

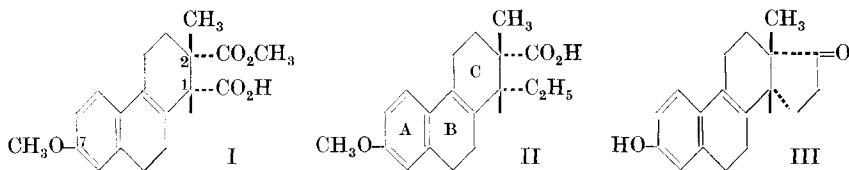
## 208. Über Steroide.

87. Mitteilung<sup>1)</sup>.Über Octahydro-phenanthren-dicarbonsäuren.  
Über oestrogene Carbonsäuren XXVII<sup>2)</sup>

von J. Heer und K. Miescher.

(18. VI. 49.)

Unlängst<sup>3)</sup> beschrieben wir die Synthese von Hexahydro-phenanthren-dicarbonsäuren, die durch Anlagerung von Citracon-säureanhydrid an 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydro-naphthalin erhalten wurden. Kurze Zeit darauf erschienen von W. E. Bachmann<sup>4)5)</sup> zwei Mitteilungen über das gleiche Thema. Wie wir dann in folgenden Arbeiten<sup>6)7)</sup> mitteilten, lässt sich die 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-dicarbonsäure bzw. ihr 2-Monomethylester I in die oestrogen hochwirksame  $\alpha$ -7-Methyl-monodehydro-doisyndisäure II und das unwirksame Monodehydro-iso-oestron III überführen.



Im Bestreben, weitere Doisyndisäuren und isomere Oestrone aufzubauen, benötigten wir Phenanthren-dicarbonsäuren vom Typus I, ohne alicyclische Doppelbindung. Wie bereits beschrieben<sup>3)</sup>, gelangten wir zu einem Octahydro-phenanthren-dicarbonsäure-dimethylester IV, wenn wir den ungesättigten Ester VIII in Eisessig und in Gegenwart von Palladium-Tierkohle hydrierten. Überraschenderweise entstand damals fast ausschliesslich nur ein Isomeres vom Smp. 108<sup>0</sup><sup>8)</sup>, während sich doch theoretisch zwei der vier möglichen Octahydro-phenanthren-dicarbonsäure-dimethylester IV, V, VI und VII mit eisständigen Carboxylgruppen bilden sollten.

<sup>1)</sup> 86. Mitt. siehe Helv. **32**, 880 (1949).

<sup>2)</sup> XXVI, siehe P. Wieland und K. Miescher, Helv. **31**, 1844 (1948).

<sup>3)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. **31**, 219 (1948).

<sup>4)</sup> W. E. Bachmann und L. B. Scott, Am. Soc. **70**, 1462 (1948).

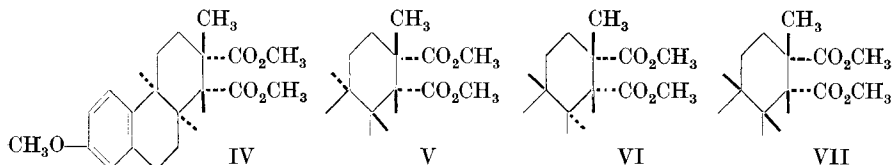
<sup>5)</sup> W. E. Bachmann und J. M. Chemerda, Am. Soc. **70**, 1468 (1948).

<sup>6)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. **31**, 229 (1948).

<sup>7)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. **31**, 1289 (1948).

<sup>8)</sup> In analoger Weise erhielt Bachmann<sup>5)</sup> bei der Hydrierung von 2-Methyl-7-methoxy-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure nur ein Octahydroderivat in reiner Form.

In der Hoffnung, weitere isomere Octahydro-phenanthren-carbonsäuren vom Typus IV—VII und solche, bei welchen die beiden Carboxylgruppen in trans-Stellung zueinander stehen, aufzufinden, nahmen wir unsere damaligen Arbeiten wieder auf. Über die neuen Ergebnisse soll jetzt berichtet werden.



Das schon früher beschriebene Anhydrid IX<sup>1)</sup>, dessen Doppelbindung in der ditertiären Stellung zwischen Ring B und C liegt, liess sich im Gegensatz zum entsprechenden Dimethylester<sup>1)</sup> leicht in Gegenwart von Palladium-Tierkohle in Eisessig hydrieren. Wir gelangten so in fast quantitativer Ausbeute zu nur einem der vier möglichen Anhydride. Aus diesem Anhydrid X liess sich mit Hilfe von Natriummethylat in absolutem Methanol ein Halbester XII herstellen. Die entsprechende, durch Einwirkung von Natronlauge aus X erhaltene Dicarbonsäure XI schmolz bei 200—202° und verwandelte sich dabei unter Abspaltung von Wasser in ihr Anhydrid X zurück. XI und XII gingen beide bei der Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung in den gleichen, schon früher durch Hydrierung von VIII erhaltenen Dimethylester IV über. Dagegen führte die Hydrierung des Halbesters XIII, den wir früher<sup>2)</sup> durch Halbverseifung von VIII gewonnen hatten, in Eisessig und in Gegenwart von Palladium-Tierkohle zum Halbester XIV, der nicht identisch war mit dem Halbester XII, aber ebenfalls mittels Diazomethan in den Dimethylester IV übergang.

