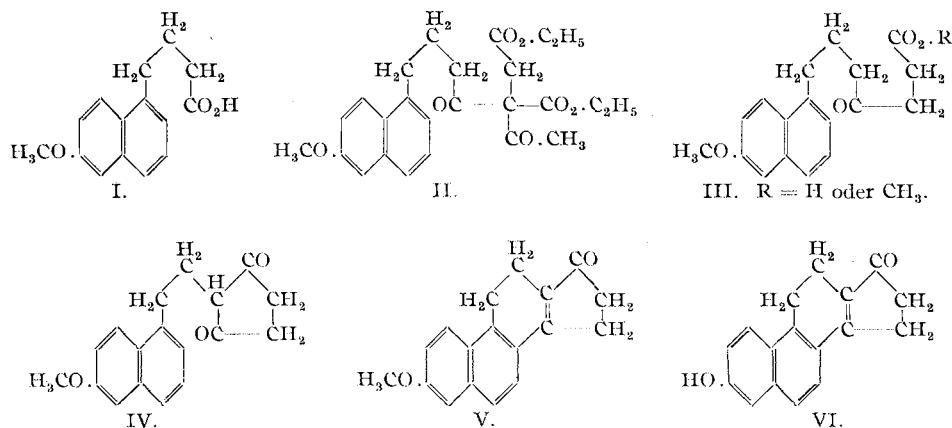


161. Chang-Kong Chuang, Chi-Ming Ma, Yü-Lin Tien und Yao-Tseng Huang: Synthetische Studien in der Sterin- und Sexualhormon-Gruppe, III. Mitteil.: Synthese von 7-Oxy-3'-keto-3,4-dihydro-[cyclopenteno-1',2':1,2-phenanthren] und seines Methyläthers.

[Aus d. National Research Institute of Chemistry, Academia Sinica, Schanghai.]
(Eingegangen am 1. März 1939.)

Die vorliegende Untersuchung stellt eine Erweiterung der in der I.¹⁾ und II.²⁾ Mitteilung beschriebenen Verfahrens, welches die Synthese des Equilenins, eines östrogenen Hormons, das im Harn trächtiger Stuten vorkommt, zum letzten Ziel hat. Unter ähnlichen Bedingungen, wie sie in den vorhergehenden Mitteilungen beschrieben wurden, wurde das Chlorid der γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure (I) mit der Natriumverbindung des Acetylbernsteinsäure-äthylesters kondensiert. Der erhaltene Ester II gab nach der Hydrolyse 4-Keto-7-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-heptansäure (III, R = H) in farblosen Nadeln vom Schmp. 80—81°. Deren Methylester wurde in das Diketon IV umgewandelt und dieses in 7-Methoxy-3'-keto-3,4-dihydro-[cyclopenteno-1',2':1,2-phenanthren] (V), einen blaßgelben krystallisierten Stoff vom Schmp. 210—211°, der bei der Entmethylierung das entsprechende Phenol, Dehydro-norequilenin (VI), in kleinen gelblichen Nadeln vom Schmp. 319° (Zers.) ergab.

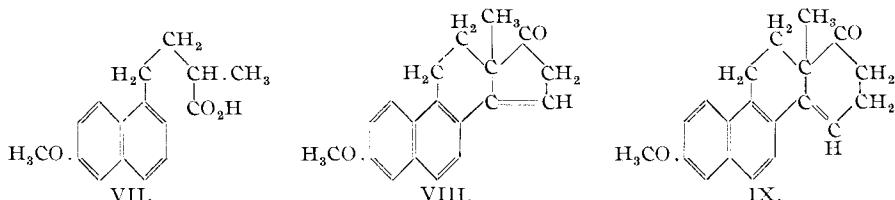


Zur Sicherstellung der Konstitution der Substanzen V und VI wurde das Keton V nach Clemmensen reduziert, wobei keine merkliche Entmethylierung erfolgte. Das erhaltene Öl lieferte bei der Dehydrierung mit Selen 7-Methoxy-[cyclopenteno-1',2':1,2-phenanthren], das durch seinen Schmelzpunkt und denjenigen seiner Verbindung mit *symm.* Trinitrobenzol sowie durch Analyse identifiziert wurde. Die Lage der Doppelbindung im Cyclopentenkern des Ketons V wurde noch nicht ermittelt, jedoch darf eine zu den beiden Brücken-Kohlenstoffatomen konjugierte Lage entspr. Formel V als die wahrscheinlichste gelten.

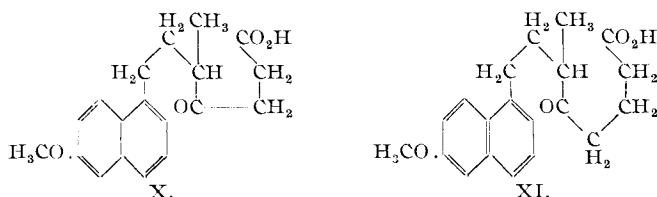
¹⁾ C. K. Chuang, Y. I. Tien u. Y. T. Huang, B. **70**, 858 [1937].

