

Methylhomologe des 1.2-Cyclopenteno-phenanthrens, IV. Mitteilung¹: Synthese des 6-Methyl- und des 3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthrens

Von ADOLF BUTENANDT, HEINZ DANNENBERG und DOROTHEE VON DRESLER

Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Tübingen

(Z. Naturforschg. 1, 227—229 [1946]; eingegangen am 23. Februar 1946)

Als weitere Methylhomologe des 1.2-Cyclopenteno-phenanthrens haben wir im Rahmen der vorliegenden Arbeitsreihe das *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* (VI) und das *3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* (VII) synthetisiert. Als gemeinsames Ausgangsmaterial für beide Kohlenwasserstoffe stellten wir uns das *3-Oxo-6-methyl-1.2.3.9.10.11-hexahydro-1.2-cyclopenteno-phenanthren* (III) durch Kondensation von 7-Methyl-tetralon-(1) (I)² mit Acetyl-cyclopenten (II) unter der Einwirkung von Natriumamid dar. Diese Darstellungsart entspricht der von Robinson³ und Mitarbeitern angegebenen Vorschrift zur Synthese des nicht methylierten *3-Oxo-1.2.3.9.10.11-hexahydro-1.2-cyclopenteno-phenanthren*, das wir bereits mehrfach als Ausgangsmaterial für die Darstellung anderer methylierter Cyclopenteno-phenanthrene verwendet haben⁴. Während das Grundketon sich nur in einer Ausbeute von 21% bildet, entsteht das neue methylierte Keton III vom Schmp. 205—206° in einer Ausbeute von 35%, was möglicherweise durch seine schwerere Löslichkeit bedingt ist. Entsprechend seiner Konstitution weist es ein Ultraviolet-Absorptionsspektrum auf, das demjenigen des Benzalacetons sehr ähnlich, im Unterschied zu diesem aber etwas zum Langwelligeren verschoben ist (s. Abb.).

I. 6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren

Das Methylketon III liefert bei der Umsetzung mit Semicarbazid in fast quantitativer Ausbeute ein sehr schwer lösliches Semicarbazon; durch Reduktion nach Wolff-Kishner wurde dieses in den Kohlenwasserstoff IV übergeführt, den wir ohne Isolierung als nicht krystallisiertes Rohprodukt

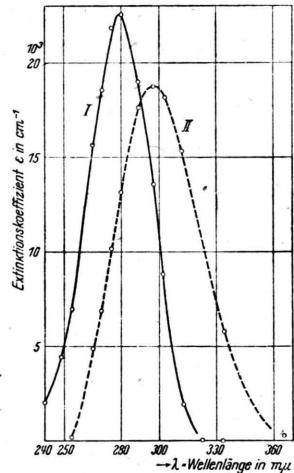
¹ III. Mitteig. voranstehend.

² L. Ruzicka u. E. Mörgeli, Helv. chim. Acta XIX, 381 [1936].

einer Dehydrierung mit Platin-Kohle bei 300° in Kohlendioxyd-Atmosphäre unterworfen haben. Als Reaktionsprodukt wurde dabei zunächst in einer Ausbeute von 9% ein *6-Methyl-tetrahydro-cyclopenteno-phenanthren* vom Schmp. 85—86° isoliert, das kein Trinitrobenzolat zu bilden vermag und dem wahrscheinlich die Naphthalinstruktur V zukommt; in Übereinstimmung mit dieser Konstitution ist das Absorptionsspektrum des Kohlenwasserstoffes, des dem des Naphthalins weitgehend ähnlich ist. Unterwirft man ihn erneut einer Behandlung mit frischer Platin-Kohle, so gelingt auch die Aromatisierung des dritten Kerns, und man kommt zum *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* (VI), das man in größerer Menge (Ausbeute etwa 30%) durch nochmalige Dehydrierung aller öligen Mutterlaugen des Naphthalin-Kohlenwasserstoffes V mit Platin-Kohle gewinnen kann. Das 6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren kry stallisiert in Nadeln vom Schmp. 106—107° und zeigt erwartungsgemäß das gleiche Absorptions-

³ W. S. Rapson u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1935, 1285; I. R. Hawthorne u. R. Robinson, ibid. 1936, 763.

