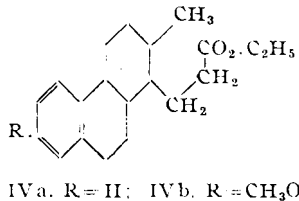
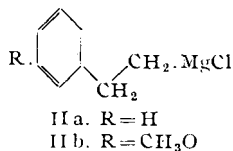
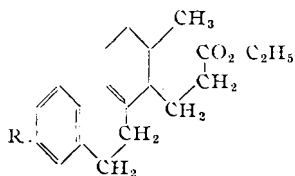
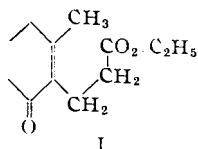


243. Costin D. Nenitzescu und Ecăterina Ciorănescu: Durch Aluminiumchlorid katalysierte Reaktionen, XXIII. Mitteil.*): Versuche zur Synthese von Verbindungen mit dem Steringerüst.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Bukarest.]
(Eingegangen am 11. November 1942.).

Im Anschluß an frühere Arbeiten¹⁾, in welchen die Methylcyclohexenyl-buttersäure und die Methylcyclohexenyl-propionsäure durch Ringschluß mittels Aluminiumchlorids in das 9-Methyl-dekalon bzw. in das 8-Methyl-hydrindanon übergeführt worden sind, wurden jetzt Versuche angestellt, um durch Anwendung ähnlicher Verfahren ein Vierring-Keton mit dem Gerüst des Östrons darzustellen. Die zu diesem Zweck benötigte β -[2-Methyl-hexahydro-phenanthryl-(1)]-propionsäure (IV) wurde durch folgende, in drei Stufen verlaufende Synthese erhalten:



Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Ketonsäureesters I wurde der sogen. Hagemannsche Ester (2-Methyl-cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester) benutzt, welcher leicht aus Acetessigester und Formaldehyd erhältlich ist²⁾. Laut Angaben der Literatur³⁾ lassen sich in diese Verbindung, mittels Alkyljodiden und Natriumäthylat, Alkylreste einführen, und zwar in die 3-Stellung zur Carbonsäure-Gruppe. Aus den alkylierten Estern kann die Carbäthoxy-Gruppe durch eine Art Keton-Spaltung entfernt werden, und es entstehen Derivate des 1-Methyl-cyclohexen-(1)-ons-(3).

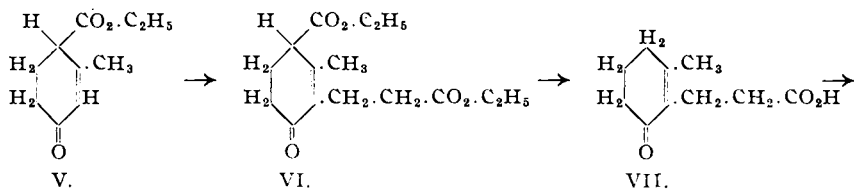
Der Hagemannsche Ester (V) wurde mit β -Chlor-propionsäureester und Natriumäthylat umgesetzt und der als Zwischenprodukt auftretende Ketodicarbonsäureester VI durch alkalische Hydrolyse in die 1-Methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-[β -propionsäure]-(2) (VII) übergeführt. Durch Veresterung dieser Säure wurde der Ester I gewonnen:

*) XXII. Mitteil.: B. **74**, 687 [1941].

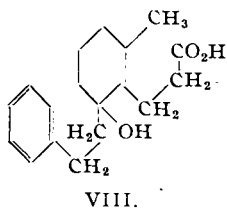
¹⁾ XIX. Mitteil.: B. **73**, 313 [1940]; XXI. Mitteil.: B. **74**, 676 [1941].

²⁾ P. Rabe u. F. Rahm, B. **38**, 970 [1905].

³⁾ W. Dieckmann, B. **45**, 2697 [1912].