²⁾ C. K. Chuang, Y. T. Huang u. C. M. Ma, B. **72**, 713 [1939].

Überraschenderweise schlugen Versuche, die Arbeit auf die α -Methyl- γ -[6-methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure (VII) zur Synthese der Ketone VIII und IX auszudehnen bei der ersten Stufe des Verfahrens vollkommen fehl.



Das Chlorid der Säure VII schien sich sowohl mit Natrium-acetylbernsteinsäure-ester als auch mit Natrium- α -acetyl-glutarsäure-ester in normaler Weise umzusetzen; bei der Hydrolyse der entstandenen Ester konnten jedoch weder 4-Keto-5-methyl-7-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-heptansäure (X) noch 5-Keto-6-methyl-8-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-octansäure erhalten werden, sondern in beiden Fällen fast quantitativ die ursprüngliche Säure VII.



Eine interessante Parallelie hierzu ist der vergebliche Versuch von Peak und Robinson³⁾ durch Hydrolyse des Kondensationsproduktes der Nordanhydrocitronellsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CO}_2\text{H}$, mit Natrium-acetyl-bernsteinsäure-äthylester eine Ketosäure zu erhalten. Die Gegenwart einer Methylgruppe in α -Stellung zum Carboxyl scheint von hinderndem Einfluß auf derartige Ketonsäure-Synthesen zu sein. Um die anguläre Methylgruppe bei der von uns erstrebten Equileninsynthese einzuführen, soll die Untersuchung auf zwei anderen Wegen fortgesetzt werden, einmal durch C-Methylierung des Diketons IV vor dem Ringschluß, dann durch C-Methylierung des Ketons V nach Absättigung der Doppelbindung im Cyclopentenring. Die Ergebnisse werden in einer späteren Mitteilung besprochen.

Beschreibung der Versuche.

4-Keto-7-[6-methoxy-naphthyl-(1)]-heptansäure (III, R = H).

γ - [6 - Methoxy - naphthyl - (1)] - buttersäurechlorid aus 8 g Säure (s. die I. Mitteil.¹) in trocknem Benzol wurde zu einer klaren Lösung von Natrium-acetylbernsteinsäure-äthylester aus 8.5 g Ester und 0.8 g fein gepulvertem Natrium gegeben. Nach 15-stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Gemisch 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, abgekühlt und in Eis und Wasser gegossen. Die abgetrennte Benzolschicht wurde mit Sodalösung gewaschen. Beim Ansäuern der vereinigten alkalischen

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 1582.

Lösungen erhielt man 0.8 g γ -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-buttersäure (I) wieder. Die Benzolschicht lieferte nach dem Abdunsten 14 g des Kondensationsproduktes II als viscosen Sirup, der wie die entsprechende Verbindung der I. Mitteil.¹⁾ hydrolysiert wurde. Das rohe Hydrolysat, ein dickes Öl (8.4 g), wurde auch nach langem Aufbewahren nicht fest; es wurde mit einer wäßr.-methylalkohol. Lösung von 8 g Semicarbazid-hydrochlorid und 8 g Kaliumacetat behandelt und so 6.2 g Semicarbazone gewonnen. Dieses ist ein farbloses Krystallpulver vom Schmp. 166—167°, unlöslich in Wasser und verd. Salzsäure, schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, leicht in Natronlauge, Sodalösung und Eisessig. Beim Kochen mit wäßriger Oxalsäure wurde es quantitativ zersetzt. Die erhaltene rohe Ketosäure III ($R = H$) wurde mit Äther extrahiert, der Auszug mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und verdunstet. Der Rückstand schmolz bei 70—75°. Aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther kamen farblose Nadeln vom Schmp. 80—81°, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln außer Petroläther.

3.287, 3.439 mg Sbst.: 8.686, 9.097 mg CO_2 , 2.002, 2.022 mg H_2O .
 $C_{18}H_{26}O_4$. Ber. C 71.98, H 6.71. Gef. C 72.07, 72.14, H 6.82, 6.58.

β -[6-Methoxy-naphthyl-(1)]-äthyl-cyclopentan-dion-(2.5) (IV).