⁴ A. Butenandt, H. Dannenberg u. D. v. Dresler, II. Mitteig. diese Z. 1, 151 [1946]; III. Mitteig. voranstehend.

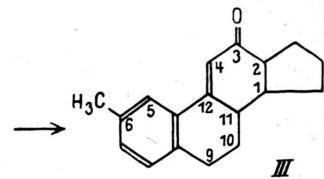
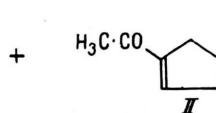
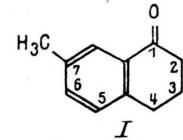


Kurve I: Benzalaceton
(in Äther)
„ II: Keton III
(in CHCl_3)

$$\text{Extinktionskoeffizient } \epsilon = \frac{M}{c \cdot d} \cdot \log \frac{J_0}{J} \text{ cm}^{-1}.$$

M = Molgewicht
c = Konzentration in g/l
d = Schichtdicke in cm

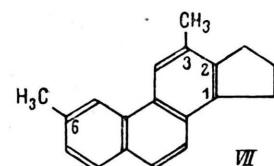
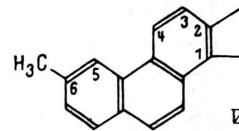
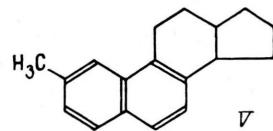
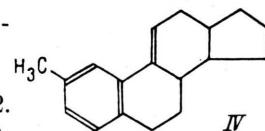
spektrum wie das 1.2-Cyclopenteno-phenanthren. Sein Trinitrobenzolat krystallisiert in dunkelgelben Nadeln vom Schmp. 159—160°.



II. 3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren

Das 3-Oxo-6-methyl-1.2,3.9,10,11-hexahydro-1.2-cyclopenteno-phenanthren (III) wurde mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt; wegen seiner Schwerlöslichkeit wurde es in fester, fein gepulverter Form in die ätherische Grignard-Lösung unter Kühlung eingetragen. Das entstandene Reaktionsprodukt wurde ohne weitere Reinigung mit Platin-Kohle bei 300° behandelt und in einer Ausbeute von über 50% in das gewünschte 3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren (VII) übergeführt, das in Prismen vom Schmp. 136—137° krystallisiert und ein dunkelgelbes Trinitrobenzolat vom Schmp. 207—208° liefert. Das Absorptionspektrum des neuen Homologen entspricht ebenfalls dem des 1.2-Cyclopenteno-phenanthrens.

Die vorstehend beschriebenen Methylderivate des Cyclopenteno-phenanthrens werden seit dem 21. April 1944 auf ihre krebserzeugende Wirkung geprüft. Die Versuche sind nicht abgeschlossen.



vom Schmp. 245—248° (Zers.) isolieren, so daß die Gesamtausbeute über 35% beträgt.

Semicarbazone: 3,45 g Keton III wurden in Äthanol mit einem Zusatz von etwa 10% Benzol mit einer alkoholischen Lösung von *Semicarbazidacetat* (hergestellt aus 4 g *Semicarbazid-hydrochlorid* und 5 g Natriumacetat) versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde 12 Stdn. bei 0° aufbewahrt, dann wurde das auskristallisierte *Semicarbazone* abfiltriert: 4,0 g. Weitere Anteile konnten durch Einengen der Mutterlauge erhalten werden. Zur Reinigung wurde mit Chloroform ausgekocht, da das *Semicarbazone* in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist. Schmp. 245—248° (Zers.). Ausb. über 95% d. Theorie.

$C_{19}H_{23}ON_3$. Ber. C 73,75, H 7,49. Gef. C 73,30, 73,11, H 7,96, 7,77.