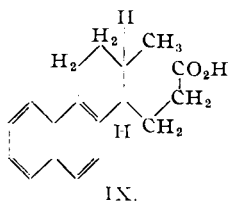


Die Umsetzung des Ketonsäureesters I mit Phenyläthylmagnesiumchlorid (IIa) wurde unter solchen Bedingungen ausgeführt, daß ständig ein Überschuß von I in der Reaktionsmischung vorhanden war. Es entstanden in dieser Umsetzung zwei Produkte: ein Ester mit der Struktur IIIa und eine Säure, welche eine Molekel Wasser mehr enthält als der Ester IIIa und welchem wohl die Struktur VIII zugeschrieben werden darf. Die Spaltung der Estergruppe während der Grignard-Reaktion und die Entstehung der freien Oxysäure ist nur durch das intermediäre Auftreten eines δ -Lactons zu erklären, welches aber nicht gefaßt werden konnte, weil sich offenbar sein Ring leicht öffnet. Die Oxysäure wurde vorläufig nicht weiter verarbeitet.



Der Ester IIIa ist eine zähe, destillierbare Flüssigkeit. Er enthält formelmäßig in einem der Ringe zwei konjugierte Doppelbindungen. Dies konnte durch die Herstellung eines Maleinsäureanhydrid-Adduktes bestätigt werden.

Der Ringschluß des Esters IIIa zum ebenfalls flüssigen Methylhexahydrophenanthryl-propionsäure-ester IVa wurde mittels Aluminiumchlorids oder besser mittels Zinnchlorids durchgeführt⁴⁾. Zum Nachweis des Phenanthren-Ringes wurde der Ester IVa einer Dehydrierung durch Palladium-Kohle unterworfen. Das entstandene Produkt wurde als Pikrat analysiert und ergab auf ein Methyl-äthyl-phenanthren stimmende Zahlen.



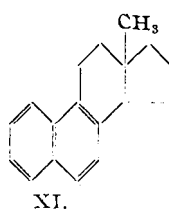
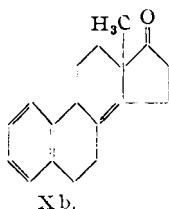
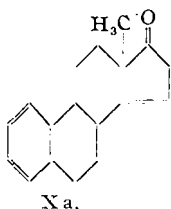
Die bei der Verseifung des Esters IVa entstehende Säure wurde als eine sehr zähe, gegen Bromwasser ungesättigte Flüssigkeit erhalten. In einem einzigen Versuch, welcher sich nicht reproduzieren ließ, entstand eine schön krystallisierte Säure, welche gesättigt und um zwei Wasserstoffatome ärmer war als die dem Ester IVa entsprechende Säure. Es bildete sich offenbar in diesem Fall eine Säure IX mit einem Naphthalinkern durch die Verschiebung der Doppelbindung aus dem Ring C in den Ring B und die Abspaltung von zwei Wasserstoffatomen.

Der Ketonsäureester I wurde auch mit *m*-Methoxy-phenyläthyl-magnesiumchlorid (IIb) zur Reaktion gebracht. Es wurde auch hier ein Ester der Formel IIIb erhalten und eine Säure. Letztere ist jedoch kein Analogon der Oxysäure VIII, sondern um die Elemente des Wassers ärmer. Diese methoxylierte Säure ist aber anscheinend nicht die dem Ester IIIb entsprechende Säure, denn sie verhält sich anders bei den Cyclisierungs-Versuchen. In ihr ist wahrscheinlich die Stellung der Doppelbindungen eine andere, was noch näher untersucht werden soll.

⁴⁾ J. W. Cook u. C. L. Hewett, Journ. chem. Soc. London **1933**, 1098; E. Bergmann u. A. Weizmann, Journ. org. Chemistry **4**, 266 [1939].

