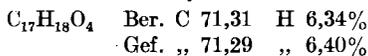


Natriummethylat, erhalten aus 4,94 g Natrium und Methanol. Nach 24 Stunden wurde gekühlt, eine Mischung von 110 cm³ Methyljodid und 110 cm³ Methanol zugegeben, 12 Stunden stehen gelassen und zum Schluss noch 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Die gekühlte Mischung goss man auf die berechnete Menge eiskalte 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).

erhielten sie aus (+)Oestron den rechtsdrehenden und aus (–)lumi-Oestron den linksdrehenden Antipoden. Da Oestron und lumi-Oestron keine Antipoden darstellen, musste offenbar im einen Fall ein Konfigurationswechsel an einer der Verknüpfungsstellen der Ringe C und D eingetreten sein.

In ähnlicher Weise behandelten wir nun die (+)Doisynolsäure und die (+)lumi-Doisynolsäure. Wie früher gezeigt¹⁾, wird bei energischer Dehydrierung (320°) die Carboxylgruppe abgespalten und Ring C aromatisiert. Indem wir die Methylester der Methoxysäuren verwandten und die Reaktion mit 10-proz. Palladium-Tierkohle und Aceton als Wasserstoffakzeptor bei 250° im Bombenrohr durchführten, gelang uns in der Tat die partielle Dehydrierung. Dabei ging die (+)Doisynolsäure in die unwirksame (+) β -Bisdehydro-doisynolsäure und die (+)lumi-Doisynolsäure in die nur wenig wirksame (+) α -Bisdehydro-doisynolsäure (normal), den Antipoden der hochwirksamen Form über. Unsere Dehydrierungsprodukte, die 7-Methyläther-2-methylester, stimmen in ihren Eigenschaften mit den auf anderem Wege erhaltenen Verbindungen überein, mit denen sie im Gemisch keine Schmelzpunktserniedrigung ergeben (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1.
Methylester.

	Dehydrierungs- produkt		auf anderem Wege dargestellt	
	Smp.	α_D	Smp.	α_D
(+) α -7-Methyl-bisdehydro- doisynolsäure	a) 102–103°	+ 80°	b) 103–104°	+ 84° ²⁾
(+) β -7-Methyl-bisdehydro- doisynolsäure	c) 99–100°	+ 19°	d) 99–100°	+ 24° ³⁾
Mischschmelzpunkte	a + b: 102–104° ! a + d: 65–75° c + d: 99–100° ! c + b: 74–80°			

Aus den beiden Doisynolsäuren entstehen somit zwei diastereomere Bisdehydro-doisynolsäuren, die keine Antipoden darstellen. Offenbar erfolgte hier die Dehydrierung ohne Konfigurationswechsel.

Wie wir früher gezeigt haben, gelangt man vom rac. iso-Equinin über rac. α -Bisdehydro-marrianolsäure zur rac. α -Bisdehydro-doisynolsäure (normal). Diesen Versuch wiederholten wir mit optisch

¹⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **28**, 163 (1945).

²⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **28**, 156 (1944).

³⁾ R. Rometsch und K. Miescher, Helv. **29**, 1231 (1946).

aktivem Material. Einerseits oxydierten wir (+)iso-Equilenin, das wir durch Dehydrierung von Oestron nach *Butenandt* gewannen, mit Kaliumhypoiodit zur (–) α -Bisdehydro-marrianolsäure auf, andererseits stellten wir nach *Bachmann*¹⁾ ihren Halbester vom Smp. 157–158° und der Drehung $[\alpha]_D^{24} = -158^\circ$ auch synthetisch her. Aus letzterem gewannen wir nach dem kürzlich von uns mitgeteilten Verfahren über das Säurehalbchlorid, Reduktion zum Aldehyd und Behandlung nach der Methode von *Wolff-Kishner*, den (–) α -7-Methylbisdehydro-doisylnolsäure-methylester vom Smp. 102–103° und der Drehung $[\alpha]_D^{22} = -84^\circ$. Damit steht fest, dass auf diesem Weg die Antipoden des iso-Equilenins unter Drehungswechsel in die Antipoden der α -Bisdehydro-doisylnolsäure übergehen; und es führt der stufenweise Umbau des (+)iso-Equilenins zum gleichen wirksamen Antipoden der α -Bisdehydro-doisylnolsäure wie die Kalischmelze des (+)Equilenins.