6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren (VI)

Beschreibung der Versuche

3-Oxo-6-methyl-1,2,3,9,10,11-hexahydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (III)

14,22 g 7-Methyl-tetralon², 4,5 g fein gepulvertes *Natriumamid* und 200 ccm absol. Äther wurden unter gleichzeitigem Einleiten von *Wasserstoff* zum Sieden erhitzt. Die Natriumverbindung des Tetralons schied sich als hellgelber Niederschlag ab. Zur heißen Reaktionslösung wurden nun 13 g *Acetyl-cyclopenten* hinzugefügt und 1 Stde. gekocht. Die Natriumverbindung verschwand weitgehend, und die Lösung wurde dunkel. Nach 12-stdg. Stehenlassen wurde die Lösung für weitere 24 Stdn. bei 0° aufbewahrt, dabei bildeten sich Krystalle. Es wurde vorsichtig verd. Schwefelsäure zugesetzt, und nach beendeter Zersetzung wurden die Krystalle abfiltriert. Nach Umlösen aus Chloroform und Benzol wurden 6,65 g des Ketons III vom Schmp. 205—206° erhalten (29,7% d. Th.). Spektrum s. Abbildung.

$C_{18}H_{20}O$. Ber. C 85,67, H 7,99. Gef. C 86,22, 86,19, H 8,34, 8,56.

Aus der ätherischen Reaktions-Mutterlauge ließen sich noch weitere Anteile des Ketons III als *Semicarbazone*

9,44 g *Semicarbazone des Ketons III* wurden mit *Natriumäthylat* (7 g Natrium gelöst in 100 ccm absol. Äthanol) in der Bombe 1 Stde. auf 125° und anschließend 7 Stdn. auf 170—180° erhitzt. Der Bombeninhalt wurde mit Wasser versetzt, angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung betrug 5,69 g eines hellgelben Öles (IV) (78,2% d. Th.), das nicht weiter gereinigt, sondern mit 1,53 g *Platin-Kohle*⁵ im Salpeterbad unter Kohlendioxyd 30 Min. auf 300° erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde das Öl, das sich an den Wänden des Reaktionsgefäßes kondensiert hatte, mit Benzol zurückgespült, das Benzol im Kohlendioxydstrom abgedunstet und der Rückstand nochmals 30 Min. auf 300° erhitzt. Das Reaktionsgut wurde mit Benzin ausgezogen und die Lösung durch eine Säule von *Aluminiumoxyd* (standardisiert nach *Brockmann*) filtriert; die adsorbierten Anteile wurden mit Benzin eluiert. Der Rückstand des Eluates betrug 4,06 g; durch Verreiben mit Aceton wurde daraus ein Krystallisat (V) erhalten, das aus Aceton/Äther/Äthanol umgelöst wurde:

485,4 mg Plättchen vom Schmp. 84—85°. Ausb. 8,9% d. Theorie.

$C_{18}H_{20}$. Ber. C 91,47, H 8,53. Gef. C 91,22, H 8,63

Die gesamten ölichen Mutterlaugen wurden nochmals wie oben angegeben mit 1,5 g *Platin-Kohle*⁵ dehydriert. Aus den 2,914 g betragenden benzilöslichen Anteilen der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd wurden nach Umlösen aus Aceton/Äthanol 1,577 g *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* vom Schmp. 106—107° in Nadeln erhalten (28,5% d. Th.). Das UV-Spektrum entspricht demjenigen des 1.2-Cyclopenteno-phenanthrens.

$C_{18}H_{16}$. Ber. C 93,06, H 6,94. Gef. C 93,08, 92,94, H 7,27, 7,05.

Trinitrobenzolat: 37,7 mg *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* wurden in wenig Benzol gelöst und mit 43,1 mg *Trinitrobenzol* versetzt, dann wurde vorsichtig Benzin zugegeben. Es krystallisierte das *Trinitrobenzolat* in Nadeln vom Schmp. 159—160°.

$C_{18}H_{16}, C_6H_3O_6N_3$. Ber. C 64,71, H 4,30. Gef. C 64,32, H 4,21.

100 mg *Kohlenwasserstoff* $C_{18}H_{20}$ vom Schmp. 84—85° (V) wurden mit 50 mg *Platin-Kohle*⁵ bei 300° unter Kohlendioxyd dehydriert. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorstehend beschrieben. Es resultierte in guter Ausbeute *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* in Nadeln vom Schmp. 106—107°.

