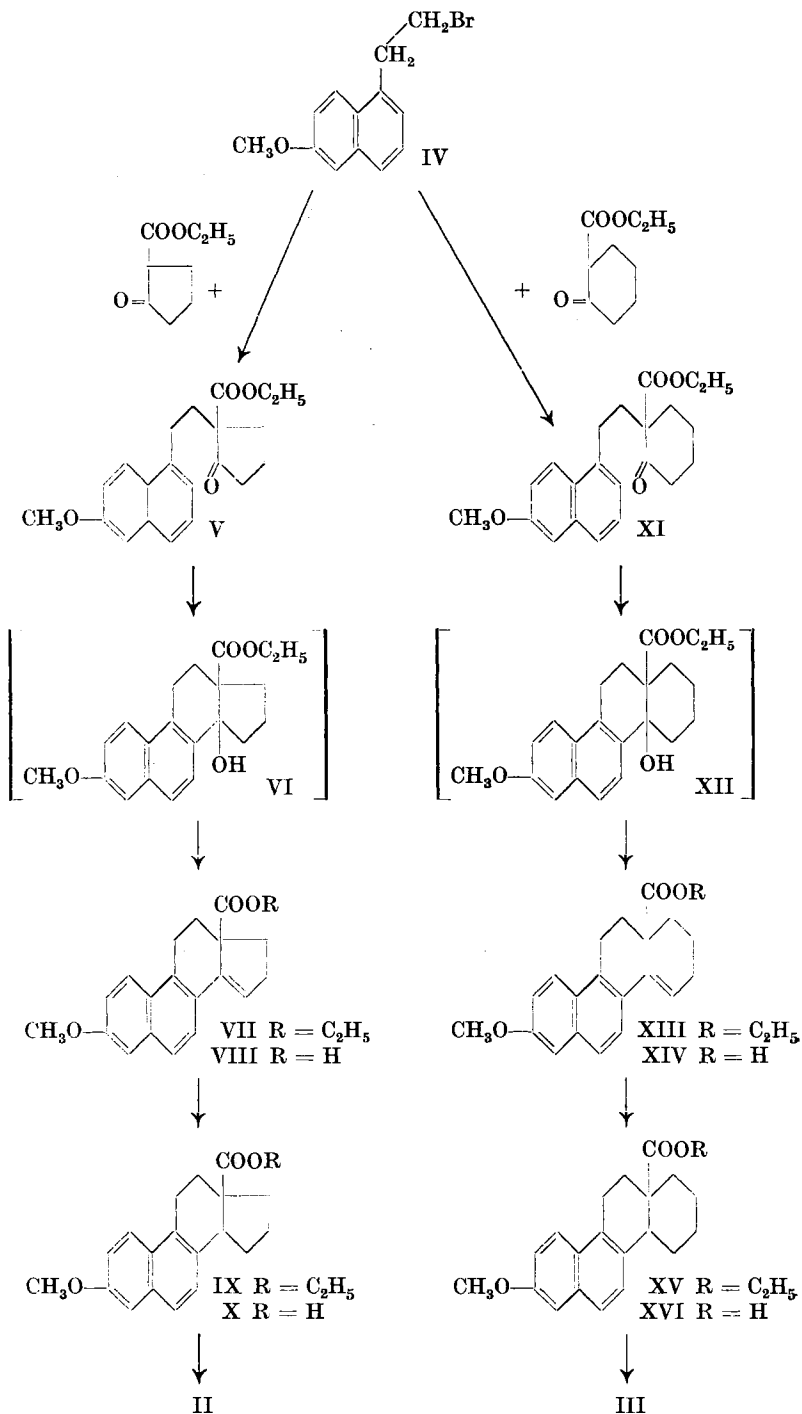
Unser Darstellungsverfahren folgte der vereinfachten Bisdehydro-doisylnsäure-Synthese von G. Anner und K. Miescher²⁾. 1-(β -Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin (IV) wurde mit der Kaliumverbindung des Cyclopentanon- bzw. Cyclohexanon- α -carbonsäure-äthylesters in Xylol umgesetzt. Die entsprechenden Keto-ester V und XI entstanden mit einer 75 % übersteigenden Ausbeute. Den Ringschluss bewirkten wir unter Tiefkühlung mit 80-proz. Schwefelsäure, wobei unter charakteristischer Rotfärbung Lösung eintrat und Ausbeuten bis 80 % erzielt wurden. Im Gegensatz dazu haben früher L. Ruzicka und Mitarbeiter³⁾ den Ringschluss bei den entsprechenden, in 6-Stellung unsubstituierten Verbindungen durch mehrtägiges Kochen mit 50-proz. Schwefelsäure ausgeführt. Es wurde so aus dem Cyclopentanon-Derivat infolge gleichzeitiger Ketonspaltung und Dehydrierung nur ein Kohlenwasserstoff, aus dem Cyclohexanon-Derivat eine, im Vergleich mit unserer Reaktion wesentlich geringere Menge des tetracyclischen Carbonsäure-esters erhalten. Die von uns angewandten milden Bedingungen, wahrscheinlich auch die Methoxy-Gruppe in 6-Stellung⁴⁾ sind demnach für die Gewinnung solcher Ester besonders günstig. Primäre Kondensationsprodukte, die Carbinole

