

71. Über Steroide.

58. Mitteilung¹⁾.

B-Nor-monodehydro-doisylnsäuren.

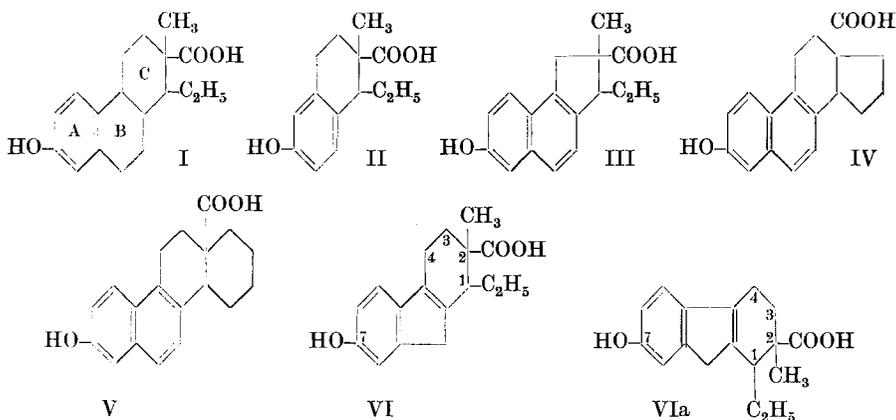
Über oestrogene Carbonsäuren XV

von G. Anner und K. Miescher.

(4. II. 47.)

Im Laufe unserer Untersuchungen über oestrogene, vom Phenanthren sich ableitende Carbonsäuren der Doisylnsäurereihe (I) wurden auch analoge Vertreter von 4 anderen Ringsystemen hergestellt, nämlich dem des Tetralins (Säure II²⁾), des 10,11-Cyclopentano-naphthalins (Säure III³⁾), des Cyclopentano- (Säure IV¹⁾) und Cyclohexano-tetrahydro-phenanthrens (Säure V¹⁾), wobei in den letzteren zwei Verbindungen die für den Doisylnsäuretypus charakteristischen beiden Alkylgruppen zur ringförmigen Alkylenbrücke geschlossen sind.

Als weiteren Vertreter dieser Reihe haben wir nun auch die B-Nor-monodehydro-doisylnsäure (VI), eine Tetrahydro-fluorencarbonsäure (siehe auch Formel VIa), gewonnen, in der der Ring B der Doisylnsäure zum 5-Ring verengt ist. Währenddem die Säuren II bis V nicht oder nur sehr wenig wirksam sind, weist die B-Nor-monodehydro-doisylnsäure (VI) noch recht hohe oestrogene Aktivität auf.



Zur Synthese der Säure VI setzten wir, analog dem Verfahren von J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher⁴⁾ zur Gewinnung der Bis-

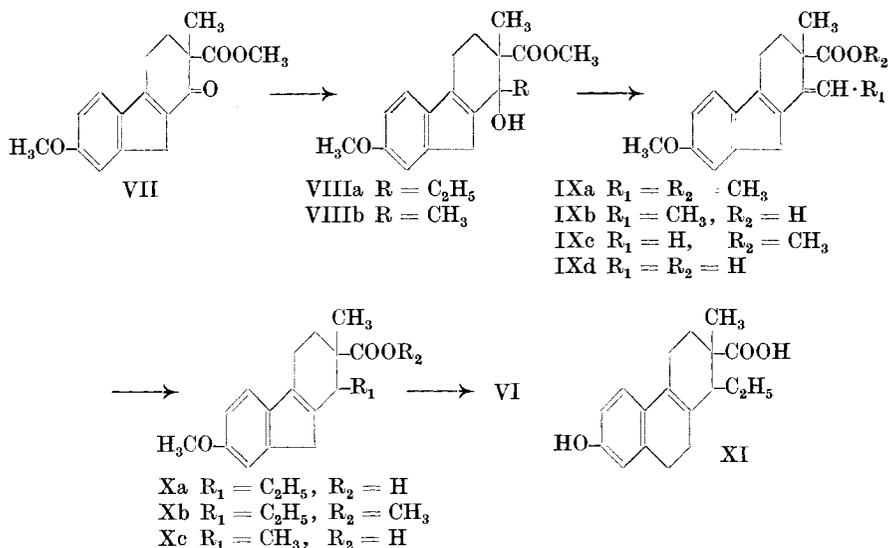
¹⁾ 57. Mitteilung und XIV siehe L. Ehmann und K. Miescher, Helv. **30**, 413 (1947).

