

der Mutterlauge durch Auflösen der freien Säuren in Aceton gewonnen werden. Eine weitere Trennungsmöglichkeit beruht auf der Tatsache, dass VIa im Gegensatz zu Va in überschüssigem methanolischem Bleidiacetat löslich ist. Die erhaltenen schwer löslichen Bleisalze (siehe früher) werden einige Stunden mit überschüssigem methanolischen Bleiacetat behandelt. Nach Abfiltrieren werden Rückstand und Filtrat getrennt mit Schwefelwasserstoff behandelt. Die erhaltenen 2 Säurefraktionen werden in Aceton gelöst, wobei aus der ersteren (Rückstand) Va auskristallisiert, während aus der letzteren (Filtrat) VIa erhalten wird. Die nach diesem Verfahren erzielten Ausbeuten an Va und VIa sind jedoch geringer.

Dimethylester-acetat Vb: 900 mg Δ^5 -3 β -Oxy-ätiobiliensäure (Va) wurden in 10 cm³ absolutem Methylalkohol gelöst und bei -10° mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Nach Eindampfen der Reaktionslösung lösten wir den Rückstand in 10 cm³ Pyridin und 7,5 cm³ Acetanhydrid. Die Lösung blieb 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde sie im Vakuum eingedampft und mit Äther und Wasser versetzt. Die mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschene ätherische Lösung hinterliess beim Eindampfen einen krystallinen Rückstand, welcher aus Methanol in langen Nadeln krystallisierte. Smp. $150-151^\circ$ ¹⁾.

$C_{23}H_{34}O_6$ Ber. C 67,95 H 8,43%
Gef. „ 67,75 „ 8,26%

$[\alpha]_D^{27} = -88^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,734$ in Chloroform)

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

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

41. Über Steroide.

75. Mitteilung²⁾.

Hexahydro-phenanthren-dicarbonsäuren. Über oestrogene Carbonsäuren XXII³⁾

von J. Heer und K. Miescher.

(20. XII. 47.)

Vorangehende Arbeiten über die Totalsynthese von Doisyol-säuren⁴⁾⁵⁾ führten zu dem unerwarteten Ergebnis, dass insbesondere in den Reihen der Mono- und der Bisdehydrosäuren, mit einer oder zwei Doppelbindungen im Ring B, oestrogene Wirksamkeit nur dann auftritt, wenn sich Äthyl- und Carboxylgruppe in der für oestrogene Hormone „unnatürlichen“ cis-Stellung befinden. Die Konfiguration

¹⁾ S. Kuwada, J. Pharm. Soc. Japan **56**, 14 (1936), C. **1936** I, 4737; A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, Helv. **24**, 354 E (1941).

²⁾ 74. Mitt., siehe P. Wieland und K. Miescher, Helv. **31**, 211 (1948).

³⁾ XXI, siehe G. Anner und K. Miescher, Helv. **30**, 1422 (1947).

⁴⁾ G. Anner und K. Miescher, Helv. **29**, 1889 (1946); **30**, 1422 (1947).

⁵⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **29**, 1895 (1946); **30**, 550 (1947).

dieser vicinalen Substituenten wurde allerdings nicht direkt festgelegt, sondern aus teilweise recht energischen Umwandlungen abgeleitet. Dies rief nach einer weiteren Prüfung auf einem unabhängigen Wege.

Besonders geeignet für die Herstellung von Verbindungen mit cis-ständigen Substituenten ist die Diensynthese nach *Diels-Alder*. Erste Ergebnisse teilten wir bereits an anderem Orte mit¹⁾, wo auch auf frühere Versuche von *Dane*²⁾ und von *Breitner*³⁾ hingewiesen wurde. Von früheren Arbeiten ist auch diejenige von *Goldberg* und *Müller*⁴⁾ zu erwähnen. Hier sei nun zunächst eingehender über unsere Versuche berichtet, die zu den als Ausgangsmaterial für die späteren Umsetzungen benötigten Hexahydro-phenanthren-dicarbonsäuren führten.