Wir schlossen unsere 56. Mitteilung mit der Alternative, dass entweder Oestron und Equilenin dieselbe trans-Verknüpfung der Ringe C und D aufweisen, dagegen der wirksamen (–) α -Bisdehydro-doisylnolsäure cis-Stellung der 1-Äthyl- und 2-Carboxylgruppe zukomme, oder dass letztere Säure analog dem Oestron trans-Stellung der genannten Gruppen besitze, wobei dann im Equilenin, entgegen der bisherigen Annahme, die Ringe C und D in cis-Stellung zueinander stehen müssten.

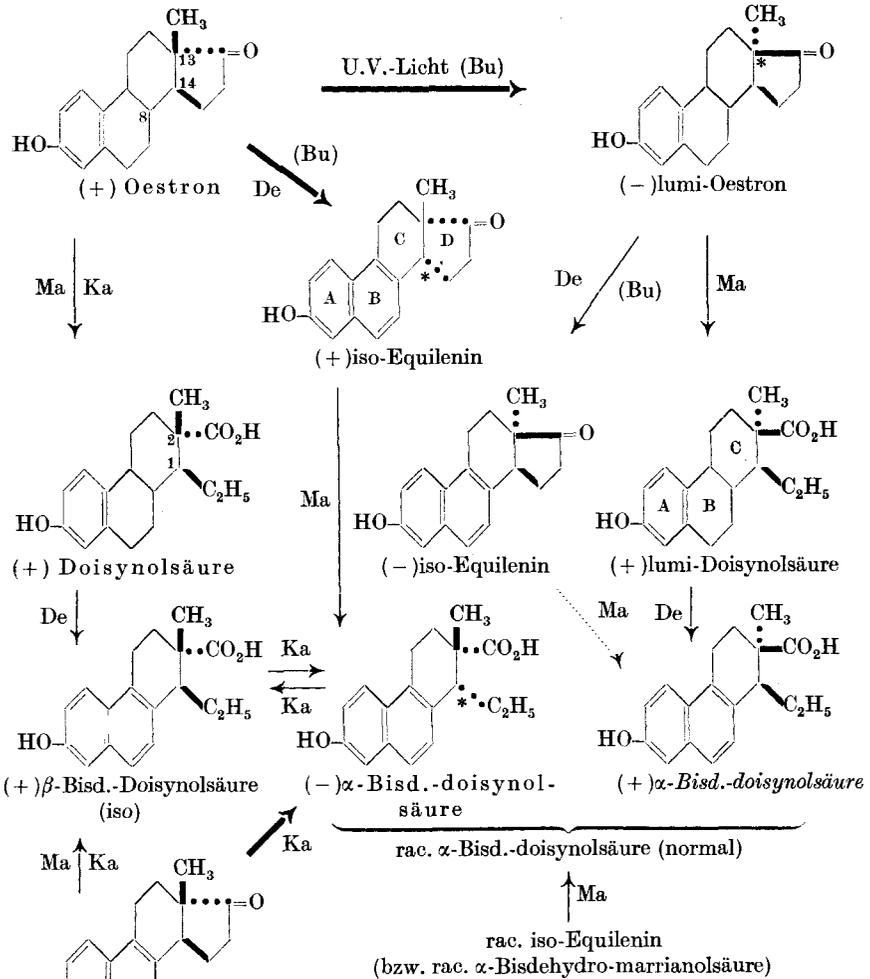
Die erste der beiden Alternativen haben wir schematisch dargestellt. Darnach würde an 3 Stellen ein Konfigurationswechsel eintreten.

1. Bei der Belichtung des Oestrone unter Bildung von lumi-Oestron. *Butenandt* vermutet, dass der Wechsel an C₁₃ erfolgt, da Desoxo-oestron durch U.V.-Licht nicht verändert wird. Während der deutsche Forscher auch Androsteron unschwer in lumi-Androsteron überführen konnte, ergab selbst zweitägige Belichtung von (+)Equilenin höchstens eine geringfügige Umlagerung zu (–)iso-Equilenin. Schon beim lumi-Oestron beträgt die Ausbeute bloss $\frac{1}{3}$ der Theorie.

2. Bei der Dehydrierung des Oestrone zu (+)iso-Equilenin. Wie schon *Butenandt* annimmt, erfolgt hier der Konfigurationswechsel an C₁₄, indem vielleicht intermediär eine Doppelbindung zwischen C₈ und C₁₄ auftritt²⁾.