¹⁾ 56. Mitteilung und XIII, siehe Helv. **29**, 1895 (1946).

²⁾ Helv. **29**, 586 (1946).

³⁾ L. Ruzicka, L. Ehmann, M. W. Goldberg und H. Hösl, Helv. **16**, 833 (1933).

⁴⁾ Vgl. 2).



VI bzw. XII, liessen sich allerdings hier nicht isolieren¹⁾. Wir erhielten direkt die ungesättigten Ester VII und XIII und zwar in sterisch einheitlicher Form. Zur Gewinnung der freien ungesättigten Säuren VIII und XIV wurden die rohen Ringschlussprodukte direkt durch kurzes Erwärmen auf 160—165° mit konz. Kalilauge verseift.

Die ungesättigten Ester VII und XIII liessen sich in Eisessig mit Platinoxid zum 7-Methoxy-1,2-cyclopentano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (IX) bzw. zum 7-Methoxy-1,2-cyclohexano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (XV) (Methoxy-octahydro-chrysen-carbonsäure-äthylester) hydrieren. Die Hydrierung der freien ungesättigten Säuren VIII und XIV sowohl in stark alkalisch-wässriger Lösung mit *Rupe-* oder *Raney-Nickel* als auch in Eisessig mit Platinoxid, jeweils bei 50°, lieferte die gesättigten Säuren X und XVI. Aus den Mutterlaugen konnten keine epimeren Säuren gewonnen werden. Analog der β -Bisdehydrodoisynsäure (iso) lösen sich die gesättigten Säuren in konz. Schwefelsäure mit oranger Farbe unter Gasentwicklung.

Durch Spaltung der Methoxygruppe mit Kalilauge bei 210° wurden schliesslich aus X bzw. XVI die freien Oxy-säuren, die 7-Oxy-1,2-cyclopentano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (II) und die 7-Oxy-1,2-cyclohexano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (III) (Oxy-octahydro-chrysen-carbonsäure) gewonnen.

Die biologische Wirksamkeit der Cyclo-bisdehydrodoisynsäuren II und III und deren Derivate IX, X, XV, XVI, sowie der entsprechenden ungesättigten Ester VII und XIII und Säuren VIII und XIV wurden in unserem biologischen Laboratorium von *E. Tschopp* geprüft. Bei den in Hydrogencarbonat-haltigem Wasser gelösten Methoxy-säuren X und XVI lag der Schwellenwert bei einmaliger subcutaner Gabe zwischen 200—700 γ und die Dauer des Oestrus mit einmal 1 mg zwischen 2—3 Tagen. Die entsprechenden Methoxy-ester IX und XV, in Oel gelöst, waren stomachal wie subcutan bis zu Dosen von 1 mg gänzlich wirkungslos. Auch bei den ungesättigten Estern und Säuren konnte weder stomachal noch subcutan irgendein oestrogenen Effekt festgestellt werden.