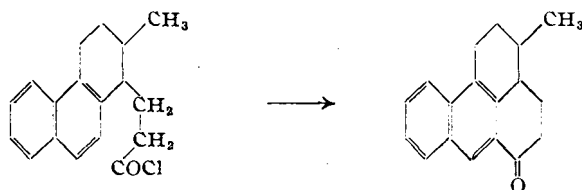
Der Ester IIIb wurde mittels Zinnchlorids in den Ester der Methoxy-methyl-hexahydrophenanthryl-propionsäure (IVb) übergeführt. Dieser wurde, wie sein nicht methoxyliertes Analogon, dehydriert und ergab ein Methoxymethyl-äthyl-phenanthren, welches als Pikrat analysiert wurde.

Die Schließung des vierten Ringes wurde vorerst nur mit dem Ester IVa bzw. mit dem entsprechenden Säurechlorid versucht. Von den drei in Frage kommenden Verfahren, Behandlung mit Zinnchlorid, mit Aluminiumchlorid in Cyclohexanlösung und mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol-Lösung, führte nur das letztgenannte zum Ziel. Es entstand ein Keton, welches nach der Reinigung über das Semicarbazon, den Schnmp. 85° zeigte und allem Anschein nach einheitlich war. Diesem Keton dürfte die Formel Xa oder Xb zukommen.



Zur Identifizierung wurde diese Verbindung nach Clemmensen reduziert und mittels Palladium-Kohle dehydriert. Es bildete sich dabei nicht das erwartete Cyclopenteno-phenanthren, sondern ein flüssiger Kohlenwasserstoff $C_{18}H_{20}$, dem folgerichtig die Struktur XI des Equilenans von W. E. Bachmann und A. L. Wilds⁵⁾ zuerteilt werden muß. Dieses kann in einer *cis*- und in einer *trans*-Form vorkommen, welche beide in optische Antipoden zerlegbar sind. Eine der Racemformen wurde von R. E. Marker und E. Rohrman⁶⁾ aus Equilenin dargestellt und unter dem Namen Desoxy-equilenin als eine kristallisierte Verbindung mit dem Schnmp. $73-75^{\circ}$ beschrieben. Ob unser Kohlenwasserstoff $C_{18}H_{20}$ mit der noch nicht bekannten Form des Equilenans identisch ist, bleibt vorläufig unentschieden.

Eine gewisse Unsicherheit haftet auch den Formeln X an, weil eine Überführung der entsprechenden Verbindung in ein Derivat des Naturprodukts noch nicht gelungen ist. Die Möglichkeit, daß der letzte Ringschluß zu dem tetracyclischen Keton einen anderen Verlauf nimmt, ist nicht ganz von der Hand zu weisen. Wie oben erwähnt, entsteht leicht aus IVa die Säure IX mit einem Naphthalinkern. Sollte diese Verbindung als Zwischenprodukt während der Behandlung mit Aluminiumchlorid, welche zur Schließung des vierten Ringes führt, tatsächlich entstehen, so ist für diesen Ringschluß auch noch folgender Verlauf in Betracht zu ziehen:



⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 2084 [1940].

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 3314 [1939].

Gegen diese Annahme sprechen allerdings die Elementaranalysen des Ketons X und seines Semicarbazons. Auch müßte ein Hydroanthracen-Derivat mit obiger Struktur leicht dehydrierbar sein. Doch geben die Eigenschaften des Ketons X, wie z. B. sein gesättigtes Verhalten gegen Brom und gegen katalytisch angeregten Wasserstoff zu einigen Bedenken Anlaß. Wir hoffen, durch weitere Versuche, welche bereits im Gange sind, diese Fragen bald klären zu können.

Beschreibung der Versuche.

1-Methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-[β -propionsäure]-(2) (VII).

