

Jodometrische Titration der Sulfenylamidine¹⁾: 20—60 mg des Sulfenylamidins löste man in 10—20 ccm gewöhnlichem Chloroform, setzte eine Lösung von 1 g Kaliumjodid in 20 ccm Wasser hinzu und säuerte mit 10 ccm 2 n H₂SO₄ an. Nach kräftigem Umschütteln wurde mit 0.1 n Thiosulfat gegen Stärke titriert. 1 ccm 0.1 n Thiosulfat entspricht 0.1 mMol Sulfenylamidin. — Das Verfahren ist bei den *o*-Nitrobenzolsulfenyl-amidinen nicht anwendbar.

Tab. 6. Titrationsergebnisse der Sulfenylamidine

Verbindung	Einwaage (mg)	Verbrauch 0.1 n Na ₂ S ₂ O ₃ (ccm)	Gef. Sulfenylamidin mg	% d. Einwaage
<i>p</i> -Nitrobenzolsulfenyl-benzamidin	35.0	1.27	34.6	99.1
<i>p</i> -Nitrobenzolsulfenyl-benzamidin	42.8	1.54	42.0	98.2
<i>p</i> -Nitrobenzolsulfenyl-benzamidin	37.6	1.37	37.4	99.4
Benzolsulfenyl- <i>p</i> -chlorbenzamidin	34.0	1.28	33.6	99.0
Benzolsulfenyl- <i>p</i> -chlorbenzamidin	51.2	1.92	50.5	98.7
<i>m</i> -Nitrobenzolsulfenyl-benzamidin	29.7	1.09	29.7	100.0
<i>m</i> -Nitrobenzolsulfenyl-benzamidin	32.4	1.18	32.1	99.2
Methansulfenyl- <i>p</i> -chlorbenzamidin	16.9	0.83	16.6	98.3
<i>p</i> -Nitrobenzolsulfenyl-acetamidin	14.8	0.69	14.6	98.7
<i>p</i> -Nitrobenzolsulfenyl-acetamidin	34.5	1.62	34.1	98.9

EMIL BUCHTA und HELMUT BAYER

Versuche zur Synthese von Steroiden, XIII¹⁾

DIENSYNTHESEN MIT α -METHYL- β -ÄTHYL-ACRYLSÄURE. NOTIZ ÜBER EINE 7-METHOXY-METHYL-ÄTHYL-HEXAHYDRO- PHENANTHREN-CARBONSÄURE²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen
(Eingegangen am 27. April 1957)

Für Synthesen nach DIELS-ALDER wird α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure als phildiene Komponente benutzt. Die Adduktbildung mit 2,3-Dimethyl-butadien-(1,3) gibt 1,3,4-Trimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoësäure. Mit 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin entsteht eine 7-Methoxy-methyl-äthyl-hexahydrophenanthren-carbonsäure, die nicht identisch ist mit dem von G. ANNER und K. MIESCHER synthetisierten oestrogen wirksamen Methyläther der *racem.* α -Monodehydro-doisynolsäure.

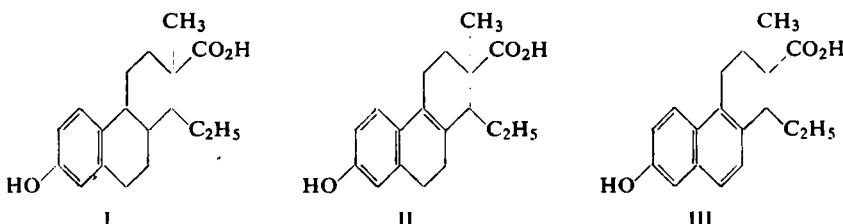
Neben der Totalsynthese natürlicher Oestrogene ist die Gewinnung der sog. *Doisynolsäuren* von K. MIESCHER und Mitarbb.³⁾ wohl das wichtigste Ergebnis auf dem Gebiete oestrogener Verbindungen während der vergangenen Jahre. Durch Alkali-

¹⁾ XII. Mitteil.: E. BUCHTA und H. ZIENER, Liebigs Ann. Chem. 601, 155 [1956].

²⁾ Teil der Diplomarbeit H. BAYER, Erlangen 1951.

³⁾ Helv. chim. Acta 27, 1727 [1944]; 28, 156, 991 [1945]; s. a. Experientia [Basel] 5, 1 [1949]. K. MIESCHER: Les hormones oestrogènes, de leur découverte à leur synthèse totale.

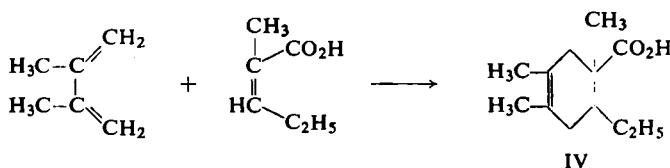
schmelze des Oestradiols entsteht unter Öffnung des Ringes D zwischen C-16 und C-17 die 7-Hydroxy-2-methyl-1-äthyl-1.2.3.4.9.10.11.12-oktahydro-phenanthren-carbonsäure-(2). Dieser als Doisynolsäure (I) bezeichneten Substanz steht die, analog aus Equilenin erhaltenen, Bisdehydro-doisynolsäure III zur Seite. Im Oestrus-Test an der Ratte erweist sich die *racem.* α -Bisdehydro-doisynolsäure (Äthyl- und Carboxy-Gruppe *cis*-ständig) als eine der höchstwirksamen Verbindungen.