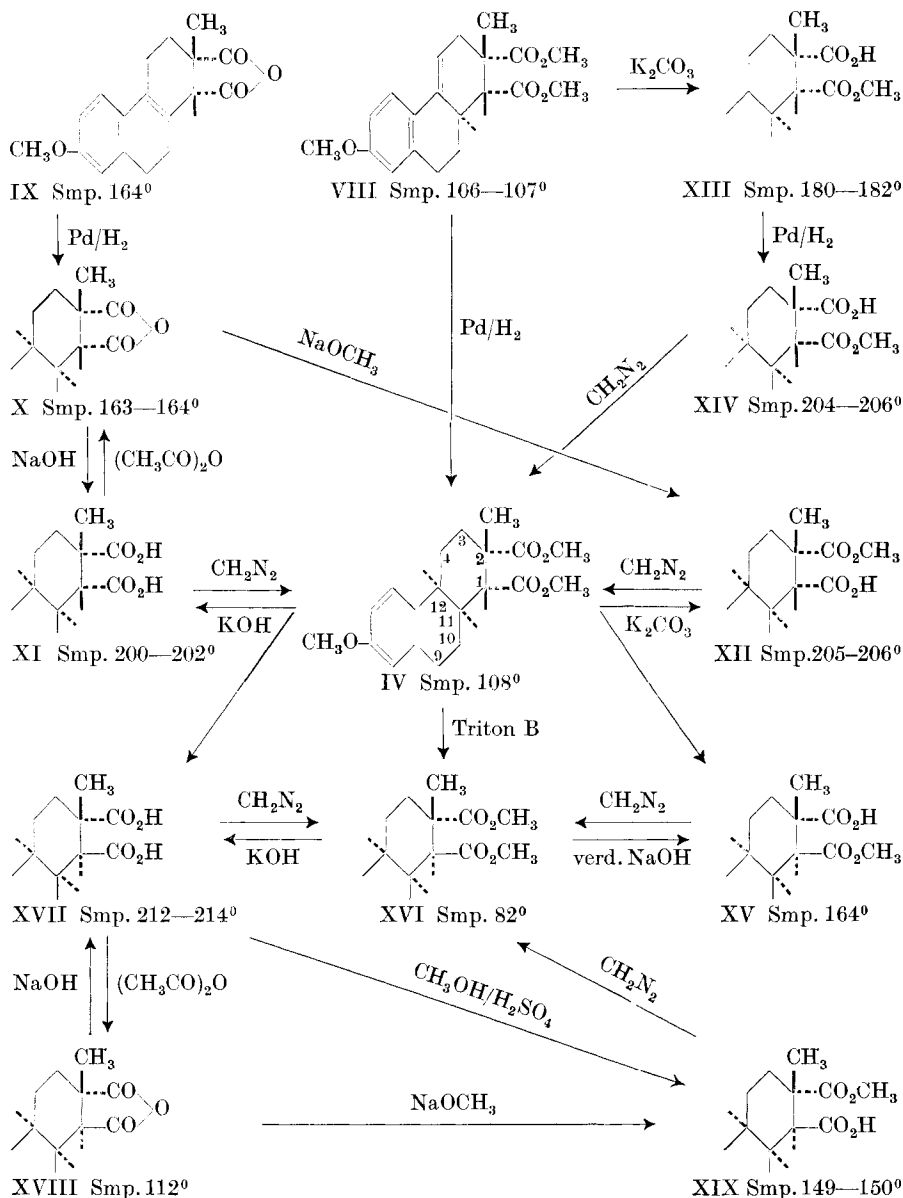
Kochte man den Ester IV in alkoholischer Pottasche-Lösung, so wurden innert 12 Stunden nur etwa 10% desselben verseift. Man erhielt so, ausser unverändertem Ausgangsmaterial, einen Halbester, der identisch war mit XII und daneben einen weiteren Halbester XV, entstanden offenbar durch Isomerisierung am Kohlenstoffatom 1. Letzterer ging bei der Einwirkung von Diazomethan in einen neuen, isomeren Dimethylester XVI vom Smp. 82° über. Ester XVI löste sich in allen Lösungsmitteln leichter als der Ester IV.

In analoger Weise gelangten wir bei der Verseifung des Esters IV mittels starker Kalilauge bei 130° im Bombenrohr zu zwei isomeren Dicarbonsäuren, von denen die eine sich als XI erwies, während die andere, XVII, etwas höher, nämlich bei 212—214° ohne Zersetzung schmolz und mittels Diazomethan den Dimethylester XVI vom

<sup>1)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. **31**, 219 (1948).

<sup>2)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. **31**, 229 (1948).

Smp. 82° lieferte. Zu diesem neuen Ester gelangten wir auch, wenn wir den Ester IV in einer 30-proz. butylalkoholischen Lösung von Trimethyl-benzyl-ammoniumhydroxyd (Triton B) erwärmten.



Wie schon oben angenommen, scheint unter der Einwirkung der alkalischen Mittel Isomerisierung der Carboxylgruppe am Kohlenstoffatom 1 in die trans-Stellung zur anderen Carboxylgruppe einge-

treten zu sein. Das würde mit den Beobachtungen von *Bachmann*<sup>1)</sup> übereinstimmen, der die 1-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-cis-1,2-dicarbonsäure durch alkalische Mittel in die trans-Verbindung umlagern und letztere über das Anhydrid wieder in die cis-Dicarbonsäure zurück verwandeln konnte.

Für die trans-Stellung der Carboxylgruppen in XVII spricht der Befund, dass diese Säure im Gegensatz zu XI durch Schmelzen keine Umwandlung in ihr Anhydrid erfuhr. Dagegen ging sie in kochendem Acetanhydrid, in Acetanhydrid-Pyridin auch schon in der Kälte, in ein von X verschiedenes Anhydrid XVIII über, aus welchem sie sich durch verdünnte Natronlauge wieder zurück erhalten liess. Die Existenzfähigkeit solcher cyclischer trans-Anhydride folgte schon aus früheren Anhydrisierungsversuchen mit cis- und trans-Hexahydrophthalsäuren<sup>2)</sup>.