182 g vom Hagemannschen Ester (V) werden mit einer aus 23 g Natrium und 450 ccm absol. Alkohol dargestellten Natriumäthylat-Lösung vermengt, nach dem Erkalten mit 136 g β -Chlor-propionsäureester versetzt und auf dem Wasserbad bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion gekocht. Darauf wird ein Teil des Alkohols abdestilliert, nach Zusatz einer Lösung von 168 g Kaliumhydroxyd in 265 ccm Wasser, weitere 8 Stdn. erwärmt, der restliche Alkohol abdestilliert, Wasser zugesetzt, das als Nebenprodukt sich bildende 1-Methyl-cyclohexen-(1)-on-(3) mit Äther ausgezogen und mit Salzsäure angesäuert, wobei sich lebhaft Kohlendioxyd entwickelte. Die Abgeschiedene Methyl-cyclohexenon-propionsäure wird in Äther aufgenommen und destilliert. Ausb. an Rohprodukt 75 g. Sdp.₃ 170—175°. Krystalle aus Ligroin, Schmp. 85°.

35.28 mg Sbst.: 84.95 mg CO₂, 24.13 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₃ (182.1). Ber. C 65.90, H 7.74. Gef. C 65.69, H 7.65.

Semicarbazon (aus Alkohol): Schmp. 117°.

35.44 mg Sbst.: 71.27 mg CO₂, 22.12 mg H₂O. — 4.62 mg Sbst.: 0.695 ccm N₂ (19°, 762 mm).

C₁₁H₁₇O₃N₃ (239.2). Ber. C 55.19, H 7.16, N 17.57. Gef. C 54.87, H 6.98, N 17.62.

Der Äthylester (I) der beschriebenen Säure wurde im Apparat von J. Kenyon⁷⁾ dargestellt: Sdp.₁₃ 159—160°.

37.16 mg Sbst.: 93.06 mg CO₂, 28.50 mg H₂O.

C₁₂H₁₈O₃ (210.1). Ber. C 68.54, H 8.63. Gef. C 68.32, H 8.58.

Semicarbazon (aus Alkohol): Schmp. 120°.

34.54 mg Sbst.: 73.65 mg CO₂, 24.36 mg H₂O. — 6.60 mg Sbst.: 0.886 ccm N₂ (18°, 755 mm).

C₁₃H₂₁O₃N₃ (267.2). Ber. C 58.38, H 7.92, N 15.73. Gef. C 58.17, H 7.89, N 15.65.

1-Methyl-3-phenyläthyl-cyclohexadien-(1.3)-[β -propionsäure]-(2)-äthylester (IIIa).

Eine aus 12 g Magnesium und 70 g Phenyläthylchlorid dargestellte Grignard-Lösung ließ man zu einer mechanisch gerührten und gut gekühlten Lösung von 85 g Ester I in 500 ccm Äther zutropfen. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde mit verd. Schwefelsäure zersetzt, die äther. Lösung mit 10-proz. Natronlauge ausgezogen und mit Wasser gewaschen. Sdp._{0.1} 165—170° (N₂-Strom). Ausb. 15 g.

36.97 mg Sbst.: 108.47 mg CO₂, 29.10 mg H₂O.

C₂₀H₂₆O₂ (298.2). Ber. C 80.48, H 8.78. Gef. C 80.02, H 8.80.

⁷⁾ Org. Syntheses 5, 60 [1925].

1-Methyl-3-phenyläthyl-cyclohexadien-(1.3)-[β -propionsäure]-(2).

Durch Verseifung des Esters IIIa erhalten. Sdp._{0,1} 185—187°.

39.12 mg Sbst.: 114.20 mg CO₂, 29.13 mg H₂O.

C₁₈H₂₂O₂ (270.2). Ber. C 79.94, H 8.20. Gef. C 79.62, H 8.33.

Maleinsäureanhydrid-Addukt des Esters IIIa: 1.5 g des Esters wurden mit 0.5 g Maleinsäureanhydrid 5 Stdn. auf 135° erwärmt. Das ölige Reaktionsprodukt wurde in Natronlauge gelöst und nach dem Ansäuern aus Äther umkrystallisiert. Schmp. 210°.

37.08 mg Sbst.: 97.74 mg CO₂, 22.62 mg H₂O.