Unseren neuen Cyclo-bisdehydrodoisynsäuren fehlt somit eine oestrogene Wirkung praktisch vollständig. Ob diese überraschende Tatsache lediglich auf den Ersatz der beiden Alkylgruppen in 1- und 2-Stellung der 7-Oxy-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure durch eine Alkylenbrücke zurückzuführen ist, sei dahingestellt. Sie liesse sich nämlich, im Hinblick auf die ausschlaggebende Bedeutung der sterischen Lage der Substituenten in 1- und 2-Stellung für das Zustandekommen einer hohen oestrogenen Wirkung, auch dadurch erklären, dass die von uns gewonnenen Cyclo-bisdehydrodoisynsäuren in sterischer Hinsicht möglicherweise der oestrogen wirkungslosen β -Bisdehydrodoisynsäure (iso) entsprechen.

¹⁾ Helv. **29**, 586 (1946).

Experimenteller Teil¹⁾.

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

2-[β -(6'-Methoxy-naphthyl-1')-äthyl]-2-carbäthoxy-cyclopentan-1-on (V).

39,1 g Kalium (in Kugeln) wurden in 750 cm³ trockenem Xylol und 120 cm³ Dimethyl-äthyl-carbinol unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf 60° setzte man 172 g Cyclopentanon- α -carbonsäure-äthylester hinzu, wobei allmählich das K-Salz in Form einer dicken Gallerte ausfiel. Wir fügten nun 238,5 g 1-(β -Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin (IV) und 250 cm³ trockenes Xylol hinzu und erwärmten während 45 Stunden im Stickstoffstrom auf ca. 110° Innentemperatur. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Aus dem mit verdünnter Salzsäure, kalter verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschenen Extrakt destillierte, nach dem Verdampfen der Lösungsmittel, das Kondensationsprodukt V bei 185—200°/0,1 mm (Hauptmenge 190—195°/0,1 mm) als klares Öl, das nach mehrmonatigem Stehen langsam erstarrte und bei 40° schmolz. Die Ausbeute betrug 215 g.

C ₂₁ H ₂₄ O ₄	Ber. C 74,09	H 7,11%
	Gef. „ 73,95	„ 7,08%

 Δ^1 -7-Methoxy-1,2-cyclopenteno-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (VII).

(Ringschluss-Reaktion.)

41,3 g des β -Ketosäure-esters V wurden in 200 cm³ Äther gelöst und innerhalb 2 Stunden zu 1200 cm³ auf -10° abgekühlter 80-proz. Schwefelsäure fließen gelassen, wobei sofort eine charakteristische Rotfärbung eintrat. Man rührte das Reaktionsgemisch weitere 20 Stunden bei -10° und trug es nachher auf Eis aus. Das Reaktionsprodukt, das teilweise krystallin ausfiel, wurde in Äther aufgenommen, der Ätherextrakt durch Schütteln mit verdünnter eiskalter Natronlauge von sauren Anteilen befreit und nach dem Neutralwaschen und Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Den zur Hauptsache krystallisierten Rückstand löste man aus Äthanol um. Wir erhielten 37 g fein krystalline Nadeln vom Smp. 115,5—116,5°. Nach weiterem zweimaligem Umlösen aus Äthanol schmolz das Produkt bei 117—118° und stellte den ungesättigten Äthylester VII dar.

C ₂₁ H ₂₂ O ₃	Ber. C 78,23	H 6,88%
	Gef. „ 78,30	„ 6,78%

Verseifung des ungesättigten Esters VII.

37,9 g ungesättigter Ester VII, Rohprodukt aus 41,3 g β -Ketosäure-ester V, wurden zusammen mit 100 cm³ Äthanol, 55 g Kaliumhydroxyd und 30 cm³ Wasser zuerst eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad und anschliessend noch $\frac{1}{4}$ Stunde im 160—170° heissen Ölbad erwärmt. Das zu einem dicken krystallinen Kuchen erstarrte Reaktionsgemisch löste man sodann durch Zugabe von Wasser auf, filtrierte geringe Mengen unlöslicher Anteile ab und säuerte das Filtrat mit verdünnter Salzsäure an. Die mit Wasser auf der Nutsche gründlich ausgewaschene, ungesättigte Säure wog trocken 35,6 g und schmolz zwischen 198—202°. Das Rohprodukt wurde mehrmals aus Aceton umgelöst, wonach die in feinen schneeweissen Nadelchen krystallisierende, ungesättigte Säure VIII zwischen 207—209° unter Zersetzung schmolz.