Ausgegangen wurde vom 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalin (I), welches wir nach einer von uns modifizierten Methode von *Bockemüller*⁵⁾ aus 6-Methoxy-tetralon-(1) in guter Ausbeute darstellten. Durch Anlagerung von Citraconsäure-anhydrid (II) an I entstand ein Gemisch von Anhydriden, das mittels Natronlauge zu einem solchen freier Carbonsäuren hydrolysiert wurde. Aus diesem liess sich eine in Äther schwerlösliche Dicarbonsäure $C_{18}H_{20}O_5$ gewinnen, die bei 216° unter Abspaltung von Wasser schmolz und dabei ein Anhydrid vom Smp. 124—125° zurücklieferte.

Die Mutterlaugen der genannten Säure wurden mit Diazomethan verestert und lieferten aus Methanol den Dimethylester (Smp. 106—107°) einer zweiten, mit obiger Säure isomeren Dicarbonsäure. Mittels starker Kalilauge gewannen wir sie in freier Form. Sie schmolz bei 178—180° und ergab dabei ein Anhydrid vom Smp. 141—142°. Die isomeren Säuren stellen offensichtlich die je nach Anlagerung des Citraconsäure-anhydrids (II) an das Dien I entstandenen 1-Methyl- bzw. 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäuren (IV bzw. X) dar.

Zur Konstitutionsabklärung wurden die beiden Säuren einzeln energisch mit Palladium-Tierkohle dehydriert. Dabei erhielten wir aus der in Äther schwerlöslichen Säure vom Smp. 216° in guter Ausbeute 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren (V) vom Smp. 132—133°. Es erwies sich als identisch mit einer vergleichsweise aus 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren-2-carbonsäure⁶⁾ durch Dehydrierung hergestellten Verbindung. Damit ist bewiesen, dass der hochschmelzenden Säure Formel IV einer 1-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure zukommt. Ihr Anhydrid ist demgemäss als III zu schreiben.

¹⁾ *J. Heer* und *K. Miescher*, Exper. **3**, 322 (1947).

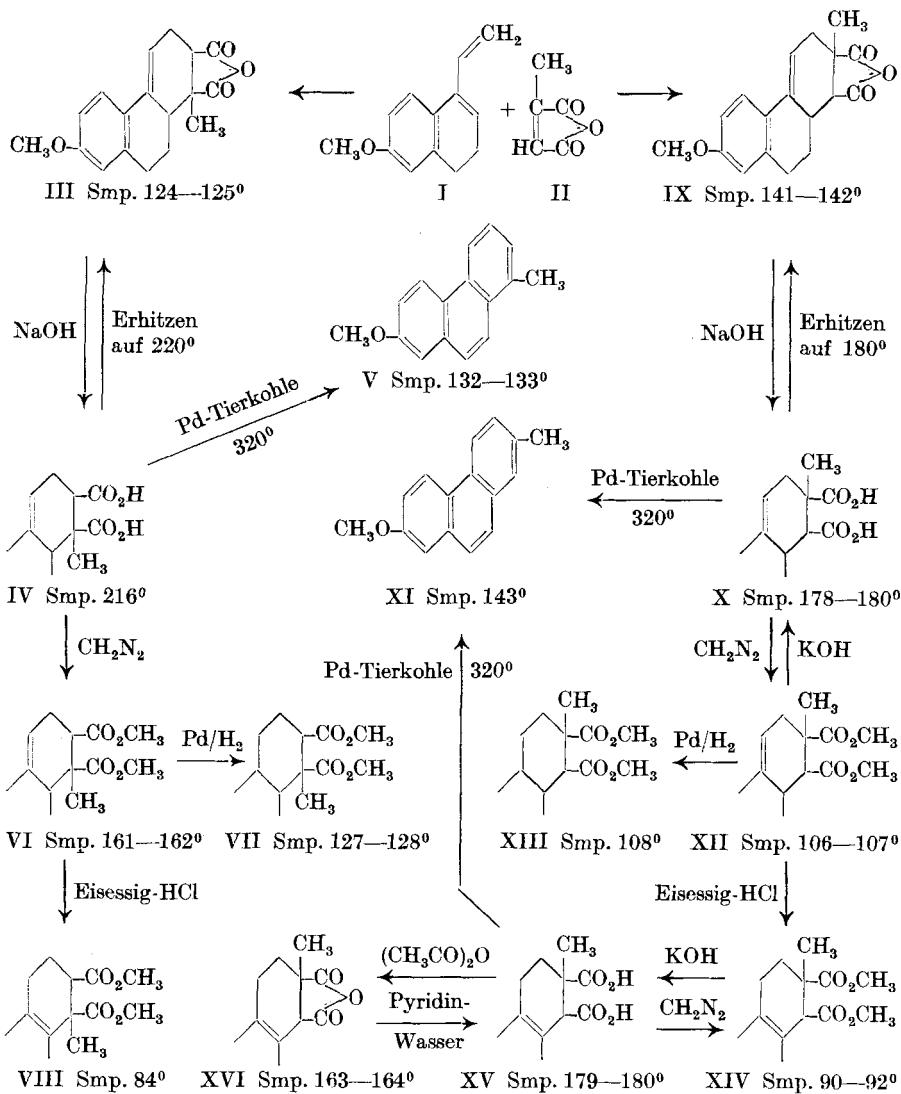
²⁾ *E. Dane* und Mitarb., A. **532**, 29, 39 (1937) und spätere Arbeiten.