¹⁾ *W. Bachmann* und Mitarb., Am. Soc. **62**, 824 (1942).

²⁾ Nach *W. Dirscherl* und *F. Hanusch*, Z. physiol. Ch. **236**, 131 (1935) lässt sich (+) Equilin zum (+) Equilenin dehydrieren; lagert man ersteres aber nach *H. Hirschmann* und *O. Wintersteiner*, J. Biol. Chem. **126**, 737 (1938), mit Eisessig-Salzsäure in iso-Equilin A um, so führt dessen Dehydrierung zum (+) iso-Equilenin.



De = Dehydrierung mit Pd

Ka = Kalischmelze

Ma = Reaktion über Marrianolsäuren

Bu = Butenandt

\longrightarrow Sterische Umlagerung an dem mit * bezeichneten Kohlenstoffatom

Wirksame Verbindungen sind gesperrt gedruckt.

3. Bei der Kalischmelze des Equilenins. Hier entsteht etwa zu gleichen Teilen die (-) α - und die (+) β -Bisdehydro-doisynolsäure¹⁾, wobei im ersteren Fall ebenfalls ein Konfigurationswechsel an C₁₄ anzunehmen wäre. Möglicherweise wird intermediär das (+) iso-Equilenin gebildet. Wahrscheinlicher wird aber zuerst gebildete

¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 991 (1945).

(+) β -Bisdehydro-doisylnsäure teilweise in (–) α -Säure umgelagert. In der Tat gelang uns eine derartige Umwandlung, wenn wir rac. β -Säure unter denselben Bedingungen der Kalischmelze unterwarfen. Umgekehrt ist auch eine teilweise Umwandlung der α -Säure möglich. Durch blosses Erhitzen der Säuren bzw. der Ester-Äther in einem Lösungsmittel bei 250° tritt sie aber nicht ein.

Die bereits erwähnte zweite Alternative würde mindestens 5 Konfigurationswechsel bedingen. Ein solcher müsste z. B. bei der Dehydrierung beider Doisylnsäuren eintreten. Hiefür fehlen zur Zeit aber Anhaltspunkte.

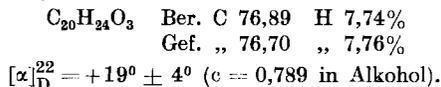
Somit scheint auch nach unseren neuen Versuchen die hochwirksame (–) α -Bisdehydro-doisylnsäure (normal) bezüglich der sterischen Konfiguration mit den oestrogenen Hormonen (+)Oestron und (+)Equilenin sowie mit der (+)Doisylnsäure aus Oestron nicht übereinzustimmen. Im Hinblick auf die zum Teil recht energischen Versuchsbedingungen, welche die verschiedenen Übergänge kennzeichnen, und die von uns gefundenen Umlagerungsmöglichkeiten, steht aber ein wirklich schlüssiger Beweis für oder gegen die Konfigurationsgleichheit von Oestron und Equilenin noch aus.

Experimenteller Teil¹⁾.

I. Partielle Dehydrierung der Doisylnsäuren.

a) (+)Doisylnsäure.

Wir bereiteten uns durch Veresterung der 7-Methyl-doisylnsäure mit Hilfe von ätherischem Diazomethan den öligen Methylester. Er konnte bis jetzt nicht kristallisieren erhalten werden. 160 mg Äther-Ester lösten wir in 10 cm³ Aceton und erhitzen sie in Gegenwart von 160 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle 6 Stunden auf 250–260°. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und die leicht gelb gefärbte Lösung zur Trockne eingedampft. Der harzige Rückstand (170 mg) enthielt noch etwas Acetal, kristallisierte jedoch beim Anreiben mit Methanol. Wir lösten in Petroläther, filtrierten durch eine Säule von 2 g Aluminiumoxyd und wuschen mit Petroläther nach. Die vereinigten farblosen Filtrate ergaben beim Eindampfen 100 mg Rückstand, der aus Methanol in platten Nadeln vom Smp. 99–100° kristallisierte. Sie gaben mit dem (+) β -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester (iso) vom Smp. 99–100° keine Erniedrigung, jedoch mit dem normalen Ester vom Smp. 103–104° eine solche von 25°. Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.



b) (–)lumi-Doisylnsäure.