C ₁₉ H ₁₈ O ₃	Ber. C 77,53	H 6,16%
	Gef. „ 77,71; 77,67	„ 6,18; 6,34%

Hydrierung des ungesättigten Esters VII.

12,9 g ungesättigter Ester VII wurden in 300 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,5 g Platinoxid bei 20—25° hydriert, wobei 932 cm³ (ber. 896 cm³) Wasserstoff aufgenommen

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

wurden. Man dampfte im Vakuum das Lösungsmittel ab und krystallisierte den Rückstand aus Methanol. Der 7-Methoxy-1,2-cyclopentano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (IX) schmolz zwischen 95,5—96°. Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure: schwach orange-gelb mit grüner Fluoreszenz.

$C_{21}H_{24}O_3$	Ber. C 77,74	H 7,46%
	Gef. ,, 77,64	,, 7,34%

Hydrierung der ungesättigten Säure VIII.

5,89 g ungesättigte Säure VIII wurden in einem Gemisch von 200 cm³ Wasser und 6 g Natriumhydroxyd heiss gelöst und mit 5 g *Rupe*-Nickel bei 50° hydriert. Nach dem Abnutschen des Katalysators fällte man mit verdünnter Salzsäure und krystallisierte das Rohprodukt (5,8 g, Smp. 238—245°) aus Aceton. Wir erhielten 4,2 g 7-Methoxy-1,2-cyclopentano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (X) in Form feinkrystalliner Nadelchen vom Smp. 248—252°. Mit konz. Schwefelsäure: orange-gelbe Färbung unter CO₂-Entwicklung.

$C_{19}H_{20}O_3$	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. ,, 76,95	,, 6,75%

Spaltung des Methyläthers X.

1,0 g Methoxy-säure X wurde mit 10 g Kaliumhydroxyd, 100 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser im Bombenrohr 24 Stunden auf 210—220° erwärmt. Nach dem Erkalten goss man in Wasser, fällte mit Salzsäure und krystallisierte das Rohprodukt aus Aceton. Die 7-Oxy-1,2-cyclopentano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (II) schmolz bei 216,5—217,5°. Mit konz. Schwefelsäure gab sie orangegelbe Färbung unter CO₂-Entwicklung.

$C_{18}H_{18}O_3$	Ber. C 76,57	H 6,43%
	Gef. ,, 76,48; 76,45	,, 6,40; 6,38%

Die in analoger Weise durchgeführte Verseifung des Methoxy-esters IX lieferte dieselbe Oxy-carbonsäure II vom Smp. 216,5—217,5°.

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

(Oxy-octahydro-chrysen-carbonsäure)

2-[β-(6'-Methoxy-naphthyl-1')-äthyl]-2-carbäthoxy-cyclohexan-1-on (XI).

Zu einer Auflösung von 39,1 g Kalium (in Kugeln) in 1000 cm³ Xylol und 120 cm³ Dimethyl-äthyl-carbinol liess man langsam 187 g Cyclohexanon-α-carbonsäure-äthylester zufließen. Nach Zugabe von 238,5 g geschmolzenem 1-(β-Bromäthyl)-6-methoxy-naphthalin (IV) und 250 cm³ Xylol wurde das Reaktionsgemisch während 40 Stunden in Stickstoffatmosphäre bei 105—115° gerührt, wobei das gebildete Kaliumbromid allmählich ausfiel. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis und Salzsäure ausgetragen und mit Äther extrahiert, der Extrakt mit verdünnter Salzsäure, kalter verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und schliesslich im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man das reine Kondensationsprodukt (XI) durch Destillation im Hochvakuum (Sdp. 200—210°/0,1 mm); $n_D^{22} = 1,5690$.