³⁾ *St. Breitner*, Medizin und Chemie **4**, 317 (1942); Report Nr. 248, p. 20, Office of the Publication Board, Washington.

⁴⁾ *M. W. Goldberg* und *P. Müller*, Helv. **23**, 831 (1940).

⁵⁾ *W. Bockemüller*, Z. Angew. Ch. **51**, 188 (1938).

⁶⁾ *G. Anner* und *K. Miescher*, Helv. **29**, 586 (1946).



Aus der niedriger schmelzenden Säure entstand bei analoger Dehydrierung das 2-Methyl-7-methoxy-phenanthren (XI) vom Smp. 143°, welches sich als identisch erwies mit dem Dehydrierungsprodukt der 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure¹⁾. Also liegt in der Dicarbonsäure vom Smp. 178—180° die 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydrophenanthren-1,2-dicarbonsäure (X) vor, deren Anhydrid Formel IX und deren Dimethylester Formel XII zukommt.

¹⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **28**, 1506 (1945).

Auch aus Säure IV liess sich mit ätherischer Diazomethanlösung der kryst. Dimethylester VI (vom Smp. 161—162°) gewinnen. Letzterer konnte mit Wasserstoff und mit Palladium-Tierkohle-Katalysator zum 1-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (VII) hydriert werden. Ester VI wandelte sich anderseits, unter Einwirkung von 10-proz. Chlorwasserstoff in Eisessig, in einen niedriger schmelzenden, isomeren Ester um, dem wohl die Formel VIII mit ditertiärer Doppelbindung zukommt.

In analoger Weise liess sich der Dimethylester XII der 2-Methyl-dicarbonsäure X in Eisessig leicht hydrieren und lieferte dabei fast ausschliesslich den 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (XIII). Behandelte man aber den Ester XII mit Chlorwasserstoff in Eisessig, so war auch hier eine Isomerisierung zu beobachten, offenbar unter Verschiebung der alicyclischen Doppelbindung¹⁾ in die ditertiäre Stellung. Der entstandene 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (XIV) vom Smp. 90—92° liess sich nämlich nicht mehr hydrieren. Durch energische alkalische Verseifung ging er in die freie Dicarbonsäure XV über, die ihrerseits mit Diazomethan in den Ester XIV zurückverwandelt wurde. Schmolz man die Dicarbonsäure XV oder kochte sie mit Acetanhydrid, so erhielt man ihr gut krystallisierendes Anhydrid XVI. Letzteres lieferte durch Stehen in wässrigem Pyridin schon bei Zimmertemperatur die Ausgangssäure XV zurück.

Um endlich die Möglichkeit auszuschliessen, dass unter der Einwirkung von Eisessig-Salzsäure auf XII neben der Wanderung der Doppelbindung eine solche der Methylgruppe eingetreten ist, unterwarfen wir auch die 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure (XV) der energischen Dehydrierung mit Palladium-Tierkohle. Auch in diesem Falle wurde aber das 2-Methyl-7-methoxy-phenanthren (XI) vom Smp. 143° erhalten.