Eine weitere hochwirksame Säure ist die Monodehydro-doisynolsäure II⁴⁾.

Zum Aufbau von II haben K. MIESCHER und Mitarbb. den Weg über den 7-Methoxy-1-keto-2-methyl-1.2.3.4.9.10-hexahydro-phenanthren-carbonsäure-(2)-methylester⁴⁾ beschritten und sich außerdem der Diensynthese⁵⁾ bedient. Durch Anlagerung von Citraconsäure-anhydrid an 6-Methoxy-1-vinyl-3.4-dihydro-naphthalin entsteht ein Gemisch zweier Anhydride, von denen das höherschmelzende mit der Methylgruppe in 2-Stellung und der Doppelbindung in 4,12-Stellung durch fünf Stufen in das isomere Anhydrid mit der Doppelbindung in 11,12-Stellung übergeführt wird; bis zum Endprodukt II sind dann noch weitere neun Stufen zu durchlaufen.

Ausgehend von den in der III. Mitteil.⁶⁾ beschriebenen Diensynthesen mit β -Acetyl-acrylsäure und α -Methyl- β -äthyl-acrolein berichtete der eine von uns ohne Angabe experimenteller Daten über die Darstellung der 1.3.4-Trimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (IV) aus 2.3-Dimethyl-butadien-(1.3) und α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure⁷⁾. Die experimentelle Durchführung dieser Synthese wird nunmehr im Versuchsteil näher beschrieben.



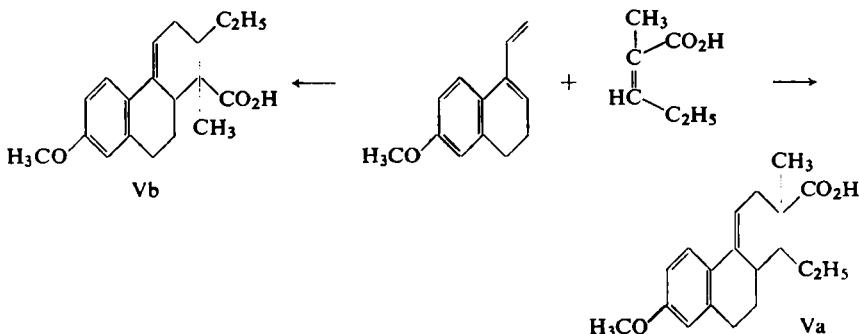
Die Verwendung der α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure als philodiene Komponente schien uns in Kombination mit 6-Methoxy-1-vinyl-3.4-dihydro-naphthalin einen verhältnismäßig einfachen Weg zur Synthese von Doisynolsäuren zu eröffnen, unter der Voraussetzung, daß die Addition so verläuft, daß im Reaktionsprodukt die Äthyl-

⁴⁾ G. ANNER und K. MIESCHER, Experientia [Basel] 2, 409 [1946]; Helv. chim. Acta 29, 1889 [1946].

⁵⁾ Experientia [Basel] 3, 322 [1947]; Helv. chim. Acta 31, 219, 229 [1948]; s. a. ST. BREITNER: Med. u. Chem., Bd. IV, S. 317, Verlag Chemie GmbH, Berlin 1942; W. E. BACHMANN und J. M. CHEMERDA, J. Amer. chem. Soc. 70, 1468 [1948].

⁶⁾ E. BUCHTA, Chem. Ber. 81, 254 [1948]. ⁷⁾ E. BUCHTA; Naturwissenschaften 35, 255 [1948].

gruppe in 1- und die Methyl- und Carboxygruppe in 2-Stellung stehen (Va) und nicht umgekehrt (Vb).



Wir erhielten aus den beiden Komponenten bei 200° im Bombenrohr unter Stickstoff und Zusatz von etwas Pyrogallol in geringer Menge eine Säure vom Schmp. 168°, die mit äther. Diazomethan den Methylester vom Schmp. 82° ergab. Da wir einen großen Überschuß an α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure verwendeten, schien eine Wanderung der Doppelbindung von 4,12 nach 11,12 nicht ausgeschlossen und es war im Falle „richtiger“ Addition mit einer Bildung des Monodehydro-doisynolsäuremethyläthers zu rechnen.