120 mg Methylester der lumi-7-Methyl-doisylnsäure vom Smp. 107–109° wurden in Gegenwart von 100 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle in 5 cm³ Aceton 6 Stunden auf 240–250° erhitzt. Nach dem Abfiltrieren der gelblichen Lösung dampfte man sie ein, löste den Rückstand (100 mg) in Pentan und filtrierte durch eine Säule von 1 g Aluminium-

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

oxyd. Nach dem Abdestillieren des Pentans blieben noch 80 mg farbloses Harz zurück, welches 2mal aus Methanol umgelöst in Plättchen vom Smp. 102—103° kristallisierte. Sie setzten den Schmelzpunkt des Methylesters der (+) α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure nicht herab.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3 \quad \text{Ber. C } 76,89 \quad \text{H } 7,74\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 76,65 \quad \quad \quad \text{,, } 7,76\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{21} = +80^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,786 \text{ in Alkohol}). \end{array}$$

II. Überführung von (+)iso-Equilenin-methyläther in (-) α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure und (-) α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure.

a) (-) α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure.

90 mg iso-Equilenin-methyläther vom Smp. 117,5—118,5° und $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +176^{\circ} \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,852$ in Alkohol), erhalten nach der Vorschrift von *A. Butenandt*¹⁾, wurden in einer Mischung von 7 cm³ Methanol und 140 mg Jod gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 200 mg Kaliumhydroxyd in 0,6 cm³ Wasser und 1,2 cm³ Methanol versetzt. Die Aufarbeitung ergab 140 mg harziges Rohprodukt. Man verseifte durch kurzes Erwärmen in methanolischer Natronlauge, entfernte neutrale Begleitstoffe mit Hilfe von Äther, säuerte dann die wässrig-alkalische Lösung an und nahm die ausgefällte Carbonsäure in Äther auf. Nach Behandlung mit Diazomethan wurde eingedampft und der gelbe Rückstand (110 mg) in 1 cm³ Benzol und 9 cm³ Petroläther gelöst. Man filtrierte durch eine Säule von 2 g Aluminiumoxyd und wusch mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch nach. Das farblose Filtrat lieferte einen Rückstand, der aus Methanol in Drusen vom Smp. 99—101° kristallisierte. Diese gaben mit dem nach *Bachmann*²⁾ erhaltenen rac. Dimethylester-methyläther vom Smp. 124,5—125,5° der α -Säure keine Schmelzpunkts-erniedrigung. Zur Analyse trockneten wir den Dimethylester der (-) α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure 8 Stunden bei 80° im Hochvakuum.

$$\begin{array}{l} \text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5 \quad \text{Ber. C } 70,76 \quad \text{H } 6,79\% \\ \quad \quad \quad \text{Gef. } \quad \quad \quad \text{,, } 70,86 \quad \quad \quad \text{,, } 6,85\% \\ [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -146^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,375 \text{ in Benzol})^3 \end{array}$$

b) (-) α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure.

Wir bereiteten uns nach der Vorschrift von *W. Bachmann* den linksdrehenden α -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbester vom Smp. 156—158° und der Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -158^{\circ}$ ($c = 0,945$ in Benzol).

800 mg Halbester lösten wir in 2 cm³ Benzol, versetzten mit 1 cm³ Oxalylchlorid und erwärmten gelinde. Nach dem Aufhören der Gasentwicklung dampfte man im Vakuum ein, gab nochmals 2 cm³ Benzol dazu und destillierte erneut ab. Das rohe Säurechlorid wurde in 15 cm³ Xylol in Gegenwart von 400 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle nach der Methode von *Rosenmund* reduziert. Die Trennung nach *Girard* ergab 400 mg Rohaldehyd vom Smp. 112—114°. Die Farbreaktion mit 1,4-Dioxy-naphthalin⁴⁾ war erwartungsgemäss positiv. Ohne weitere Reinigung reduzierten wir den Aldehyd nach *Wolff-Kishner*, indem wir die 400 mg Rohprodukt in einer Lösung von 12 cm³ Glykol, 0,6 g Natrium und 0,2 cm³ Hydrazinhydrat 16 Stunden unter Stickstoff auf 180—190°

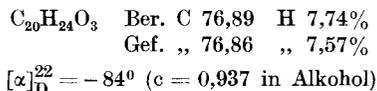
1) l. c.

2) *W. Bachmann* und Mitarb., *Am. Soc.* **62**, 824 (1940).