Spaltete man das Anhydrid XVIII mit Natriummethylat in absolutem Methanol auf, so erhielt man den neuen Halbesther XIX, der mittels Diazomethan in den Dimethylester XVI überging. Den gleichen Halbesther gewannen wir auch durch Halbveresterung der Dicarbonsäure XVII mit Hilfe von Methanol und etwas konz. Schwefelsäure. Die Formeln für die Halbesther XV und XIX haben wir in Analogie zu unseren früheren Befunden<sup>3)</sup> aufgestellt, wonach durch Alkohololyse des Dicarbonsäure-anhydrids IX die am Kohlenstoffatom 2 stehende Carboxylgruppe verestert und anderseits durch Halbverseifung der Dimethylester VIII und XX die Estergruppe in 2-Stellung verseift wird. Allerdings scheint diese Regel in der Octahydrophenanthren-cis-dicarbonsäure-Reihe durchbrochen, da bei der milden Verseifung von IV neben dem umgelagerten Halbesther XV nicht der 1-Mono-methyl-ester XIV, sondern der isomere 2-Mono-methyl-ester XII entstand. Der trans-Ester XVI liess sich mittels starker Kalilauge zur trans-Dicarbonsäure XVII und mittels verdünnter Natronlauge zum Halbesther XV verseifen.

Zur Bestätigung, dass sich unsere beiden Dicarbonsäuren XI und XVII durch cis-trans-Isomerie der Carboxylgruppen unterscheiden, führten wir, wie schon in ähnlichen Fällen<sup>4)</sup>, die partielle Dehydrierung ihrer Dimethylester durch. Bei der Behandlung mit Palladium-Tierkohle bei 250° entstand aus dem Ester XVI ein in Methanol schwer löslicher Ester XXII vom Smp. 156°, aus dem Ester IV dagegen ein leicht löslicher Ester XXI vom Smp. 99—100°. Den letzteren erhielten wir auch unter viel milderen Bedingungen durch Dehydrierung des „Hexahydro-Esters“ XX in siedendem Benzol mittels Palladium-Tierkohle. Da wir für den Ester XX früher<sup>3)</sup> die cis-

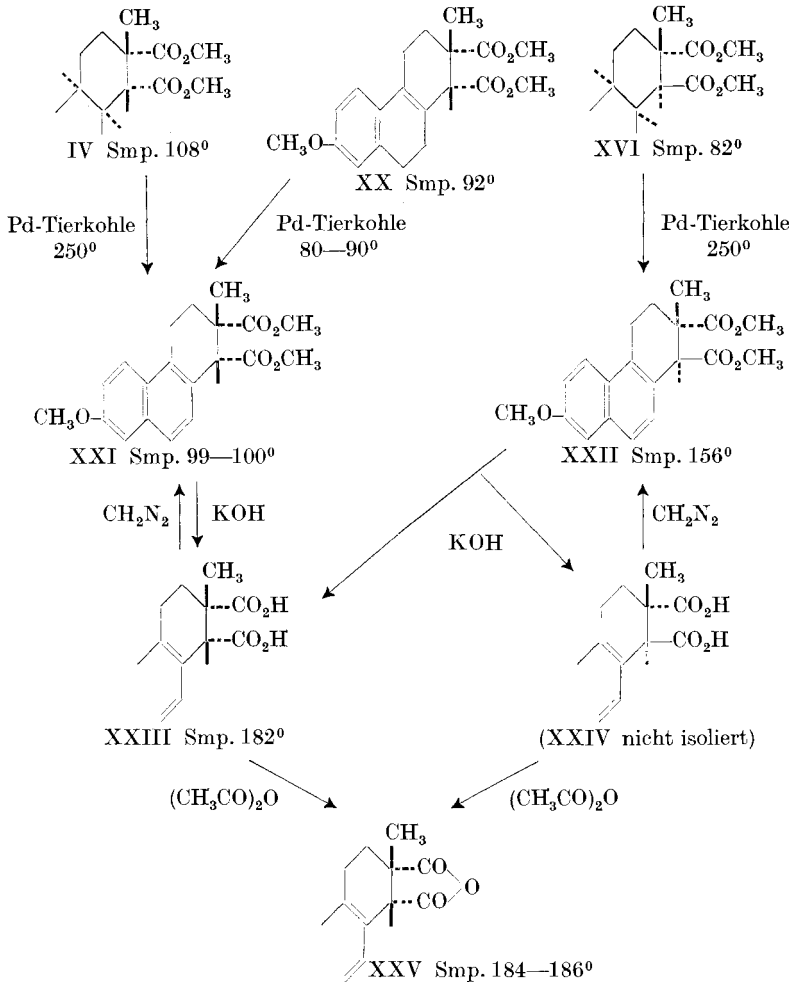
1) *W. E. Bachmann* und *L. B. Scott*, *Am. Soc.* **70**, 1462 (1948).

2) *A. Baeyer*, *A.* **258**, 216, (1890).

3) *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **31**, 229 (1948).

4) *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **29**, 1895 (1946); **30**, 550 (1947).

Stellung der Carboxylgruppen nachgewiesen haben, folgt unmittelbar, dass im „Tetrahydroester“ XXI und im „Octahydro-Ester“ IV die Carboxylgruppen in cis-Stellung, dagegen im „Tetrahydro-Ester“ XXII und im „Octahydro-Ester“ XVI in trans-Stellung zueinander stehen.



Durch Verseifung des cis-Dimylesters XXI gelangte man quantitativ zur Dicarbonsäure XXIII, die schon beim Trocknen im Hochvakuum bei 100° oder bei der Behandlung mit Acetanhydrid ihr Anhydrid XXV<sup>1)</sup> ergab. Verseiften wir dagegen den trans-Ester XXII

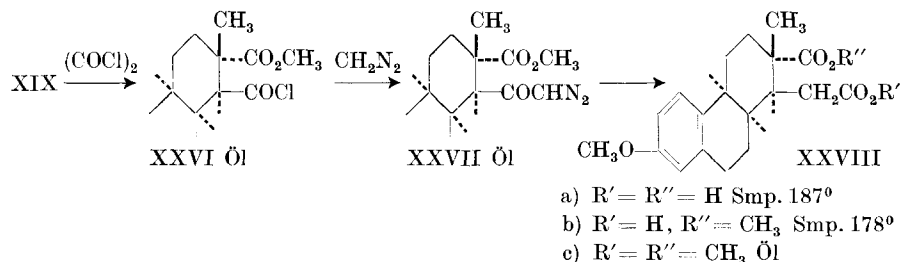
<sup>1)</sup> Unser Anhydrid XXV entspricht augenscheinlich dem Anhydrid vom Smp. 185—186° und unser Ester XXI dem Dimylester vom Smp. 100—101°, die *Bachmann*<sup>2)</sup> durch partielle Dehydrierung seines 2-Methyl-7-methoxy-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbon säure-anhydrids, nachfolgende Methanolyse und Veresterung mittels Diazomethan erhalten hat.