C₂₄H₂₈O₅ (396.2). Ber. C 72.69, H 7.12. Gef. C 71.93, H 6.83.

Oxysäure VIII: Aus dem bei der Darstellung des Esters IIIa erhaltenen alkalischen Auszug wurde durch Ansäuern eine ölige Säure erhalten. Sdp._{0,1} 180—182°. Ausb. 40 g.

40.50 mg Sbst.: 112.20 mg CO₂, 29.90 mg H₂O.

C₁₈H₂₄O₃ (288.2). Ber. C 74.95, H 8.58. Gef. C 75.56, H 8.25.

1-Methyl-3-(*m*-methoxy-phenyläthyl)-cyclohexadien-(1.3)-[β -propionsäure]-(2)-äthylester (IIIb).

Die aus 45 g *m*-Methoxyphenyl-äthylchlorid⁸⁾ und 7 g Magnesium erhaltene Grignard-Verbindung wurde mit 55 g des Esters I in der oben angegebenen Weise umgesetzt. Ausb. 12 g. Sdp._{0,1} 189—192°.

37.31 mg Sbst.: 104.98 mg CO₂, 27.64 mg H₂O.

C₂₁H₂₈O₃ (328.2). Ber. C 76.78, H 8.59. Gef. C 76.76, H 8.29.

Aus dem alkalischen Auszug, welcher bei der Verarbeitung der Magnesium-Verbindung entsteht, wird beim Ansäuern eine Säure (20 g) abgeschieden. Sdp._{0,1} 208—210°.

36.39 mg Sbst.: 100.60 mg CO₂, 26.37 mg H₂O.

C₁₉H₂₄O₃ (300.2). Ber. C 75.95, H 8.06. Gef. C 75.42, H 8.10.

 β -[2-Methyl-3.4.9.10.11.12-hexahydro-phenanthryl-(1)]-propionsäure (IVa).

Eine Lösung von 15 g des Esters IIIa in 150 ccm Benzol wurde mit Salzsäure gesättigt und unter Eiskühlung und Rühren mit 13 g Zinnchlorid tropfenweise versetzt. Die Mischung wird während 3 Tagen bei tiefer Temperatur gerührt. Darauf wird mit Eis zersetzt, die Benzolschicht getrocknet und der Ester IVa destilliert. Sdp._{0,1} 160—165°. Ausb. 6 g. Die aus diesem Ester durch Verseifung mit Kaliumhydroxyd erhaltene Säure ist eine sehr viskose Flüssigkeit, welche auch nach längerem Stehen nicht krystallisierte. Sdp._{0,1} 190—195°. Sowohl der Ester als auch die freie Säure entfärben Bromwasser und alkalische Permanganatlösung.

In einem der Versuche wurde bei der Verseifung des Esters IVa an Stelle der ungesättigten flüssigen Säure eine gegen Bromwasser und Permanganat gesättigte Säure mit dem Schmp. 104° erhalten.

37.83 mg Sbst.: 111.59 mg CO₂, 24.60 mg H₂O.

C₁₈H₂₂O₂ (270.2). Ber. C 79.94, H 8.20.

C₁₈H₂₀O₂ (268.2). Ber. C 80.53, H 7.51. Gef. C 80.53, H 7.27.

Dehydrierung des Esters IVa: 1 g Ester wird mit 0.5 g Pd-Kohle (30-proz.) 1 Stde. im Stickstoffstrom bei etwa 310° erwärmt. Der Äther-

⁸⁾ S. Natelson u. S. P. Gottfried, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 1001 [1939].

auszug zeigt den Sdp._{0.1} 145—150° und gibt das orangegelbe Pikrat des Methyl-äthyl-phenanthrens mit dem Schmp. 132° (aus Alkohol).

4.165 mg Sbst.: 0.338 ccm N₂ (20°, 750 mm).

C₁₇H₁₈·C₆H₃O₇N₃ (449.2). Ber. N 9.35. Gef. N 9.33.