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

³⁾ J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **29**, 859 (1946).

⁴⁾ Helv. **28**, 1342 (1945).

dehydro-doisylnsäure den 7-Methoxy-1-keto-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-fluoren-2-carbonsäure-methylester (VII) mit Äthylmagnesiumjodid um. Das in öligor Form erhaltene Carbinol VIIIa unterwarfen wir ohne weitere Reinigung der Wasserabspaltung durch Erhitzen mit Jod in Chloroformlösung und erhielten den 7-Methoxy-1-äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (IXa) ebenfalls als Öl. Daraus liess sich durch Verseifung der Carbo-methoxy-Gruppe mit Kalilauge bei 170° die 7-Methoxy-1-äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (IXb) vom Smp. 169—171° gewinnen. Sie wurde anschliessend in alkalischer Lösung in Gegenwart von *Rupe*-Nickel hydriert, wobei nur eines der beiden möglichen Racemate der tetrahydrierten Säure Xa entstand. Die 7-Methoxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (Xa) vom Smp. 152—153° führten wir mittels Diazomethan in den bei 56—57° schmelzenden Methylester Xb über. Die Spaltung der Methoxysäure Xa mittels Pyridinhydrochlorid bei 170° lieferte die 7-Oxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (VI = VIa) vom Smp. 174—176°. Sterisch dürfte sie dem wirksamen Vertreter der beiden diastereomeren Monodehydro-doisylnsäuren (XI) entsprechen¹).

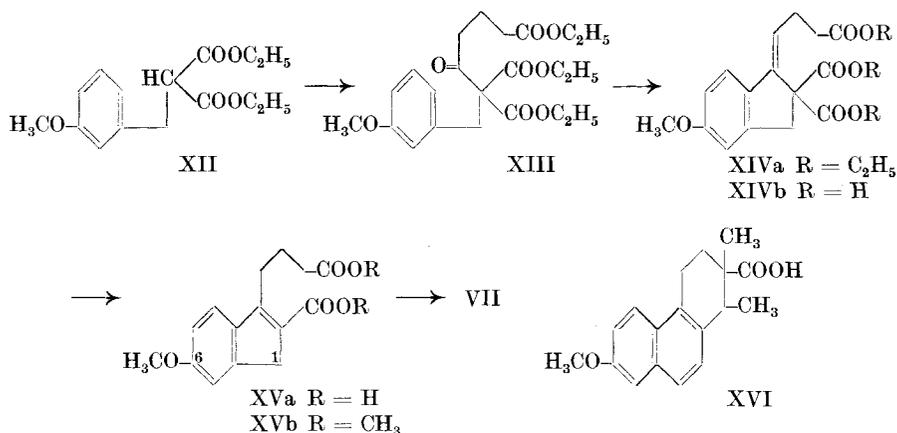


Die analoge Umsetzung des Keto-esters VII mit Methylmagnesiumjodid lieferte das Carbinol VIIIb. Durch Erwärmen mit konz. Ameisensäure erhielt man daraus den 7-Methoxy-1-methylen-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (IXc), der direkt mit Kalilauge bei 170° verseift wurde. Die so gewonnene

¹) G. Anner und K. Miescher, Helv. **29**, 1889 (1946).

7-Methoxy-1-methylen-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (IXd) vom Smp. 125—127° hydrierten wir in alkalischer Lösung in Gegenwart von *Rupe*-Nickel zur 7-Methoxy-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (Xc) vom Smp. 174—176°. Eine isomere Säure Xc wurde auch hier nicht gebildet.