<sup>2)</sup> *W. E. Bachmann* und *J. M. Chemerda*, *Am. Soc.* **70**, 1468 (1948).

und fällten hernach die freie Säure vorsichtig mit eiskalter Salzsäure, so wurde ein unscharf schmelzendes Säuregemisch erhalten (XXIII + XXIV). Dieses ging beim Schmelzen oder in kochendem Acetanhydrid in dasselbe Anhydrid XXV über, lieferte dagegen bei der Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung, neben cis-Ester XXI als Hauptprodukt, nur noch etwa 10% des trans-Esters XXII zurück. Offenbar stellt bei unseren tetrahydrierten Dicarbonsäuren die cis-Verbindung die stabilere Form dar. Möglicherweise trifft dies auch für die Hexahydro-dicarbonsäuren zu, von welchen wir bisher nur den cis-Verbindungen begegneten.

Dies steht im Gegensatz zum oben erwähnten Befund von *Bachmann* bei den in 1-Stellung methylierten Dicarbonsäuren der Tetrahydrophenanthrenreihe. Auch bei der Kalischmelze des Equilenins findet eine teilweise Umlagerung der trans- in die cis-Form statt und es werden sowohl die cis- wie auch die trans-Bisdehydrodisynolsäuren nebeneinander gebildet.

Es lag nun nahe, ausgehend von trans-Halbesther XIX über das Säurechlorid XXVI und das Diazoketon XXVII eine Marrianolsäure aufzubauen, von der aus die Synthese des natürlichen oder eines isomeren Oestrone möglich wäre. In der Tat gelangten wir zu einer 7-Methyl-marrianolsäure XXVIIIa bzw. ihrem Halbesther XXVIIIb.



Erstere schmolz bei  $187^\circ$  und letzterer bei  $178^\circ$ . Sie waren also nicht identisch mit der von *Anner* und *Miescher*<sup>1)2)3)</sup> aus dem Ketoester A hergestellten „natürlichen“ racemischen 7-Methyl-marrianolsäure bzw. ihrem Halbesther, die von diesen Autoren über die Homomarianolsäure in das racemische Oestron umgewandelt wurden. Dagegen stimmten XXVIIIa und b nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Krystallhabitus mit der von ihnen aus Ketoester C gewonnenen 7-Methyl-marrianolsäure C $\beta$  bzw. ihrem Halbesther<sup>4)</sup> überein. Sowohl unser Dimethylester XXVIIIc wie auch der entsprechende von *Anner* und *Miescher* waren ölig.

1) *G. Anner* und *K. Miescher*, Exper. **4**, 25 (1948).

2) *G. Anner* und *K. Miescher*, Hely. **31**, 2173 (1948).

3) *K. Miescher*, Exper. **5**, 1 (1949).

4) Noch unveröffentlicht.

Der Ketoester C geht durch alkalische Mittel in den Ketoester A über<sup>1)</sup>, wobei offenbar infolge Enolisierung der Ketogruppe Inversion an C<sub>11</sub> stattfindet. Unsere Marrianolsäure würde sich demnach nur durch die räumliche Stellung des Wasserstoffatoms an C<sub>11</sub> von der „richtigen“, zum natürlichen Oestron führenden Marrianolsäure unterscheiden. Zur Veranschaulichung des Gesagten zeigen wir nochmals in Fig. 1 und 2 die relative sterische Anordnung der Methylgruppe an C<sub>2</sub> und die der Wasserstoffatome an C<sub>1</sub>, C<sub>11</sub> und C<sub>12</sub> in der früher vorgeschlagenen Weise<sup>2)</sup>.

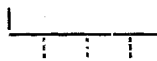
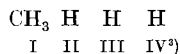


Fig. 1.

Marrianolsäure Cβ

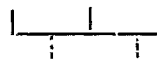
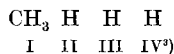


Fig. 2.

„nat.“ Marrianolsäure Aβ

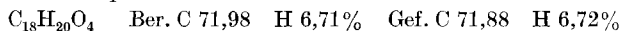
Aus unserem Syntheseweg lässt sich rückwärts schreitend schliessen, dass im trans- bzw. cis-Dimethylester XVI bzw. IV die Konfiguration an C<sub>11</sub> und C<sub>12</sub> die gleiche ist wie im Ketoester C bzw. in der Marrianolsäure Cβ. Diese „unnatürliche“ cis-Stellung der Ringe B und C erhielten wir sowohl bei der Hydrierung des Anhydrides IX mit seiner ditertiären Doppelbindung, als auch überraschenderweise bei der Hydrierung des dem Dien-Anlagerungsprodukt entsprechenden Esters VIII, da wir ja in beiden Fällen zum gleichen Octahydro-Ester IV gelangt sind. Das letztere Ergebnis insbesondere führt noch zum Schluss, dass schon bei der Dien-Synthese die „falsche“ Konfiguration an C<sub>11</sub> gebildet wird.

### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

1. Derivate der 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-cis-1,2-dicarbonsäure.

#### Hydrierung des Anhydrids IX zum Anhydrid X.

3 g 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-anhydrid (IX) wurden in einer Lösung von 50 cm<sup>3</sup> Eisessig in Gegenwart von 300 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 2½ Stunden wurden bei Zimmertemperatur 257 cm<sup>3</sup> Wasserstoff, d. h. 1 Mol. aufgenommen. Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte das farblose Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Essigester um. Dabei erhielten wir 2,4 g 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-anhydrid (X) in derben Krystallen vom Smp. 163–164°. Mit dem Ausgangsmaterial zeigte es im Mischschmelzpunkt eine deutliche Depression von ca. 5–10°.