β-[2-Methyl-7-methoxy-3.4.9.10.11.12-hexahydro-phenanthryl-(1)]-propionsäureäthylester (IVb).

Diese Verbindung wurde aus dem Ester IIIb durch Behandlung mit Zinnchlorid auf dieselbe Weise wie der oben beschriebene, nicht methoxylierte Ester erhalten. Sdp._{0.1} 212—215°.

37.00 mg Sbst.: 103.55 mg CO₂, 26.19 mg H₂O.

C₂₁H₂₈O₃. Ber. C 76.78, H 8.59. Gef. C 76.35, H 7.92.

Die Dehydrierung des Esters IVb zu Methoxy-methyl-äthyl-phenanthren wurde mit Selen durchgeführt. Sdp._{0.1} 160—165°. Orangefarbenes Pikrat. Schmp. 105°.

3.987 mg Sbst.: 0.305 ccm N₂ (25°, 759 mm).

C₁₈H₁₈O·C₆H₃O₇N₃ (479.2). Ber. N 8.77. Gef. N 8.34.

Der Ringschluß zum Keton Xa oder Xb.

17 g der Säure IVa wurden in 60 ccm absol. Äther gelöst und mit 7 ccm Thionylchlorid und 2 Tropfen Pyridin versetzt⁹⁾. Das Gemisch wurde 1/2 Stde. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann 10 Min. erwärmt, der Äther abgedampft und das überschüssige Thionylchlorid durch Zusatz von Cyclohexan und Destillation entfernt.

Das rohe Säurechlorid wurde in 50 ccm Nitrobenzol gelöst. In diese Lösung wurde, unter Eiskühlung und Rühren, eine Lösung von 9 g Aluminiumchlorid in 150 ccm Nitrobenzol eingetragen. Am nächsten Tag wurde mit Eis zersetzt, das Nitrobenzol mit Dampf abgetrieben, der Rückstand in Äther gelöst und die Lösung mit Natriumcarbonatlösung gewaschen. Sdp._{0.1} 200° bis 210° (3 g). Semicarbazon: Schmp. 209°.

45.72 mg Sbst.: 123.50 mg CO₂, 27.15 mg H₂O. — 4.66 mg Sbst.: 0.554 ccm N₂ (22°, 760 mm).

C₁₉H₂₃ON₃ (309.2). Ber. C 73.74, H 7.49, N 13.59. Gef. C 73.74, H 6.72, N 13.76.

Das Keton wurde aus dem Semicarbazon durch Kochen mit 20-proz. Oxalsäurelösung erhalten. Gut ausgebildete Krystalle. Schmp. 85°.

3.965 mg Sbst.: 12.475 mg CO₂, 2.740 mg H₂O.

C₁₈H₂₀O (252.2). Ber. C 85.66, H 7.99. Gef. C 85.86, H 7.73.

Reduktion und Dehydrierung des Ketons X: 1.2 g Keton wurden mit 17 ccm Essigsäure, 17 ccm Wasser, 7 ccm Toluol, 150 ccm konz. Salzsäure und amalgamiertem Zink im Überschuß 24 Stdn. gekocht. Es entstand eine bewegliche farblose Flüssigkeit, welche im rohen Zustand (0.8 g) mit 0.5 g Pd-Kohle (30-proz., gegenüber Tetralin wirksam) 1 1/2 Stdn. in einer Stickstoff-Atmosphäre bei 310° erwärmt wurde. Das Produkt wurde in einem Sublimations-Apparat bei 1 mm destilliert. Nach Entfernung eines Vorlaufs ging die Hauptfraktion bei 130—135° (Bad-Temp.) als farblose Flüssigkeit über (0.4 g).

4.312 mg Sbst.: 14.398 mg CO₂, 3.385 mg H₂O.

C₁₈H₂₀ (236.3). Ber. C 91.49, H 8.53. Gef. C 91.12, H 8.78.

⁹⁾ Vergl. W. E. Bachmann u. A. L. Wilds, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 2084 [1940].