Den als Ausgangsmaterial benötigten, in der Literatur noch nicht beschriebenen 7-Methoxy-1-keto-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (VII) bereiteten wir aus dem Natriumsalz des m-Methoxy-phenylmethyl-malonsäure-diäthylesters (XII). Es wurde nach den Angaben von *W. E. Bachmann*¹⁾, der schon eine analoge Synthese in der Phenanthrenreihe ausgeführt hatte, mit Glutarsäure-äthylesterchlorid zum Keto-triäthylester XIII umgesetzt. Dieser liess sich unter Abspaltung von Wasser zum ungesättigten Triäthylester XIVa cyclisieren. Als Cyclisierungsmittel verwendeten wir 80-proz. Schwefelsäure bei 0° oder 100-proz. Phosphorsäure bei 50—60°. Die aus dem rohen Triäthylester XIVa durch Verseifen mit wässrig-alkoholischer Kalilauge erhaltene Tricarbonsäure XIVb spaltet beim Erwärmen auf 90° im Vakuum äusserst leicht 1 Mol Kohlendioxyd ab. Sehr wahrscheinlich wandert dabei gleichzeitig auch die semicyclische Doppelbindung in den Ring in α -Stellung zur Carboxylgruppe. Die so gewonnene Dicarbonsäure XVa vom Smp. 233—235° führten wir in den Dimethylester XVb vom Smp. 96—97,5° über, der mittels alkoholfreiem Natriummethylat nach *Dieckmann* kondensiert und anschliessend ohne Aufarbeitung zum Keto-ester VII vom Smp. 95—97° methyliert wurde.

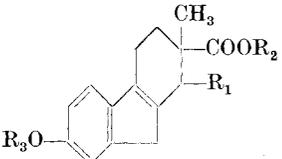


Die Wirkung der beschriebenen Verbindungen der Hydrofluorencarbonsäurereihe wurde von *E. Tschopp* in unserem biologischen Laboratorium im Oestrustest an der kastrierten Ratte nach

¹⁾ *W. E. Bachmann, S. Kushner und A. C. Stevenson, Am. Soc. 64, 974 (1942).*

einmaliger subcutaner oder oraler Applikation einer hydrogen-carbonathaltigen wässrigen Lösung bestimmt¹⁾. Aus untenstehender Tabelle ergibt sich, dass der Schwellenwert der B-Nor-monodehydro-doisylnsäure (VI) und ihres Methyläthers Xa im Vergleich zur Bisdehydro-doisylnsäure und ihrem Methyläther (Fenocyclin) 10mal höher liegt und die Wirkungsdauer ungefähr halb so lang ist. Beim Methylester Xb, der in Öl-Lösung verabreicht wurde, und dem 1-Methyl-homologen Xc ist die oestrogene Wirksamkeit gegenüber dem entsprechenden Bisdehydro-doisylnsäure-Derivat und dem 1-Methyl-homologen (XVI) noch stärker vermindert.

Tabelle.

	Oestrus-Schwellenwert an der Ratte in γ		Oestrus-Dauer bei der Ratte nach einmaliger Gabe von 1 mg. in Tagen	
	subcutan	stomachal	subcutan	stomachal
$R_1 = C_2H_5; R_2 = H; R_3 = CH_3$ Xa	1—2	1—2	ca. 10	ca. 10
$R_1 = C_2H_5; R_2 = R_3 = H; VI$	1—2	1—2	8—10	8—10
$R_1 = C_2H_5; R_2 = R_3 = CH_3; Xb$	ca. 10	ca. 10	50 γ : 17—20	9—11
$R_1 = R_3 = CH_3; R_2 = H; Xc$	ca. 7	ca. 7	8—10	8—10
7-Methyläther der Bisdehydro-doisylnsäure (Fenocyclin)	0,1—0,15	0,1—0,2	20—21	21
Bisdehydro-doisylnsäure	0,1—0,15	0,1—0,15	20	21
Methylester des Fenocyclins	1—2	0,5	50 γ : 50—60	21
7-Methoxy-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-2-carbonsäure (XVI)	ca. 0,2	ca. 0,2	12—14	12—14