$C_{22}H_{26}O_4$	Ber. C 74,56	H 7,39%
	Gef. ,, 74,40	,, 7,32%

Ringschluss-Reaktion.

Zu einer Lösung von 12,5 g Ketosäure-ester XI in 100 cm³ Äther liess man bei -15° unter Rühren 100 cm³ konz. Schwefelsäure innerhalb 45—60 Minuten zutropfen. Das tiefrote Reaktionsgemisch wurde dann sofort auf Eis gegossen, wobei ein hellgelb gefärbtes Krystallisat ausfiel. Man nahm es in viel Äther auf und schüttelte mit ver-

dünnter kalter Natronlauge geringfügige saure Anteile aus. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen wurde der Äther abdestilliert und der krystallin erstarrende Rückstand (12 g, Smp. 125—132°) aus Äthanol umgelöst. Nach zwei Krystallisationen aus Äthanol schmolz der Methoxy-hexahydro-chrysen-carbonsäure-äthylester (XIII) bei 135—136°.

$C_{22}H_{24}O_3$	Ber. C 78,54	H 7,19%
	Gef. „ 78,32	„ 7,10%

Herstellung der ungesättigten Säure XIV.

48 g ungesättigter Ester XIII, Rohprodukt aus 50,3 g β -Ketosäure-ester XI, wurden zusammen mit 200 cm³ Propanol, 330 g Ätzkali und 180 cm³ Wasser im Autoklaven unter Rühren innerhalb 2 Stunden auf 160° erwärmt und dann wieder gekühlt. Das Reaktionsgemisch löste man in Wasser, entfernte durch Schütteln mit Äther wenig harzige Neutralkörper und säuerte mit verdünnter Salzsäure an. Die Methoxy-hexahydro-chrysen-carbonsäure (XIV) schmolz nach mehrmaligem Krystallisieren aus Aceton bei 168—170° unter Zersetzung.

$C_{20}H_{20}O_3$	Ber. C 77,90	H 6,54%
	Gef. „ 77,77	„ 6,43%

Hydrierung des ungesättigten Esters XIII.

10,5 g ungesättigter Ester XIII wurden in 300 cm³ Eisessig gelöst und mit 0,5 g Platinoxid bei 20—25° hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 2 Stunden aufgenommen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Methanol erhielt man 7,5 g 7-Methoxy-1,2-cyclohexano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure-äthylester (XV) vom Smp. 122—123°.

Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure: orange-gelb mit grüner Fluoreszenz.

$C_{22}H_{26}O_3$	Ber. C 78,07	H 7,74%
	Gef. „ 77,95	„ 7,68%

Hydrierung der ungesättigten Säure XIV.

30 g der rohen ungesättigten Säure XIV wurden in einem Gemisch von 1200 cm³ Wasser und 120 cm³ Natronlauge (30%) heiss gelöst und nach Zugabe von 50 g Raney-Nickel bei 50° hydriert. Nach Abnutzen des Katalysators fällte man mit verdünnter Salzsäure und krystallisierte aus Aceton. Wir erhielten 22 g 7-Methoxy-1,2-cyclohexano-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure (XVI) vom Smp. 195—198° (unter Zersetzung). Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure: orange-rot.

$C_{20}H_{22}O_3$	Ber. C 77,39	H 7,14%
	Gef. „ 77,21; 77,25	„ 7,07; 7,06%

Oxy-octahydro-chrysen-carbonsäure (III).

0,5 g Methoxy-säure XVI erhitzen wir 24 Stunden mit 10 g Kaliumhydroxyd, 100 cm³ Methanol und 10 cm³ Wasser auf 210—220°. Dann löste man in Wasser, entfernte durch Schütteln mit Äther geringe Mengen harziger Nebenprodukte und säuerte mit verdünnter Salzsäure an. Die Oxy-säure III schmolz nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton bei 305—310° unter Zersetzung.

Mit konz. Schwefelsäure orange-rote Färbung unter CO₂-Entwicklung.

$C_{19}H_{20}O_3$	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. „ 76,85; 76,81	„ 6,75; 6,77%

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

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