1.2 g des Methylesters III ($R = CH_3$), der aus der reinen Ketosäure vom Schmp. 80—81° durch Behandlung mit Diazomethan in Äther erhalten worden war, wurden in trocknem Äther gelöst und bei Raumtemperatur mit alkoholfreiem Natriumäthylat aus 0.18 g Natrium und wenig absolut. Alkohol behandelt, wobei ein schneller Temperaturanstieg erfolgte. Nach 20-stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und in Wasser von 0° gegossen. Die alkalische Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und Verdampfen blieben 1.1 g blaßgelber Sirup, der nach langem Stehenlassen nicht fest wurde und aus keinem Lösungsmittel umzukristallisieren war. Er krystallisierte auch nicht nach einer Reinigung durch Lösen in verd. Alkali, Fällung durch Kohlendioxyd und Isolierung mittels Äthers. Eine Wiederholung des Versuchs unter Anwendung von Natriummethylat anstatt Äthylat hatte dasselbe Ergebnis. Ein dritter Versuch, bei dem Natriummethylat auf den Ketonester bei Zimmertemperatur während 36 Stdn. ohne weiteres Erhitzen einwirkte, ergab das Diketon in geringer Ausbeute und wieder als nicht krystallisierbaren Sirup. Es wurde deshalb in dieser Form der Einwirkung von Phosphorpentoxyd unterworfen.

7-Methoxy-3'-keto-3.4-dihydro-[cyclopenteno-1'.2':1.2-phenanthren]. (Dehydro-norequilenin-methyläther) (V).

0.8 g Diketon IV wurden in gleicher Weise wie die entsprechende Verbindung der I. Mitteilung¹⁾ mit Phosphorpentoxyd behandelt. 0.45 g einer neutralen Fraktion und wenig einer sauren Fraktion, wahrscheinlich Ausgangsmaterial, wurden erhalten. Die neutrale Substanz wurde zur Entfernung beigemengten Öls mit kaltem Äther behandelt; sie bildete dann ein braunes amorphes Pulver, das aus heißem Aceton 0.11 g krystallisiertes rohes Keton V lieferte. Schmp. 198—204°. Aus heißem Alkohol kamen blaßgelbe

Krystalle vom Schmp. 210—211°. Das Keton ist schwer löslich in Äther und kaltem Alkohol, leichter in Aceton und Benzol. Die alkoholische Lösung fluoresciert grün. Es entfärbt Kaliumpermanganat in essigsaurer Lösung und gibt mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff eine rote Fällung. Beim Kochen mit Semicarbazid-hydrochlorid und Kaliumacetat in verd. Alkohol entsteht ein schwerlösliches Semicarbazone, das sich bei etwa 310° zersetzt.

3.345, 3.911 mg Sbst.: 9.978, 11.704 mg CO₂, 1.833, 2.145 mg H₂O.
 $C_{18}H_{16}O_2$. Ber. C 81.79, H 6.10. Gef. C 81.35, 81.62, H 6.13, 6.14.

Die Acetonmutterlauge des Ketons gab beim Verdampfen ein braunes amorphes Pulver, das fast unlöslich in heißem Alkohol, in Aceton aber leichter löslich war als das krystallisierte Keton. Es konnte nicht befriedigend umkrystallisiert werden und wurde nicht weiter untersucht.

**7-Oxy-3'-keto-3.4-dihydro-[cyclopenteno-1'.2':1.2-phenanthren]
(Dehydro-norequilenin) (VI).**

0.1 g reines Methoxy-keton V wurde durch 2-stdg. Erhitzen mit 6 ccm Eisessig und 6 ccm Bromwasserstoffsäure (d 1.49 g) auf 110° in das freie Phenol verwandelt. Die Essigsäure wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der rote krystalline Rückstand in heißer verd. Natronlauge gelöst und die heiße Lösung filtriert. Beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure schieden sich 50 mg rohes Oxyketon VI als gelber Niederschlag aus, der aus Eisessig (Tierkohle) in kleinen gelblichen Nadeln krystallisierte. Schmp. 319° (Zers.) in einem auf 315° vorgeheizten Bade. Das Phenol gibt mit alkohol. Ferrichlorid keine Färbung. In Äther löst es sich schwierig, in Alkohol nur mäßig; die alkohol. Lösung fluoresciert stark grün.

3.331, 3.762 mg Sbst.: 9.920, 11.208 mg CO₂, 1.745, 1.967 mg H₂O.
 $C_{17}H_{14}O_2$. Ber. C 81.58, H 5.64. Gef. C 81.22, 81.27, H 5.86, 5.85.

Reduktion und Dehydrierung von 7-Methoxy-3'-keto-3.4-dihydro-[cyclopenteno-1'.2':1.2-phenanthren] (V) zu 7-Methoxy-[cyclopenteno-1'.2':1.2-phenanthren].