In Übereinstimmung mit den für unsere Hexahydro-phenanthren-dicarbonsäure-dimethylester XII—XIV angegebenen Strukturformeln stehen auch ihre Ultraviolett-Spektren²⁾. Das Spektrum des Octahydro-Esters XIII (Fig. 1, Kurve A) besitzt Maxima bei 277 bzw. 286 $m\mu$ mit Extinktionen um 2510, und gleicht damit weitgehend demjenigen des Marrianolsäure-dimethylesters³⁾, für welchen die entsprechenden Werte 282 $m\mu$ und 2150 lauten.

¹⁾ H. Hirschmann und O. Wintersteiner, J. biol. Chem. **126**, 737 (1938), beobachteten eine ähnliche Verschiebung der Doppelbindung, wenn sie Equilin in Eisessig-Salzsäure erhitzten, wobei es zum Iso-equilin A umgelagert wurde.

²⁾ Die Spektren wurden in freundlicher Weise von Hrn. Prof. Almasy, Zürich, aufgenommen.

³⁾ J. Heer und K. Miescher, Helv. **28**, 156 (1945).

Das U.V.-Spektrum des 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylesters (XII, Kurve B) weist ein Maximum bei $264\text{ m}\mu$ mit der Extinktion 20900 auf. Die hohe Intensität dieser Bande ist wohl bedingt durch das Vorhandensein einer Doppelbindung in Konjugation zum Benzolkern. Schliesslich besitzt das U.V.-Spektrum des 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylesters (XIV; Kurve C) eine Bande bei $\lambda_{\text{max}} = 275\text{ m}\mu$ mit der Extinktion $\varepsilon = 18500$.

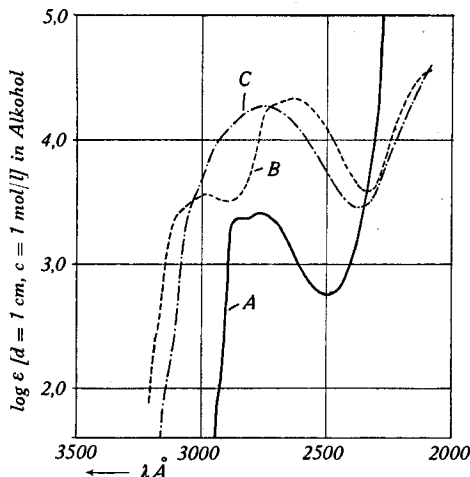


Fig. 1.

- A: 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (XIII).
 B: 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (XII).
 C: 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (XIV).

Offenbar bewirkt die Isomerisierung der konjugierten Doppelbindung in die ditertiäre Lage eine nur geringe Verschiebung des Maximums gegen den langwelligen Teil des Spektrums und eine mässige Verminderung der Extinktion. Zum Vergleich diene das Spektrum des Iso-equilins A, in welchem ebenfalls eine ditertiäre Doppelbindung in Konjugation zum Benzolkern steht. Hier lauten die entsprechenden Konstanten $\lambda_{\text{max}} = 272\text{ m}\mu$ und $\varepsilon = 17000^1$).

Zum Schluss möchten wir auf die Arbeit von St. Breitner²⁾ zurückkommen und ihre Resultate auf Grund unserer Befunde kurz diskutieren. Bekanntlich hat schon dieser deutsche Forscher Citraconsäure-anhydrid an 1-Vinyl-7-methoxy-3,4-dihydro-naphtalin an-

¹⁾ H. Hirschmann und O. Wintersteiner, J. biol. Chem. **126**, 737 (1938).

²⁾ Vgl. Fussnote ³⁾, Seite 220.

gelagert. Er erhielt dabei u. a. ein Anhydrid vom Smp. 164° , eine Dicarbonsäure vom Smp. 210° , die beim Schmelzen decarboxyliert haben soll, deren Dimethylester vom Smp. 159° und einen hydrierten Dimethylester vom Smp. 125° . *Breitner* weist diesen Verbindungen — zwar unter Vorbehalt — die Formeln IX, X, XII und XIII zu. Nach unseren Ergebnissen, die durch Analysen und Dehydrierungsreaktionen belegt sind, kann es sich aber bei den drei letzten Verbindungen nur um die von uns dargestellten, auch vom Autor bereits in Betracht gezogenen Struktur-isomeren der Formeln IV, VI und VII gehandelt haben, welche die anguläre Methylgruppe an C_1 tragen.