<sup>1)</sup> G. Anner und K. Miescher, Exper. 4, 25 (1948).

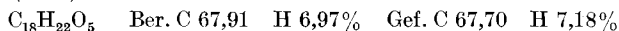
<sup>2)</sup> K. Miescher, Exper. 5, 1 (1948)

<sup>3)</sup> Die römischen Ziffern I, II, III, IV bezeichnen die Asymmetriezentren der Kohlenstoffatome 2, 1, 11 und 12.

<sup>4)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

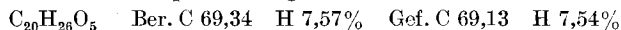
## Aufspaltung des cis-Anhydrids X.

a) Mittels Natronlauge: 300 mg Anhydrid X wurden in 5 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und zu 10 cm<sup>3</sup> n. Natronlauge gegeben. Nach einigen Minuten versetzten wir die klare wässrige Lösung mit verdünnter Salzsäure. Die ausfallende Carbonsäure wurde dann abgenutscht und schmolz roh bei 198–200°. Aus Aceton-Essigester umkrystallisiert, schmolz die 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure (XI) bei 200–202° (Zers.).

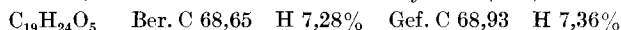


50 mg Dicarbonsäure XI wurden kurz in 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid aufgeköcht. Nachdem die Krystalle gelöst waren, dampften wir das Gemisch im Vakuum ein und krystallisierten den Rückstand aus Essigester um. Wir gewannen Krystalle vom Smp. 162–164°, die mit dem Anhydrid X keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten.

100 mg der Dicarbonsäure XI wurden mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt. Wir gewannen nach erfolgter Reaktion und nach dem Eindampfen Nadeln, die aus Methanol umgelöst bei 108° schmolzen und mit dem früher<sup>1)</sup> erhaltenen Dimethylester IV keine Depression des Schmelzpunktes zeigten.



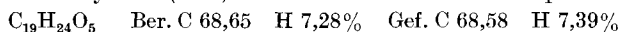
b) Mittels Natriummethylat: 600 mg Anhydrid X wurden in einer Alkoholat-Lösung aus 50 mg Natrium und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol unter mässigem Erwärmen gelöst. Dann goss man die klare Lösung in eiskalte Salzsäure und nahm die ausfallende Carbonsäure in Äther auf. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung blieben 620 mg farbloses Krystallisat zurück, welches aus Aceton-Essigester in kleinen Nadeln vom Smp. 205–206° anfiel. Sie stellten den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-2-monomethylester (XII) dar.



Behandlung mit ätherischer Diazomethan-Lösung lieferte Krystalle vom Smp. 108°, welche mit dem Dimethyl-ester IV keine Depression zeigten.

## Hydrierung des Halbesters XIII zum Halbester XIV.

Wir schüttelten eine Lösung von 800 mg 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-1-monomethylester (XIII) in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig in Gegenwart von 200 mg Palladium-Tierkohle unter Wasserstoff. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde die Reaktionslösung in gewohnter Weise aufgearbeitet. Wir gewannen den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-1-monomethylester (XIV) in kleinen Nadelchen vom Smp. 204–206°.



Die Mischprobe der Halbester XII und XIV schmolz bei 178–187°.

100 mg obigen Halbesters XIV wurden in überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung gelöst. Nach dem Eindunsten gewannen wir farblose Krystalle vom Smp. 107–108°, die in der Mischprobe sich identisch erwiesen mit dem Dimethylester IV.

## 2. Derivate der 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonsäure.

## Verseifung des Dimethylesters IV.

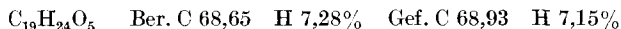
a) Mit alkoholischer Pottaschelösung: 4,1 g Dimethylester IV wurden in einer Lösung von 7 g Kaliumcarbonat, 25 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> Methanol 14 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die Reaktionslösung zuerst mit Äther ausgeschüttelt, um unverseiftes Ausgangsmaterial zu entfernen. Wir gewannen so 3,50 g Roh-Ester IV vom Smp. 101–105° (keine Depression mit Ausgangsmaterial) zurück.

<sup>1)</sup> Loc. cit.



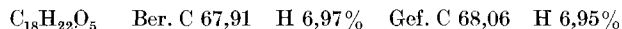
Hierauf versetzten wir die wässerig-alkalische Lösung mit verdünnter Salzsäure, nahmen die anfallende Säure in Äther auf und gewannen nach dem Abdampfen 500 mg Krystallgemisch, welches aus Essigester umkrystallisiert wurde. Dabei fielen zuerst 160 mg Nadeln vom Smp. 201—203° (Sintern ab 185°) aus, die in der Mischprobe mit dem Halbest. XIV eine Depression von 20°, mit dem Halbest. XII dagegen keine zeigten.

Aus dem Filtrat isolierten wir nach dem Einengen 300 mg Krystalle vom Smp. 164—165°, welche den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonssäure-1-monomethylester (XV) darstellten.



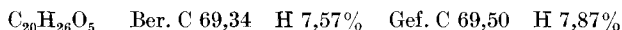
Veresterung mittels ätherischer Diazomethan-Lösung ergab farblose Krystalle, die aus Methanol in kleinen Blättchen vom Smp. 82° anfielen und mit dem weiter unten beschriebenen Dimethyl-ester XVI keine Depression zeigten.

b) Mittels starker Kalilauge: 5,7 g Dimethylester IV wurden in einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd, 30 cm<sup>3</sup> Wasser und 30 cm<sup>3</sup> Methanol 1 Stunde im V2A-Bombenrohr auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 4,9 g Dicarbonssäure-Gemisch in Form eines farblosen dicken Öles, das bis zum Aufhören der Wasserabspaltung (ca. 5—10 Minuten) in einem Bad von 200° erhitzt wurde. Schliesslich lösten wir das Reaktionsgut in Aceton-Äther und schüttelten die nicht anhydrierte trans-Dicarbonssäure mit verdünnter Sodalösung aus. Nach dem Ansäuern der Sodaauszüge fielen 3 g krystallisierte 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonssäure (XVII) aus, die nach dem Abnutschen und Trocknen aus Essigester-Aceton in derben Nadeln vom Smp. 212—214° erhalten werden konnten.