3) *Bachmann* gibt für den synth. opt. aktiven Ester-Äther eine Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -151^{\circ}$ an.

4) *H. Raudnitz* und *G. Puluj*, *B.* **64**, 2212 (1931); *K. Miescher*, *A. Wettstein* und *C. Scholz*, *Helv.* **22**, 902 (1939).

erhitzten. Man versetzte schliesslich mit Wasser, säuerte die nur leicht getrübe Lösung an und nahm den Niederschlag in Äther auf. Hierauf versetzten wir die Ätherlösung mit überschüssigem Diazomethan und methylierten nach dem Eindampfen mittels Natronlauge und Dimethylsulfat nach. Wir gewannen so 300 mg öligen Rohester. Man löste ihn in Benzol-Petroläther 1:2 und filtrierte durch 5 g Aluminiumoxyd. Das farblose Filtrat lieferte nach dem Eindampfen 160 mg (-) α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester, welcher aus Methanol in farblosen Plättchen vom Smp. 102—103° krystallisierte. Sie erwiesen sich im Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Äther-Ester der durch Kalischmelze des Equilenins erhaltenen Säure.

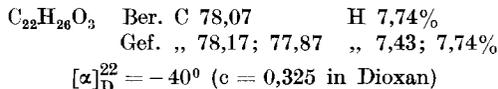


III. U.V.-Bestrahlung von (+)Equilenin-methyläther.

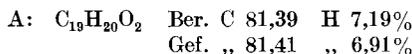
1,2 g Equilenin-methyläther (Smp. 191—192°, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +79^{\circ}$ in Dioxan) wurden in 200 cm³ trockenem Dioxan gelöst und 58 Stunden unter Stickstoff mit ultraviolettem Licht bestrahlt. Die Lösung blieb klar, verfärbte sich aber gelblich-rot. Nach dem Eindampfen im Vakuum blieben 1,20 g rötliches, zum Teil mit Harz durchsetztes Krystallinat vom Smp. 150—162° (Sintern ab 108°) und einer Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +11^{\circ}$ ($c = 0,814$ in Alkohol) zurück. Wir behandelten das Produkt mit *Girard*-Reagens T und gewannen nach der üblichen Aufarbeitung folgende Fraktionen:

- a) 330 mg Nichtketon (Öl) von einer Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -40^{\circ}$ ($c = 1,118$ in Alkohol);
- b) 710 mg Keton (rötliche Krystalle) Smp. 158—170° (Sintern ab 138°);
- c) 35 mg Soda-lösliches Harz.

Aufarbeitung der Nichtketonfraktion: Die chromatographische Analyse des Nichtketones an 10 g Aluminiumoxyd ergab mit Benzol-Petroläther 1:1 80 mg schmierige Krystalle, welche aus Petroläther und nachher aus Methanol ungelöst 30 mg Nadeln lieferten vom Smp. 135—138° (Sintern ab 132°).

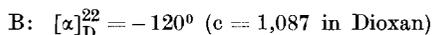


Aufarbeitung des ketonischen Anteils: 680 mg des ketonischen Rohproduktes wurden in einem Gemisch von 10 cm³ Benzol und 10 cm³ Petroläther gelöst und an einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mehrmals mit je 10 cm³ des gleichen Lösungsgemisches nachgewaschen wurde. Neben 530 mg Krystallfraktionen, die zwischen 175—188° schmolzen und sich nach Mischschmelzpunkt als Ausgangsmaterial erwiesen, erhielten wir 40 mg Krystalle (A) vom Smp. 113—115° (105°) und 10 mg Krystalle (B), vom Smp. 113—119°.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -101^{\circ} \quad (c = 0,932 \text{ in Dioxan})$$

Mischschmelzpunkt mit (+)iso-Equilenin-methyläther vom Smp. 117,5—118,5°: 117—125° (105°)¹⁾.



¹⁾ Das Racemat schmilzt nach *Bachmann* bei 127—127,5°, wird wieder fest und schmilzt dann bei 130—130,5°; die Drehung von (-)iso-Equilenin-methyläther sollte $[\alpha]_{\text{D}} = -176^{\circ}$ betragen.

IV. Umlagerungsversuche mit Bisdehydro-doisyndol-säuren.

a) rac. α -Bisdehydro-doisyndol-säure.