Nach den bisherigen Untersuchungen in dieser Reihe ergibt sich, dass für das Zustandekommen einer hohen bis sehr hohen oestrogenen Wirkung ein partiell hydriertes, angular anelliertes, tricyclisches Ringsystem mit Alkylgruppen in 1- und 2-Stellung benötigt wird, wobei der die Carboxyl- und Alkylgruppen tragende hydroaromatische Ring ein 6-Ring sein muss.

Experimenteller Teil²⁾.

7-Methoxy-1-äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (IXb).

Zu einer *Grignard*-Lösung, die aus 1,27 g Magnesium und 5,7 g Äthylbromid in 150 cm³ Äther hergestellt worden war, liess man bei ca. 0° eine Lösung von 10 g 7-Methoxy-1-oxo-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (VII) in 150 cm³ Benzol zulaufen. Die Reaktionsmischung kochte man anschliessend auf dem Wasserbad

¹⁾ Pro Dosis wurden jeweils 5 kastrierte, weibliche Ratten eingesetzt.

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

und zersetzte sie nach dem Abkühlen mit Eis und Salzsäure. Das Umsetzungsprodukt, das den 7-Methoxy-1-oxo-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (VIIIa) darstellt, wurde nach dem Waschen, Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels als braun gefärbtes Öl erhalten. Zwecks Wasserabspaltung löste man das rohe Carbinol VIIIa in 200 cm³ Chloroform und kochte nach Zugabe von 0,5 g Jod 1½ Stunden am Rückfluss. Die gekühlte Lösung wurde in Wasser gegossen, mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, worauf man den 7-Methoxy-1-äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (IXa) als braun gefärbtes Öl isolierte. Zur Verseifung der Carbomethoxygruppe erhitzen wir 8 g der rohen Äthyliden-Verbindung IXa in einer Mischung von 25 g Kaliumhydroxyd, 5 cm³ Wasser und 10 cm³ Alkohol auf 170°. Die Reaktionsmischung goss man hierauf in Wasser, entzog ihr mittels Äther harzige Neutralkörper und säuerte sie mit Salzsäure an, wobei die ungesättigte Säure als gelb gefärbte Krystallmasse ausfiel. Nach dem Abnutschen wurde sie auf dem Filter mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton umkrystallisiert. Die 7-Methoxy-1-äthyliden-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (IXb) schmolz bei 176—178° (unter Zersetzung) und löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelb-brauner Farbe.

C ₁₈ H ₂₀ O ₃	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. „ 76,17	„ 7,32%

Methyläther der B-Nor-monodehydro-doisylnsäure, 7-Methoxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (Xa).

2 g der ungesättigten Säure IXb wurden in 200 cm³ 1-proz. Natronlauge gelöst und in Gegenwart von 2 g *Rupe*-Nickel hydriert. Die Hydrierung kam nach Aufnahme der für 1 Mol Wasserstoff berechneten Menge zum Stillstand. Nach Abtrennung des Katalysators wurde die alkalische Lösung angesäuert, wobei die Carbonsäure (Xa) in fester Form ausfiel. Nach Umlösen aus Methanol schmolz sie bei 151—152° und färbte sich mit konz. Schwefelsäure hellgelb. Es wurde keine isomere Säure isoliert.

C ₁₈ H ₂₂ O ₃	Ber. C 75,49	H 7,74%
	Gef. „ 75,53	„ 7,88%

Methylester. Der aus dieser Säure mittels ätherischer Diazomethanlösung hergestellte Ester (Xb) schmolz bei 56—57° (aus Methanol).

C ₁₉ H ₂₄ O ₃	Ber. C 75,97	H 8,05%
	Gef. „ 76,07	„ 8,12%

B-Nor-monodehydro-doisylnsäure, 7-Oxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (VI = VIa).