In der Mischprobe mit der cis-Dicarbonssäure XI wurde der Smp. um 20—25° herabgedrückt.

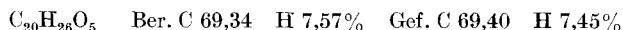
Veresterung mit überschüssigem Diazomethan führte zu dem in Blättchen krystallisierenden Dimethylester XVI vom Smp. 82°.



Schliesslich dampften wir die neutralgewaschene Aceton-Ätherlösung (siehe oben) ein, wobei 1,75 Krystalle zurückblieben. Sie wurden auf der Nutsche mittels Äthers von etwas anhaftendem Öl befreit und schmolzen dann bei 163—164°. Sie erwiesen sich nach Aussehen und in der Mischprobe identisch mit dem cis-Anhydrid X.

#### Umlagerung des Dimethylesters IV zum trans-Ester XVI.

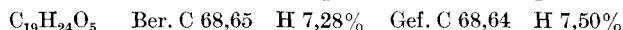
Wir erwärmten eine Lösung von 9 g Dimethylester IV in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan und 10 cm<sup>3</sup> 30-proz. butylalkoholischem Triton B 12 Stunden auf 70° und liessen anschliessend noch 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dann gossen wir die bräunlich gefärbte Reaktionslösung in Wasser und nahmen das anfallende ölige Gemisch in Äther auf. Nach dem Waschen mit verdünnter Sodalösung, Salzsäure und Wasser wurde der Äther abdestilliert und der ölige Rückstand fraktioniert aus Methanol umkrystallisiert. Zuerst fielen 3 g Ausgangsmaterial vom Smp. 101—108° an. Aus dem Filtrat krystallisierten schliesslich 4 g farbloses Rohprodukt, welches nach zweimaligem Umlösen aus Methanol bei 82° schmolz. Die farblosen Blättchen gaben keine Depression mit dem weiter oben erhaltenen 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonssäure-dimethylester (XVI).



#### Verseifung des trans-Dimethylesters XVI.

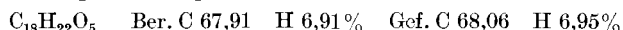
a) Mittels verdünnter Natronlauge: Ein Gemisch von 4 g Dimethylester XVI in 30 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge und 60 cm<sup>3</sup> Methanol wurde 4½ Stunden am Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab neben 300 mg unverseiftem Ausgangsmaterial 3,4 g Carbonsäure.

welche aus Essigester umkrystallisiert bei 164—165° schmolz und mit dem oben erhaltenen 1-Monoester XV in der Mischprobe keine Depression des Schmelzpunktes zeigte.



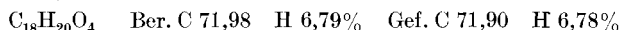
b) Mittels starker Kalilauge: Ein Gemisch von 1,1 g Dimethylester XVI, 5 g Kaliumhydroxyd, 10 cm<sup>3</sup> Alkohol und 2 cm<sup>3</sup> Wasser wurde ½ Stunde im offenen Kölbchen im Bad von 130° erhitzt.

Die übliche Aufarbeitung ergab eine Carbonsäure, die aus Essigester-Petroläther bei 212—214° schmolz und mit der oben erhaltenen trans-Dicarbonensäure XVII keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.



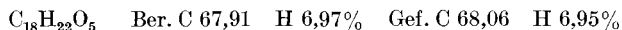
#### Darstellung des trans-Anhydrids XVIII.

1 g trans-Dicarbonensäure XVII wurde in 2 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid kurz aufgeköcht, wobei die Säure spontan in Lösung ging. Dann destillierten wir das Lösungsmittel im Hochvakuum ab und krystallisierten den Rückstand aus Essigester-Petroläther um. Die Nadeln des 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonensäure-anhydrids (XVIII) schmolzen bei 112°.

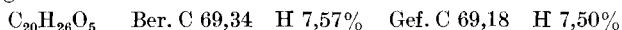


#### Aufspaltung des trans-Anhydrids XVIII.

a) Mittels Natronlauge: Eine Lösung von 200 mg trans-Anhydrid XVIII in 5 cm<sup>3</sup> Aceton wurde zu 10 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge gegeben. Nach kurzem Umschütteln goss man die klare Lösung in verdünnte Salzsäure und filtrierte die ausfallende Dicarbonensäure ab. Aus Essigester-Petroläther umgelöst, schmolz die freie 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonensäure (XVII) bei 212—214° und gab mit der oben aus dem Dimethylester XVI durch Verseifung gewonnenen Säure keine Depression des Schmelzpunktes.

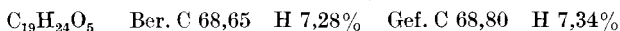


Mit Diazomethan erhielt man aus der Dicarbonensäure farblose Blättchen vom Smp. 82°, die in der Mischprobe den Schmelzpunkt des trans-Dimethylesters XVI nicht erniedrigten.

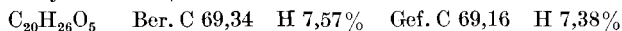


b) Mittels Natriummethylat: Wir lösten 500 mg Anhydrid XVIII unter mässigem Erwärmen in einer Alkoholat-Lösung aus 50 mg Natrium und 5 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol. Dann gossen wir das Gemisch in eiskalte verdünnte Salzsäure und nahmen die anfallende Carbonsäure in Äther auf. Nach dem Waschen und Trocknen wurde der Äther abgedampft und der krystallisierte Rückstand aus Essigester umgelöst.

Die farblosen Krystalle des 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonensäure-2-monomethylesters (XIX) schmolzen bei 149—150°.