Kalischmelze: 500 mg reinste α -Bisdehydro-doisyndol-säure wurden im Nickeltiegel $1\frac{1}{4}$ Stunden in einer Mischung von 25 g Kaliumhydroxyd und 7 cm³ Wasser in einem Metallbad von 295° erhitzt. Nach dem Erkalten nahm man in Wasser auf, entfernte zuerst mittels Äther 10 mg harzige Neutralprodukte, säuerte dann mit Mineralsäure an und nahm die ausgefallene Carbonsäure in Äther auf. Nach dem Waschen und Trocknen wurde eingedampft, der kristallisierte Rückstand (490 mg) in 1 cm³ 16-proz. Natriumcarbonatlösung und 40 cm³ Wasser gelöst und mit Kohlendioxyd behandelt. Nach einiger Zeit fielen 190 mg kristallisierte Säure vom Smp. 225—228° (Sintern ab 178°) aus. Aus dem Filtrat gewann man durch Versetzen mit verdünnter Salzsäure 300 mg beinahe reine α -Bisdehydro-doisyndol-säure vom Smp. 198—200° (Sintern ab 180°) zurück.

Die 190 mg mittels Kohlendioxyd ausgefällte rohe β -Bisdehydro-doisyndol-säure wurde erneut in 0,3 cm³ 16-proz. Sodalösung und 10 cm³ Wasser aufgenommen und mit Kohlendioxyd behandelt. Jetzt fielen noch 100 mg farbloses Krystallinat vom Smp. 231—233° (Sintern ab 195°) an, welches aus verdünntem Methanol in kleinen Nadeln (70 mg) vom Smp. 237—239° (Sintern ab 226°) kristallisierte und mit der auf anderem Wege hergestellten rac. β -Bisdehydro-doisyndol-säure keine Schmelzpunktniedrigung zeigte. Zur Analyse trockneten wir 4 Stunden bei 140° im Hochvakuum.

$C_{18}H_{20}O_3$	Ber. C 76,03	H 7,09%
	Gef. „ 76,12	„ 7,21%

Mittels ätherischem Diazomethan bereiteten wir uns eine Probe des Methylesters vom Smp. 194—196°, welcher mit dem früher von uns hergestellten Methylester der β -Säure keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

Mit Natrium in Glykol¹⁾: 500 mg α -Säure wurden in einer Lösung von 1,3 g Natrium in 25 cm³ Glykol im Bad von 190° 20 Stunden lang erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man in Wasser und arbeitete analog dem vorangehenden Beispiel auf. Neben 10 mg eines harzigen Neutralteiles gewannen wir 500 mg Rohsäure. Wir lösten sie in einer Mischung von 1 cm³ 16-proz. Sodalösung und 14 cm³ Wasser und leiteten durch die Lösung Kohlendioxyd. Die dabei entstehende schwache Fällung (90 mg) wurde abzentrifugiert und in 0,3 cm³ Sodalösung und 7 cm³ Wasser aufgenommen. Beim Durchleiten von Kohlendioxyd schieden sich jetzt nur noch wenige braune Flocken ab, von denen man abfiltrierte. Die aus dem Filtrat ausgefällte Carbonsäure (65 mg) schmolz bei 194—215° (Sintern ab 140°) und wurde noch einmal in 0,1 cm³ 16-proz. Sodalösung und 5 cm³ Wasser gelöst und mit Kohlendioxyd behandelt. Dabei schieden sich nur noch 10 mg eines farblosen Pulvers ab, welches bei 210—218° (Sintern ab 170°) schmolz und möglicherweise etwas der gesuchten rac. β -Bisdehydro-doisyndol-säure enthielt. Eine Probe davon entwickelte in der Tat mit konz. Schwefelsäure schon in der Kälte Kohlendioxyd, wie das bekanntlich bei der β -Bisdehydro-doisyndol-säure der Fall ist. Mit Natriumglycolat findet also höchstens eine ganz geringfügige Umwandlung statt¹⁾.

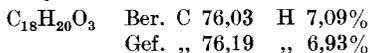
b) rac. β -Bisdehydro-doisyndol-säure.

Kalischmelze: 500 mg rac. β -Bisdehydro-doisyndol-säure²⁾ wurden in einer Mischung von 50 g Kaliumhydroxyd und 7 cm³ Wasser im Metallbad von 295° $1\frac{1}{4}$ Stunden lang erhitzt. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung erhielten wir neben 20 mg neutralem Harz insgesamt 470 mg kristallisierte Rohcarbonsäure. Letztere lösten wir in 1 cm³ 16-proz. Sodalösung und 40 cm³ Wasser und schieden mittels durchströmendem Kohleu-

¹⁾ Vgl. hiezu die *Wolff-Kishner*-Reduktion der Halbaldehyde in unserer 56. Mittlg.