Herr Direktor Dr., Dr.h.c., Dr.h.c. K. MIESCHER vom Forschungslaboratorium der Ciba AG. in Basel hatte sich bereit erklärt, die Identität unserer Säure mit dem Methyläther von II prüfen zu lassen. Der Vergleich der IR-Absorptionsspektren zeigte, daß die beiden Substanzen nicht identisch sind. Außerdem erwies sich unsere Säure bei subcutaner Applikation bis zu Dosen von 100γ an der kastrierten Ratte als oestrogen unwirksam⁸⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁹⁾

1.3.4-Trimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoësäure (IV): 12 g α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure und 9 g frisch dest. 2.3-Dimethyl-butadien-(1.3) werden im Einschlüßrohr 20 Stdn. auf 190° erhitzt. Der gelblich gefärbte Inhalt wird i. Vak. fraktioniert. Die 1.3.4-Trimethyl-6-äthyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoësäure geht als farblose zähe Flüssigkeit bei 11 Torr zwischen 155 und 165° über und wird alsbald fest. Ausb. 8 g. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther liegt der Schmp. bei 121–122°. Die Säure löst sich in kalter Natriumcarbonatlösung.

$C_{12}H_{20}O_2$ (196.3) Ber. C 73.42 H 10.27 Gef. C 73.40 H 10.13

7-Methoxy-methyl-äthyl-hexahydro-phenanthren-carbonsäure (*Va* bzw. *Vb*): Ein Gemisch von 6 g *6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin*¹⁰⁾ (0.03 Mol) mit 9 g *α*-Methyl-*β*-äthyl-acrylsäure (0.08 Mol) vom Sdp.₁₀ 111° wird im Einschlußrohr nach Zusatz von 400 mg

⁸⁾ Briefliche Mitteilung vom 19. Dezember 1955. Wir danken auch an dieser Stelle Herrn Direktor MIESCHER für sein Entgegenkommen recht herzlich.

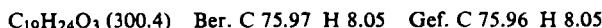
9) Alle Schmpp. sind nicht korrigiert.

¹⁰⁾ Dargestellt nach K. WUNDERLICH, Dissertat. Würzburg 1939. Verwendet wird eine Fraktion mit dem Sdp. 0.5–0.6 123–134°, die nach den Angaben des Autors noch etwas Carbinol enthält.

Pyrogallol 24 Stdn. unter Stickstoff auf 200° erhitzt. Der rotbraune Inhalt wird dann mit Äther aus dem Rohr gespült und die äther. Lösung dreimal gründlich mit gesätt. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der vereinigten Natriumcarbonat-Auszüge mit verd. Schwefelsäure scheidet sich ein Öl ab, welches in Äther aufgenommen wird. Der Äther wird nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abgedampft und die nicht umgesetzte α-Methyl-β-äthyl-acrylsäure i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und die Lösung mit gesätt. Natriumcarbonatlösung erschöpfend ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der Auszüge mit verd. Schwefelsäure fallen braune kristalline Flocken aus. Nach dem Absaugen wird in wenig heißem Methanol gelöst; beim Erkalten scheidet sich die Verbindung in hellbraunen Kristallen ab. Dieses Rohprodukt schmilzt bei 167—168° (Sintern ab 150°).

Zur Reinigung wird das Rohprodukt in wenig Methanol gelöst und bei etwa 40—50° Wasser bis zur auftretenden Trübung zugesetzt, dann nach Zusatz von wenig Tierkohle aufgekocht und die heiße Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man in der Siedehitze Wasser bis zur Trübung. Beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung in farblosen Blättchen aus. Nach Istdg. Trocknen i. Wasserstrahlvak. bei 80° schmilzt die Verbindung bei 168° (Sintern ab 158°). Zur Analyse wird nochmals aus verd. Methanol umkristallisiert und 1 Stde. bei 80° i. Wasserstrahlvak. getrocknet; Schmp. 168° (Sintern ab 160°). Ausb. 100 mg.

Farbreaktion: Einige mg der Substanz werden mit 1 ccm konz. Schwefelsäure übergossen; die Säure löst sich mit grünlichgelber Farbe und deutlich grüner Fluoreszenz auf. Die Farbe vertieft sich allmählich nach Gelbbraun.



Methylester von Va bzw. Vb: 38 mg obiger Säure werden mit einem Überschuß an äther. Diazomethan-Lösung versetzt und nach 10 Min. der Äther abgedampft; es hinterbleibt ein farbloses Öl, das durch Anreiben mit Methanol (bzw. Aceton, Dioxan, Petroläther, Benzol) nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Das Öl wird in 2—3 ccm Methanol gelöst, nach Zusatz einer Spur Tierkohle aufgekocht und filtriert. Das auf etwa 2 ccm eingedampfte Filtrat wird dann mit einigen Tropfen Wasser versetzt, so daß noch keine bleibende Trübung entsteht; nach zweitägigem Stehenlassen scheidet sich der *Methylester* in einzelnen großen farblosen Kristallen ab. Schmp. 82° (Sintern ab 77°). Durch allmähliches Versetzen der Mutterlauge mit Wasser kann der größte Teil des Esters zur Kristallisation gebracht werden; Ausb. 28 mg.