Breitner hat dann, durch Anbau eines 5er-Rings an seine tricyclischen Derivate, ein bei 140° unscharf schmelzendes Ringketon erhalten, dessen oestrogene Wirksamkeit bei einem Schwellenwert von 1γ an der kastrierten Ratte derjenigen des Oestrone sehr nahe gekommen sein soll. Dass aber in diesem Endprodukt, welches um 117° tiefer schmilzt als Oestron, natürliches (+)Oestron oder eines seiner Stereoisomeren vorgelegen hat, wie neuerdings im Gegensatz zu *Breitner* selbst in der Literatur angenommen wird¹⁾, kann auf Grund unserer obigen Befunde mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Offensichtlich handelt es sich bei *Breitner's* Endprodukt um ein Gemisch insbesondere strukturell, aber auch sterisch von Oestron verschiedener Racemate.

Experimenteller Teil²⁾.

Anlagerung von Citraconsäure-anhydrid (II) an 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydro-naphtalin (I).

Man vermischte 26,14 g eines rohen etwa 50-proz. 1-Vinyl-6-methoxy-3,4-dihydro-naphtalins mit 20 cm³ Citraconsäure-anhydrid und liess das Gemisch über Nacht im Eisschrank stehen. Dann erwärmte man die viscose Flüssigkeit kurz im Wasserbad, löste sie in 100 cm³ Methanol und versetzte die Lösung mit verdünnter Natronlauge bis zur bleibenden alkalischen Reaktion. Wir gaben hernach 500 cm³ Wasser zu, nahmen das ausfallende neutrale Öl in Äther auf und trennten die klare, gelb bis braun gefärbte wässrig-alkalische Lösung ab. Letztere versetzten wir mit überschüssiger Salzsäure und schüttelten das ausfallende Gemisch von Öl und Krystallen mit Äther aus. Nach kurzer Zeit setzte sich ein schwerlösliches Krystallinat in der Ätherlösung ab, welches abgenutscht wurde. Hierauf engten wir das Filtrat auf 30 cm³ ein und liessen die Lösung über Nacht im Eisschrank stehen, wobei sich eine weitere Krystall-Menge abschied. Diese wurde mit dem ersten Krystallinat vereinigt (insgesamt 9,2 g) und aus Aceton umkrystallisiert. Die kurzen Nadeln schmolzen bei 216° unter Zersetzung. Sie stellten die 1-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure (IV) dar.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{18}H_{20}O_5$ | Ber. C 68,34 | H 6,37% |
| | Gef. „ 68,50 | „ 6,50% |

Das ätherische Filtrat wurde mit überschüssigem Diazomethan versetzt und eingedampft. Wir lösten den gelb gefärbten öligen Rückstand in 30 cm³ Methanol, wobei nach

¹⁾ Vgl. z. B. C. W. Shoppee, Nature **160**, 65 (1947).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

kurzer Zeit 14 g des Methylesters der 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,9,10,11-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbonsäure (XII) in platten Nadeln vom Smp. 106—107° ausfielen.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{24}O_5$ | Ber. C 69,75 | H 7,02% |
| | Gef. „ 69,66 | „ 6,76% |

1-Methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthren-1, 2-dicarbonsäure-anhydrid (III).

200 mg der Dicarbonsäure IV wurden über offener Flamme geschmolzen. Nach dem Abklingen der Wasserabspaltung destillierte man das harzige Reaktionsprodukt im Hochvakuum aus einem Bad von 160° und krystallisierte dann das leicht gefärbte Destillat aus Äther um. Die farblosen Krystalle des Anhydrids III schmolzen bei 124—125° (Sintern ab 122°).

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{18}H_{18}O_4$ | Ber. C 72,46 | H 6,08% |
| | Gef. „ 72,47 | „ 6,18% |

Dehydrierung der Dicarbonsäure IV zum 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren (V).