0.15 g reines Keton V wurden mit einem Gemisch von 10 g amalgamiertem Zink, 25 ccm konz. Salzsäure, 1 ccm Toluol und 0.5 ccm Alkohol 21 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgezogen. Der Auszug wurde mit Wasser und zur Entfernung von etwas entmethyliertem Produkt mit verd. Natronlauge gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdunstet. Es blieben 0.12 g farbloses dickes Öl, das mit gepulvertem Selen 6 Stdn. auf 300—320° erhitzt wurde. Nach Ausziehen mit Äther und Entfernung des Lösungsmittels wurde der feste Rückstand (etwa 0.08 g) 3-mal aus 95-proz. Alkohol umgelöst: Farblose Krystalle vom Schmp. 133—134°. Ausb. an reinem 7-Methoxy-cyclopenteno-1'.2':1.2-phenanthren: 0.03 g. Cohen, Cook, Hettwett und Girard⁴⁾ geben die Schmpp. 134.5—135.5° und 136—137° an.

3.102, 2.977 mg Sbst.: 9.860, 9.495 mg CO₂, 1.861, 1.763 mg H₂O.
 $C_{18}H_{16}O$. Ber. C 87.06, H 6.50. Gef. C 86.70, 86.98, H 6.71, 6.63.

In Übereinstimmung mit den Angaben der genannten Autoren gab der Stoff eine magentafarbene Lösung mit konz. Schwefelsäure, die zu Orange-

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 656 u. 658.

gelb verblaßte. Nach weiterem Stehenlassen wurde die Lösung grün und eine dunkelrote Fluorescenz trat auf. Die Verbindung mit *symm.* Trinitrobenzol bildete aus Alkohol goldorange gefarbene Nadeln vom Schmp. 159—160° (Schmipp. nach Cohen, Cook, Hewett u. Girard⁴⁾: 161.5°, 161—162°).

Auf eine Beschreibung der im allgemeinen Teil erwähnten vergeblichen Versuche zur Gewinnung der Säuren X und XI sei hier verzichtet, da es sich um dieselbe Arbeitsweise handelt, die schon in der I. Mitteil.¹⁾ beschrieben wurde.

Bemerkung: Nach der Niederschrift der vorliegenden Arbeit erschien eine Abhandlung von A. Koebner und R. Robinson⁵⁾, in der die Synthese von x-Nor-equilenin-methyläther nach einem von dem unsrigen verschiedenen Verfahren beschrieben wird. Unsere Arbeit war schon 1937 praktisch im wesentlichen abgeschlossen. Die plötzliche Schließung unseres Laboratoriums in Schanghai verzögerte ihre Veröffentlichung. Diese wurde nun ermöglicht durch das freundliche Entgegenkommen von Hrn. Dr. T. Q. Chou, Direktor des Instituts de Materia Medica, Université Franco-Chinoise, Schanghai.

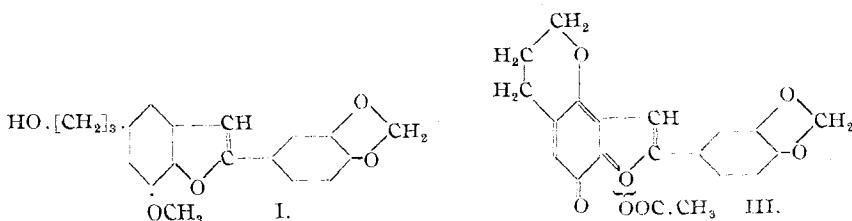
Alle Mikroanalysen wurden von dem einen von uns ausgeführt (Huang). Der China Foundation for the Promotion of Education and Culture dankt der eine von uns (Chuang) als Foundation Research Professor für finanzielle Unterstützung.

Schanghai, den 10. Februar 1939.

162. S. Kawai, K. Sugimoto und N. Sugiyama: Untersuchungen über Egonol, VIII. Mitteil. Über das Nor-egonolonidin-acetat und davon abgeleitete tief farbige Verbindungen. Mit einer Berichtigung zur VII. Mitteilung*).

[Aus d. Chem. Institut d. Tokio-Bunrika Universität u. d. Forschungsinstitut für Physik u. Chemie, Komagome, Tokio.]
(Eingegangen am 27. März 1939.)

In der IV. Mitteil. hat der eine (K.) von uns mit Sugiyama über den tief violettreten Farbstoff, Nor-egonolonidin-acetat $C_{20}H_{16}O_7$, berichtet und für ihn eine Flavyliumsalz-Formel¹⁾ vorgeschlagen. Da die richtige Formel (I) für das Egonol kürzlich sichergestellt worden ist²⁾, wurde die Flavyliumsalz-Formel wieder verworfen und dafür entweder II (S. 955) oder III ins Auge gefaßt.



⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **1938**, 1994.

*¹⁾ Eingegangen am 5. April 1939.

¹⁾ Formel III der IV. Mitteil. B. **71**, 2421 [1938].

²⁾ VII. Mitteil. B. **72**, 367 [1939]; Proceed. Imp. Acad., Tokyo **14**, 348 [1938].