3 g 7-Methoxy-1-äthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure vom Smp. 151—152° erhitze man zwecks Verseifung der Methoxygruppe mit 20 g Pyridinhydrochlorid während 3—4 Stunden auf 170—180°. Das Reaktionsprodukt goss man in Wasser, extrahierte mit Äther und verdampfte das mit Salzsäure und Wasser gewaschene und getrocknete Lösungsmittel. Der hellgelb gefärbte Rückstand wurde aus Essigester umkrystallisiert und stellt die Carbonsäure (VI) vom Smp. 174—176° dar.

C ₁₇ H ₂₂ O ₃	Ber. C 74,42	H 8,08%
	Gef. „ 74,42	„ 7,96%

7-Methoxy-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (Xc).

5 g 7-Methoxy-1-oxo-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (VII), gelöst in 75 cm³ Benzol, setzte man bei ca. 0° mit einer aus 0,65 g Magnesium, 3,75 g Methyljodid und 75 cm³ Äther hergestellten *Grignard*-Lösung um. Nach anschließendem Kochen auf dem Wasserbad wurde die Reaktionsmischung nach dem Abkühlen mit Eis und Salzsäure zersetzt, in Äther aufgenommen und das Lösungsmittel nach dem

Waschen mit Wasser und Trocknen verdampft. Das erhaltene rohe Carbinol VIIIb wurde sodann in 50 cm³ 90-proz. Ameisensäure gelöst und auf ca. 90° erwärmt. Nach beendeter Wasserabspaltung goss man in Wasser, extrahierte mit Äther und verdampfte das Lösungsmittel nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen. Der Rückstand, der den 7-Methoxy-1-methylen-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäuremethylester (IXc) darstellte, wurde ohne weitere Reinigung in einer Kaliumhydroxyd-Schmelze bei 170° verseift. Aus dem als Öl erhaltenen sauren Verseifungsprodukt kristallisierte die 7-Methoxy-1-methylen-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (IXd) vom Smp. 125—127° (unter Zersetzung) beim Stehen mit Methanol.

Zwecks Absättigung der semicyclischen Doppelbindung lösten wir 2,5 g der ungesättigten Säure IXd in 500 cm³ 1-proz. Natronlauge und hydrierten in Gegenwart von 5 g Rupe-Nickel. Das durch Ansäuern der alkalischen Lösung in fester Form erhaltene Hydrierungsprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert und stellte die 7-Methoxy-1,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure (Xc) vom Smp. 174—176° dar. Eine isomere Säure wurde nicht gefunden.

C ₁₇ H ₂₀ O ₃	Ber. C 74,97	H 7,40%
	Gef. „ 74,91	„ 7,38%

Herstellung des δ -Keto- ε -dicarbäthoxy- ω (m-methoxy-phenyl)-oenanthsäure-äthylesters (XIII).

41,4 g m-Methoxybenzyl-malonsäure-diäthylester führten wir in Benzollösung mittels 3,45 g Natrium in die Natriumverbindung über. Sie fiel dabei zum Teil kristallinisch aus und wurde nach dem Abkühlen mit 33 g Glutarsäure-äthylesterchlorid umgesetzt. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch ½ Stunde gekocht, dann gekühlt und in Wasser gegossen. Die Benzollösung wusch man mit Kochsalzlösung, trocknete und verdampfte sie. Der Keto-triäthylester XIII wurde durch Destillation im Hochvakuum gereinigt (Sdp._{0,05 mm} 182—187°).

C ₂₂ H ₃₀ O ₈	Ber. C 62,54	H 7,16%
	Gef. „ 62,24	„ 7,05%

Herstellung der γ -(6-Methoxy-2-carboxy-indenyl-3)-buttersäure (XVa) durch Cyclisierung von XIII und anschließende Verseifung und Decarboxylierung.