Man erhitzte 400 mg der Säure IV in 12 cm³ Aceton in Gegenwart von 400 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle 10 Stunden im Bombenrohr auf 320°. Hernach filtrierten wir vom Katalysator ab und dampften das gelblich gefärbte Filtrat ein. Der krystallisierende Rückstand (210 mg) wurde in einem Gemisch von 1,5 cm³ Benzol und 8,5 cm³ Petroläther gelöst und durch eine Säule von 2 g Aluminiumoxyd filtriert. Schliesslich dampften wir das klare Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und lösten den farblosen Rückstand aus Methanol um. Das 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren (V) krystallisierte in kleinen, glänzenden Blättchen vom Smp. 132—133°.

| | | |
|-----------------|--------------|---------|
| $C_{16}H_{14}O$ | Ber. C 86,45 | H 6,35% |
| | Gef. „ 86,38 | „ 6,42% |

Zum Vergleich dehydrierten wir in ganz analoger Weise 200 mg 1-Methyl-7-methoxy-3,4-dihydrophenanthren-2-carbonsäure mittels 200 mg Palladium-Tierkohle in 6 cm³ Aceton. Die Aufarbeitung wie oben ergab farblose Blättchen vom Smp. 132—133°, die mit dem dort erhaltenen 1-Methyl-7-methoxy-phenanthren keine Schmelzpunktniedrigung zeigten.

| | | |
|-----------------|--------------|---------|
| $C_{16}H_{14}O$ | Ber. C 86,45 | H 6,35% |
| | Gef. „ 87,02 | „ 6,99% |

1-Methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthren-1, 2-dicarbonsäure-dimethylester (VI).

200 mg Dicarbonsäure IV wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung und etwas Aceton versetzt. Nachdem sich die Krystalle vollständig gelöst hatten, dampfte man ein und krystallisierte den Dimethylester VI aus Aceton-Methanol um. Er krystallisierte in dicken Stäben vom Smp. 161—162°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{24}O_5$ | Ber. C 69,75 | H 7,02% |
| | Gef. „ 69,72 | „ 7,10% |

1-Methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12-octahydro-phenanthren-1, 2-dicarbonsäure-dimethylester (VII).

Wir schüttelten eine Lösung des Esters VI in 10 cm³ Eisessig unter Wasserstoff in Gegenwart von 10-proz. Palladium-Tierkohle. Schon bei Zimmertemperatur wurde innert 3 Stunden etwas mehr als 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Wir filtrierten vom Katalysator ab und dampften das farblose Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der rohe,

krystallisierte Rückstand wurde aus Methanol umgelöst und so der Ester VII in schönen Nadeln vom Smp. 127—128° erhalten.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{26}O_5$ | Ber. C 69,34 | H 7,57% |
| | Gef. „ 69,37 | „ 7,69% |

1-Methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4, 9, 10-hexahydro-phenanthren-1, 2-dicarbon-säure-dimethylester (VIII).

Wir lösten 200 mg Dimethylester VI durch kurzes Erwärmen in 5 cm³ 10-proz. Essig-Salzsäure, liessen das leicht gefärbte Gemisch 10 Minuten stehen und gossen es dann in Wasser. Das ausfallende Öl wurde in Äther aufgenommen, neutral gewaschen und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels aus Methanol umkrystallisiert. Die farblosen Blättchen des Esters VIII mit ditertiärer Doppelbindung schmolzen bei 84°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{24}O_5$ | Ber. C 69,75 | H 7,02% |
| | Gef. „ 69,58 | „ 7,11% |

2-Methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthren-1, 2-dicarbonsäure (X).

2 g Dimethylester XII wurden in einer Mischung von 6 g Kaliumhydroxyd, 6 cm³ Wasser und 4 cm³ Äthanol in offenem Kölbchen im Bad von 140° 2 Stunden erhitzt. Schon nach kurzer Zeit fiel ein schwerlösliches Kaliumsalz aus. Das verdampfende Wasser wurde von Zeit zu Zeit ersetzt. Schliesslich gossen wir die Reaktionsmischung in Wasser, säuerten an und nahmen die flockig ausfallende Carbonsäure in Äther auf. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen destillierte man den Äther ab und krystallisierte den Rückstand aus Aceton-Essigester um. Die derben Krystalle der Dicarbonsäure X schmolzen unter Zersetzung bei 178—180°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{18}H_{20}O_5$ | Ber. C 68,34 | H 6,37% |
| | Gef. „ 68,55 | „ 6,48% |

Dimethylester: 100 mg Säure X liess man zur Rückveresterung in überschüssigem, ätherischem Diazomethan stehen und krystallisierte nach dem Eindampfen den Rückstand aus Methanol um. Die platten Nadeln schmolzen bei 106—107° und gaben mit dem oben direkt erhaltenen Dimethylester der 2-Methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthren-1, 2-dicarbonsäure (XII) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

2-Methyl-7-methoxy-1, 2, 3, 9, 10, 11-hexahydro-phenanthren-1, 2-dicarbon-säure-anhydrid (IX).