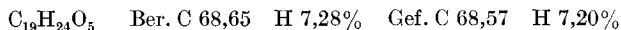
Veresterung mit ätherischem Diazomethan führte wiederum zu den Blättchen vom Smp. 82° (Dimethylester XVI).



#### Veresterung der trans-Dicarbonensäure XVII zum Halbester XIX.

Wir erwärmten eine Lösung von 1 g Dicarbonensäure XVII in einer Lösung von 20 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol und 2 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und liessen die Mischung noch 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Säuregemisch, aus welchem sich durch Umlösen aus verdünntem Methanol der Halbester XIX in Form feiner Nadelchen vom Smp. 149—150° abtrennen liess. Die Krystalle zeigten in der Mischprobe

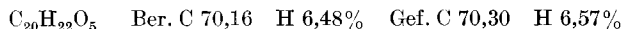
mit dem durch Aufspaltung des Anhydrids XVIII gewonnenen Halbester XIX keine, dagegen mit dem Halbester XV eine deutliche Depression.



### 3. Partielle Dehydrierungen:

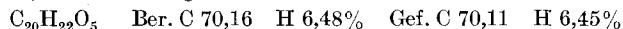
a) des cis-Dimethylesters IV zum Ester XXI.

250 mg Ester IV vom Smp. 108° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Aceton in Gegenwart von 250 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle 6 Stunden im Bombenrohr auf 240° erhitzt. Nach dem Filtrieren dampfte man die Reaktionslösung ein und kristallisierte den Rückstand aus wenig Methanol um. Die ineinander verfilzten, leicht löslichen Nadeln des 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-dimethylesters (XXI) schmolzen bei 99—100°. Zur Analyse trocknete man 2 Tage bei 60° im Hochvakuum.



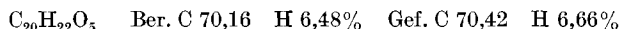
b) des cis-Dimethylesters XX zum Ester XXI.

500 mg 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-dimethylester (XX) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Benzol in Gegenwart von 250 mg Palladium-Tierkohle 6 Stunden gekocht. Die Aufarbeitung ergab 400 mg Harz. Aus Methanol kristallisierten Nadeln vom Smp. 99—100°, die den Schmelzpunkt des oben erhaltenen Dimethylesters (XXI) nicht erniedrigten.



c) des trans-Dimethylesters XVI zum Ester XXII.

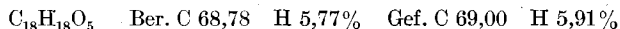
400 mg trans-Dimethylester XVI wurden mit 400 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle innig vermischt und in einem Reagenzglaschen 10 Minuten in ein Metallbad von 240° getaucht. Hierauf nahmen wir das Reaktionsgut in 10 cm<sup>3</sup> Aceton auf, filtrierten vom Katalysator ab und dampften schliesslich das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wurde aus Aceton-Methanol umkristallisiert. Die ziemlich schwer löslichen Krystalle des 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-trans-dicarbonsäure-dimethylesters (XXII) schmolzen bei 156°.



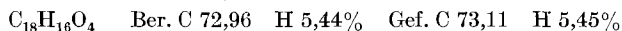
### Verseifung des cis-Dicarbonsäure-esters XXI.

200 mg des Esters XXI vom Smp. 99—100° wurden in einer Mischung von 700 mg Kaliumhydroxyd, 5 cm<sup>3</sup> Alkohol und 2 cm<sup>3</sup> Wasser  $\frac{1}{2}$  Stunde im Bad von 100° erhitzt. Dann verdünnten wir das Gemisch mit Wasser und fällten die freie Säure mit verdünnter Salzsäure. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther schmolzen die breiten Nadeln der 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure (XXIII) bei 182°.

Zur Analyse wurde 64 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet.



70 mg der Dicarbonsäure wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid aufgekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierten wir den Rückstand aus Essigester um. Das 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonsäure-anhydrid (XXV) wurde dabei in schönen Krystallen vom Smp. 184—186° erhalten.



### Verseifung des trans-Dimethylesters XXII.

a) Eine Mischung von 300 mg trans-Ester XXII, 1 g Kaliumhydroxyd, 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde im Bad von 130° bis fast zur Trockne erhitzt. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Säuregemisch, welches aus Aceton-Petroläther in kleinen Rhomben

vom Smp. 173—175° (Sintern ab 168°) (Zers.) krystallisierte. In der Mischprobe mit der cis-Dicarbonensäure XXIII vom Smp. 182° gab dieses Gemisch keine Depression des Schmelzpunktes.

$C_{18}H_{18}O_5$  Ber. C 68,78 H 5,77% Gef. C 68,73 H 5,85%

Wir kochten 100 mg obigen Säuregemisches in 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid und gewannen nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein Krystallisat, das aus Essigester umgelöst bei 184—186° schmolz und mit dem 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-1,2-cis-dicarbonensäure-anhydrid (XXV) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigte.

$C_{18}H_{16}O_4$  Ber. C 72,96 H 5,44% Gef. C 72,90 H 5,61%

b) Wir kochten eine Lösung von 340 mg trans-Ester XXII und 1,5 g Kaliumhydroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 cm<sup>3</sup> Alkohol ca. 15 Minuten auf dem Wasserbad. Dabei fiel ein schwerlösliches Kaliumsalz aus. Dann verdünnten wir das Reaktionsgemisch mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser, kühlten mit Eisstücken auf 0° ab und gossen die Lösung in eiskalte, überschüssige Salzsäure. Schliesslich nahmen wir das ausfallende Carbonsäuregemisch in Äther auf, wuschen mit Wasser und versetzten die Ätherlösung mit überschüssigem Diazomethan. Nach dem Trocknen dampfte man den Äther ab und gewann als Rückstand ein Harz, welches in Methanol leicht löslich war. Erst nach einigem Stehen schieden sich 30 mg Krystalle vom Smp. 154—156° aus, die mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Aus dem Filtrat gewannen wir dann nach dem Einengen die bekannten verfilzten Nadeln vom Smp. 97—98°, die mit dem cis-Dimethylester XXI vom Smp. 99—100° keine Depression des Schmelzpunktes ergaben.