²⁾ 1 g Säure gelöst in 1 cm³ gesättigter Sodalösung und 40 cm³ Wasser wurde bis auf Spuren mit durchströmendem Kohlendioxydgas ausgefällt.

dioxyd 360 mg β -Säure ab. Aus dem Filtrat derselben fällten wir mit Salzsäure 190 mg bräunliche krystallisierte Carbonsäure aus. Man löste dieselbe in 0,2 cm³ Sodalösung und 10 cm³ Wasser und brachte mittels Kohlendioxyd weitere 80 mg Ausgangsmaterial zur Abscheidung, während aus dem Filtrat mit Hilfe von Salzsäure 90 mg rohe rac. α -Bisdehydro-doisylnsäure ausgefällt wurden. Aus verdünntem Methanol krystallisierte sie in farblosen Blättchen vom Smp. 203—204° (Sintern ab 195°) und gab mit der von uns auf anderem Wege hergestellten racemischen α -Bisdehydro-doisylnsäure keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse trockneten wir sie 4 Stunden bei 140° im Hochvakuum.



Durch Veresterung mittels Diazomethan und Behandlung mit Dimethylsulfat in Natronlauge wurde der Methylester der α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure dargestellt. Wir gewannen Krystalle vom Smp. 75—77°, welche mit der entsprechenden, von uns früher erhaltenen Verbindung vom Smp. 76—78° keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Mit Natrium in Glykol: 500 mg β -Säure erhitzte man 20 Stunden in einer Lösung von 800 mg Natrium in 15 cm³ Glykol im Bad von 190°. Die Aufarbeitung ergab wieder 500 mg Rohsäure neben Spuren eines neutralen Harzes. Wir lösten die Säure in 1 cm³ 16-proz. Sodalösung und 40 cm³ Wasser und konnten mit Hilfe von Kohlendioxyd 390 mg Ausgangsprodukt vom Smp. 234—236° (Sintern ab 210°) zur Abscheidung bringen. Aus dem Filtrat erhielt man mittels Salzsäure 45 mg stark verunreinigte Krystalle. Diese führte man zuerst mit ätherischem Diazomethan und anschliessend mit Dimethylsulfat in Natronlauge in den rohen Äther-Ester (50 mg) über. Letzteren lösten wir in Petroläther und filtrierten die dunkel gefärbte Lösung durch eine Säule von 500 mg Aluminiumoxyd. Das farblose Filtrat hinterliess nach dem Eindampfen 35 mg Harz, welches nach längerem Stehen zum Teil krystallisierte. Eine Probe davon wurde auf Filterpapier und mit 2—3 Tropfen Methanol gewaschen, getrocknet und schmolz dann unscharf zwischen 70—93°. Da der reine α -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester bei 78° schmilzt, die entsprechende β -Verbindung aber bei 117—118,5°, so kann das vorliegende Reaktionsprodukt ein Gemisch der beiden stereoisomeren Verbindungen darstellen, in welchen aber die β -Form überwiegt. Wie die α -Säure wird also auch die β -Säure durch Natriumglycolat höchstens in unbedeutendem Masse umgelagert.

In Aceton bei 250—260°: Man erhitzte 300 mg rac. β -7-Methyl-bisdehydro-doisylnsäure-methylester vom Smp. 115—117° (Sintern ab 110°) in 5 cm³ Aceton 6 Stunden im Bombenrohr auf 250—260°, und erhielt eine braune Lösung, welche nach dem Eindampfen 300 mg braunes Harz zurückliess. Man nahm das Harz in 40 cm³ Petroläther auf, wobei braune Zersetzungsprodukte ungelöst blieben, filtrierte die Lösung durch 6 g Aluminiumoxyd und wusch mit 100 cm³ Petroläther nach. Das Filtrat ergab nach dem Eindampfen 280 mg leicht gefärbtes Harz, welches beim Anfeuchten mit Methanol sofort krystallisierte. Die Krystalle schmolzen zwischen 115—117° (Sintern ab 100°) und gaben keine Erniedrigung mit dem Ausgangsmaterial.

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

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