Man schmolz 500 mg der Dicarbonsäure X in einem Bad von 200°. Nach Beendigung der Abspaltung von Wasser krystallisierten wir das harzige Rohprodukt aus Essigester-Petroläther um. Das in schönen Nadeln vom Smp. 141—142° anfallende Anhydrid IX wurde zur Analyse 6 Stunden bei 120° getrocknet.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{18}H_{18}O_4$ | Ber. C 72,46 | H 6,08% |
| | Gef. „ 72,63 | „ 6,15% |

Ddehydrierung der Dicarbonsäure X zum 2-Methyl-7-methoxy-phenanthren (XI).

Man erhitzte 500 mg Dicarbonsäure X 12 Stunden in 5 cm³ Aceton in Gegenwart von 500 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle auf 320° und gewann neben wenig sauren Anteilen 300 mg eines neutralen, krystallisierten Rohproduktes. Nach chromatographischer Reinigung und Umlösen aus Methanol schmolzen die platten Nadelchen des 2-Methyl-7-methoxy-phenanthrens (XI) bei 143°.

| | | |
|-----------------|--------------|---------|
| $C_{16}H_{14}O$ | Ber. C 86,45 | H 6,35% |
| | Gef. „ 86,30 | „ 6,34% |

Zum Vergleich dehydrierten wir in analoger Weise 400 mg 2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren-2-carbonsäure in 8 cm³ Aceton in Gegenwart von 400 mg Palladium-Tierkohle. Wir arbeiteten die Reaktionslösung in der oben beschriebenen Weise auf und gewannen in guter Ausbeute platte Nadelchen vom Smp. 143°, die den Schmelzpunkt des oben beschriebenen 2-Methyl-7-methoxy-phenanthrens (XI) nicht erniedrigten.

| | | |
|-----------------|--------------|---------|
| $C_{16}H_{14}O$ | Ber. C 86,45 | H 6,35% |
| | Gef. „ 86,56 | „ 6,11% |

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10,11,12-octahydro-phenanthren-1,2-dicarbon-säure-dimethylester (XIII).

3,4 g des Esters XII wurden in 30 cm³ Eisessig in Gegenwart von 300 mg Pd-Tierkohle bei 50° unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 12 Stunden war genau 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Wir filtrierten vom Katalysator ab, gossen das Filtrat in Wasser und nahmen das anfallende Öl in Äther auf. Nach dem Neutralwaschen der Ätherlösung dampfte man sie ein und krystallisierte den Rückstand aus Methanol um. Man erhielt so den Ester XIII in Form von Nadeln vom Smp. 108°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{26}O_5$ | Ber. C 69,34 | H 7,57% |
| | Gef. „ 69,13 | „ 7,54% |

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbon-säure-dimethylester (XIV).

10 g Dimethylester XII wurden unter Umschütteln in 20 cm³ 10-proz. Eisessig-Salzsäure gelöst und ¼ Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Man goss die leicht gefärbte, klare Lösung in Wasser, nahm das ausfallende ölige Reaktionsprodukt in Äther auf, wusch die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser und dampfte sie ein. Hierauf lösten wir den Rückstand in 15 cm³ Methanol und liessen die Lösung über Nacht im Eisschrank stehen. Dabei schieden sich 8—9 g Ester XIV vom Smp. 90—92° aus.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{24}O_5$ | Ber. C 69,75 | H 7,02% |
| | Gef. „ 69,53 | „ 6,86% |

Versuch zur Hydrierung des Esters XIV.

500 mg Dimethylester XIV vom Smp. 90—92° wurden in 10 cm³ Eisessig in Gegenwart von 100 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle unter Wasserstoff geschüttelt. Weder bei Zimmertemperatur noch beim Erhitzen auf 70° wurde Wasserstoff aufgenommen, und man gewann nach dem Abfiltrieren im Vakuum den Ausgangsester vom Smp. 90—92° wieder zurück.

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbon-säure (XV).