#### 4. Darstellung der 7-Methyl-marrianolsäure C $\beta$ .

5 g trans-Halbester XIX wurden in 5 cm<sup>3</sup> Benzol aufgeschwemmt und mit 5 cm<sup>3</sup> Oxalylchlorid behandelt. Bei mässigem Erwärmen ging die Säure unter Abspaltung von Salzsäure allmählich in Lösung. Dann dampften wir die gelbe Lösung wiederholt im Vakuum ein nach jeweiligem Ersatz des Benzols. Der farblose, ölige Rückstand krystallisierte nicht und wurde direkt in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther gelöst und zu überschüssiger eiskalter ätherischer Diazomethanlösung getropft. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur färbte eine Probe der Lösung, mit wenig Methanol behandelt, Kongopapier nicht mehr blau. Dann dampften wir die gelbe Lösung ein, nahmen den öligen Rückstand in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol auf und versetzten portionenweise mit insgesamt 1,5 g Silberoxyd. Beim Erwärmen auf 40—50° wurde lebhaft Stickstoff abgespalten. Nach Beendigung der Gasentwicklung nutschte man vom Silberoxyd ab, verdünnte das Filtrat mit Wasser und schüttelte das ausfallende Öl mit Äther aus. Nach dem Waschen mit verdünnter Natronlauge, verdünnter Salzsäure und Wasser destillierten wir den Äther ab. Der Rückstand, 4,9 g roher, ölicher Dimethylester XXVIIIc, krystallisierte nicht und wurde zur Halbverseifung in einer Mischung von 5 g Kaliumcarbonat, 50 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> Wasser gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Säuregemisch, welches aus Aceton-Petroläther umgelöst wurde. Wir gewannen insgesamt 1,9 g schöne Krystalle vom Smp. 178°, welche die 2-Methyl-2-carbomethoxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthryl-(1)-essigsäure (XXVIIIb) darstellten.

$C_{20}H_{26}O_5$  Ber. C 69,34 H 7,57% Gef. C 69,28 H 7,63%

Im Gemisch mit dem von *Anner* und *Miescher* hergestellten 7-Methyl-marrianolsäure-mono-methylester C $\beta$  vom Smp. 173—174° konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

Eine Lösung von 500 mg Halbester XXVIIIb und 2 g Kaliumhydroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol und 5 cm<sup>3</sup> Wasser wurde im Bad von 130° fast bis zur Trockne eingedampft. Dann verdünnten wir das Verseifungsgemisch mit Wasser und fällten die freie Dicarbonensäure mit verdünnter Salzsäure. Aus Aceton-Petroläther krystallisierte die 2-Methyl-2-carboxy-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthryl-(1)-essigsäure (XXVIIIa) in kleinen

Nädelchen vom Smp. 187°. Zur Analyse trocknete man 64 Stunden im Hochvakuum über Phosphorperoxyd bei 20°.

$C_{19}H_{24}O_5$  Ber. C 68,65 H 7,28% Gef. C 68,68 H 7,39%

Die Mischprobe mit der von *Anner* und *Miescher* hergestellten 7-Methyl-marrianolsäure *Cβ* vom Smp. 187° schmolz bei 187°.

Veresterung der Dicarbonsäure mittels Diazomethan führte zum öligen Dimethylester XXVIIc, welcher bis jetzt nicht krystallisiert werden konnte.

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es werden Derivate der cis- und trans-2-Methyl-7-methoxyoctahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäuren beschrieben, sowie die Synthese einer 7-Methyl-marrianolsäure, welche sich als identisch erwies mit einer von *Anner* und *Miescher* hergestellten Dicarbonsäure aus Keto-Ester C. Alle diese Verbindungen zeigen „unnatürliche“ cis-Stellung der Ringe B und C.

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

## 209. Zur Wanderung von Brom in $\beta$ -Ketosäureestern und 1,3-Diketonen; Darstellung des 1,5-Dibrom-acetylaceton.

2. Mitteilung

von **A. Becker.**

(11. VI. 49.)

In der ersten Mitteilung<sup>1)</sup> wurden insbesondere Darstellung und Reaktionen des  $\gamma, \gamma'$ -Dibrom-diacetessigsäure-äthylesters (I) beschrieben. In dieser Arbeit wird über die Synthese des 1,5-Dibrom-acetylaceton (II) berichtet, und die Wanderung von Brom an weiteren Beispielen verfolgt<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Helv. **32**, 1114 (1949).

<sup>2)</sup> Im Zusammenhang mit der Theorie der Wanderung von Halogen in  $\beta$ -Ketosäureestern und 1,3-Diketonen möchte ich noch auf eine Arbeit von *Tauno Voitila* (*Fjäder*) (Diss. Helsinki 1937. Vgl. C. **1940** **1**, 1496; Chemical Abstracts **1939**, 7742) hinweisen: „Über einige Eigenschaften und Umlagerungen der cyclischen Halogen- $\beta$ -diketone, mit Rücksicht auf die polaren Verhältnisse.“ Der Autor beschreibt u.a. Halogenierungen des 1,1-Dimethylcyclohexan-3,5-dions (= Dimedon, Methon) sowie von dessen Derivaten. Es wird das  $\gamma, \gamma'$ -Dibrom-methyl-methon erhalten, wobei  $\alpha$ -Brom-methyl-methon als Ausgangsmaterial dient; durch Einwirkung von Bromwasserstoff in Eisessig erfolgt die Wanderung des Broms in  $\gamma$ -Stellung. Es liegt hier also ein Analogiefall zum  $\gamma, \gamma'$ -Dibrom-diacetessigsäure-äthylester vor.

*Voitila* bestätigt und vervollständigt die Untersuchungen von *A. K. Macbeth* (Soc. **119**, 1356 (1921); **121**, 892, 904, 1111, 1116, 2169, 2527, 2601 (1922); **123**, 1122, 1130