3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren (VII)

In eine Grignard-Lösung, hergestellt aus 3 g *Magnesium* und 6 ccm *Methyljodid* in 30 ccm absol. Äther, wurden 4,64 g feingepulvertes *3-Oxo-6-methyl-1.2.3.9.10.11-hexahydro-1.2-cyclopenteno-phenanthren* (III) portions-

weise unter Kühlung in Eiswasser und kräftigem Umschütteln eingetragen und die Mischung 2 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand mit absol. Benzol versetzt und weitere 2 Stdn. unter Rückfluß und Ausschluß von Feuchtigkeit gekocht. Aufgearbeitet wurde durch Eingießen in Eiswasser, Ansäuern mit Salzsäure und Ausäthern. Der Rückstand der ätherischen Lösung bestand aus 4,55 g eines gelben Öles, das ohne weitere Reinigung mit 1,5 g *Platin-Kohle*⁵ im Salpeterbad unter Kohlendioxyd 20 Min. auf 300° erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde das an der Wand haftende Destillat mit Aceton heruntergespült und das Reaktionsgut nochmals 30 Min. auf 300° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte, wie beim *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* angegeben. Der Rückstand des Benzineluates betrug 4,02 g; nach Umlösen aus Benzol oder Benzol/Aceton wurden 1,89 g *3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* in Prismen vom Schmp. 136—137° isoliert. Aus den Mutterlaugen ließen sich weitere Anteile gewinnen. Gesamtausbeute 51%. Spektrum des 1.2-Cyclopenteno-phenanthrens.

$C_{19}H_{18}$. Ber. C 92,64, H 7,36. Gef. C 92,90, H 7,22.

Trinitrobenzolat: 22,3 mg *3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* wurden in wenig Benzol gelöst, mit einer Lösung von 28 mg *Trinitrobenzol* in möglichst wenig Benzol versetzt und dann vorsichtig Benzin hinzugefügt. Nach einem Stehenlassen schied sich das *Trinitrobenzolat* in dunkelgelben Nadeln vom Schmp. 207 bis 208° ab.

$C_{19}H_{18}, C_6H_3O_6N_3$. Ber. C 65,35, H 4,95. Gef. 65,74, H 4,95.

⁵ Darstellung: K. Pakendorff u. L. Leder-Pakendorff, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1288 [1934].

Über die Wirkungsform der *p*-Amino-benzoësäure als Wuchsstoff

Von THEODOR WAGNER-JAUREGG und WOLF-HELMUT WAGNER

Aus dem Institut für Chemotherapie „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.

(Z. Naturforschg. **1**, 229—231 [1946]; eingegangen am 15. März 1946)

1. Es wurde festgestellt, daß die wachstumshemmende Wirkung von *p*-Amino- und *p*-Nitro-benzolsulfonyl-*l*-glutaminsäure sowie von *p*-Nitro-benzoyl-glutaminsäure gegenüber *Streptobacterium plantarum* sehr gering, und zwar noch geringer ist, als diejenige der *p*-Amino-benzolsulfinsäure (Sulfanilsäure).

2. Entgegen dem Befund von Auhagen¹ erwies sich die sulfonamid-antagonistische (Wachstums-) Wirkung der *p*-Amino-benzoësäure derjenigen der *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure als weit überlegen. Letzterer dürfte daher eine allgemeine Bedeutung als Wirkungsgruppe eines Wachstumsfaktors nicht zukommen.

Von einigen wasserlöslichen Wuchsstoffen der B-Vitamingruppe ist bekannt, daß sie in der Natur nicht in freier, sondern in hochmolekular gebundener Form vorkommen, z. B. Lactoflavin, Adrenin und Biotin. In ihrer Rolle als Bakterienwuchs-

stoffe treten sie als Cofermente auf, die, an spezifische Eiweißträger gebunden, lebenswichtige Enzyme ergeben. Auch die *p*-Amino-benzoësäure (Vitamin H') befindet sich in der Zelle, zumindest teilweise, im größeren Verband. Dafür spricht unter