3 g Dimethylester XIV wurden mit einer Lösung von 9 g Kaliumhydroxyd in 9 cm³ Wasser und 5 cm³ Äthanol 2 Stunden im Bad von 140° erhitzt. Man verdünnte hernach die Reaktionslösung mit Wasser und fällte die freie Dicarbonsäure mit verdünnter Salzsäure aus. Aus Aceton-Essigester schmolzen die derben Krystalle der Dicarbonsäure XV bei 179—180° (Zersetzung; Sintern ab 170°). Der Smp. betrug 182—183°, wenn man die Bestimmung desselben in einem auf 170° vorgewärmten Bad begann. Zur Analyse trocknete man 2 Stunden im Hochvakuum bei 120°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{18}H_{20}O_5$ | Ber. C 68,34 | H 6,37% |
| | Gef. „ 68,48 | „ 6,26% |

Veresterung der Säure XV mittels Diazomethan führte wieder quantitativ zum Dimethylester XIV vom Smp. 90—92° zurück.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{24}O_5$ | Ber. C 69,75 | H 7,02% |
| | Gef. „ 69,60 | „ 7,10% |

2-Methyl-7-methoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydro-phenanthren-1,2-dicarbon-säure-anhydrid (XVI).

1,5 g Dicarbonsäure XV wurden bis zur völligen Lösung in 10 cm³ Acetanhydrid erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Acetanhydrids im Vakuum blieben 1,4 g Krystalle vom Smp. 158—160° zurück. Umlösen aus Benzol-Petroläther oder aus Essigester erhöhte den Schmelzpunkt des Anhydrids XVI auf 163—164°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{18}H_{18}O_4$ | Ber. C 72,46 | H 6,08% |
| | Gef. „ 72,68 | „ 6,29% |

Man erhielt das gleiche Anhydrid, wenn man die Dicarbonsäure XV bis zum Aufhören der Wasserabspaltung über offener Flamme oder im Bad von 200° erhitze und das harzige Rohprodukt aus Essigester umlöst.

Aufspaltung des Anhydrids XVI zur Dicarbonsäure XV.

Wir lösten 2,01 g Anhydrid XVI in 30 cm³ Pyridin, versetzten vorsichtig mit 12 cm³ Wasser und liessen die klare Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann gossen wir sie in eiskaltes Wasser, nahmen die ausfallende Carbonsäure in Äther auf, entfernten das Pyridin mit verdünnter Salzsäure und dampften die Ätherlösung zur Trockne ein. Der krystallisierte Rückstand schmolz bei 166—170° unter Zersetzung. Wir lösten die Krystalle in 5 cm³ Essigester und versetzten die Lösung mit 10 cm³ Petroläther. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank krystallisierten 2,11 g Dicarbonsäure vom Smp. 172 bis 174° aus. In der Mischprobe mit der früher, durch Verseifung des Dimethylesters erhaltenen Dicarbonsäure XV vom Smp. 179—180° ergab sich keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{18}H_{20}O_5$ | Ber. C 68,34 | H 6,37% |
| | Gef. „ 68,66 | „ 6,38% |

200 mg dieser Säure XV wurden mittels Diazomethan verestert. Das ölige Reaktionsprodukt krystallisierte beim Anfeuchten mit Methanol völlig durch und schmolz bei 90—92°.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{20}H_{24}O_5$ | Ber. C 69,75 | H 7,02% |
| | Gef. „ 69,53 | „ 7,00% |

Dehydrierung der Dicarbonsäure XV zum 2-Methyl-7-methoxy-phenanthren (XI).

Wir erhitzen 900 mg Dicarbonsäure XV in 10 cm³ Aceton in Gegenwart von 900 mg 10-proz. Palladium-Tierkohle 9 Stunden auf 310—320° im Bombenrohr. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung gewannen wir 300 mg neutrales Dehydrierungsprodukt, welches aus Methanol umgelöst in platten Nadeln vom Smp. 143° krystallisierte. Sie stellten das 2-Methyl-7-methoxy-phenanthren (XI) dar und ergaben mit dem aus der Säure X erhaltenen Dehydrierungsprodukt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

| | | |
|-----------------|--------------|---------|
| $C_{16}H_{14}O$ | Ber. C 86,45 | H 6,35% |
| | Gef. „ 86,34 | „ 6,31% |

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

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