37 g Keto-triester XIII löste man in 250 cm³ 100-proz. Phosphorsäure und erwärmte die Mischung während 5 Stunden auf 50—60°. Die rotbraun gefärbte klare Lösung wurde nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Das rot gefärbte Cyclisierungsprodukt, das den rohen Triäthylester XIVA darstellt, wurde ohne weitere Reinigung mit einer Mischung von 100 cm³ Methanol und 100 cm³ 45-proz. wässriger Kalilauge auf dem Wasserbad verseift. Die in üblicher Weise isolierte freie Tricarbonsäure XIVb wurde durch Erhitzen im Vakuum bei etwa 100° decarboxyliert. Die dabei gebildete Dicarbonsäure XVa erhielten wir nach Umkristallisation aus Aceton in Form farbloser Nadeln vom Smp. 233—235° (unter Zersetzung).

C ₁₅ H ₁₆ O ₅	Ber. C 65,21	H 5,84%
	Gef. „ 65,10	„ 5,62%

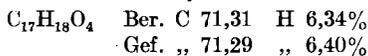
Dimethylester XVb: Er wurde aus der Dicarbonsäure XIVA durch Veresterung mit Diazomethan erhalten und schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 96—97,5°.

C ₁₇ H ₂₀ O ₅	Ber. C 67,09	H 6,62%
	Gef. „ 66,89	„ 6,59%

7-Methoxy-1-keto-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäuremethylester (VII).

32,6 g der Dicarbonsäure XVa veresterten wir mittels Diazomethan und erhitzen den rohen Dimethylester XVb zwecks Dieckmann-Kondensation in 320 cm³ Benzol mit

Natriummethylat, erhalten aus 4,94 g Natrium und Methanol. Nach 24 Stunden wurde gekühlt, eine Mischung von 110 cm³ Methyljodid und 110 cm³ Methanol zugegeben, 12 Stunden stehen gelassen und zum Schluss noch 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Die gekühlte Mischung goss man auf die berechnete Menge eiskalte Essigsäure, wusch das Lösungsmittel mit Sodalösung und Wasser, verdampfte zur Trockne und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Der dabei erhaltene 7-Methoxy-1-keto-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrofluoren-2-carbonsäure-methylester (VII) siedete unter einem Druck von 0,05 mm bei 180°. Aus Methanol umkristallisiert, schmolz er bei 95—97°.



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

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

72. Über Steroide.

59. Mitteilung¹⁾.

Dehydrierungen in der Doisynolsäurereihe. Über oestrogene Carbonsäuren XVI

von *J. Heer* und *K. Miescher*.

(5. II. 47.)

In unserer 56. Mitteilung²⁾ berichteten wir über die Umwandlung von Säuren vom Marrianol- in solche des Doisynoltypus. Darnach entspräche in sterischer Beziehung dem wirksamen Equilenin die unwirksame β -Bisdehydro-doisynolsäure (iso), dem unwirksamen iso-Equilenin aber die hochwirksame α -Bisdehydro-doisynolsäure (normal). Umgekehrt aber stünde dem wirksamen Oestron die hochwirksame Doisynolsäure, dem unwirksamen lumi-Oestron die unwirksame lumi-Doisynolsäure gegenüber. Dieses Ergebnis schien uns derart auffallend, dass wir zur weiteren Klärung nach einer direkteren Verknüpfung der Doisynol- und lumi-Doisynolsäure mit den von uns totalsynthetisch erschlossenen α - und β -Bisdehydro-doisynolsäuren suchten.

Butenandt, *Wolff* und *Karlson*³⁾ waren schon früher durch Dehydrierung von Oestron und lumi-Oestron mit Palladiumschwarz bei 260° zu den beiden optisch aktiven iso-Equileninen gelangt, und zwar

¹⁾ 58. Mitteilung und XV, siehe *G. Anner* und *K. Miescher*, *Helv.* **30**, 544 (1947).

²⁾ *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **29**, 1895 (1946).

³⁾ *A. Butenandt*, *A. Wolff* und *P. Karlson*, *B.* **74**, 1308 (1941); siehe ferner *B.* **75**, 1931 (1942); **77**, 39, 394 (1944).