

## 176. Über Steroide.

80. Mitteilung<sup>1)</sup>.Einige Umwandlungsprodukte der Marrianolsäuren. Über oestrogene Carbonsäuren XXV<sup>2)</sup>

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(21. VI. 48.)

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir Derivate verschiedener Marrianolsäuren, die wir im Laufe unserer Untersuchungen über den Abbau ihrer in 1-Stellung stehenden Essigsäure-Seitenkette erhielten. Obwohl diese Untersuchungen nicht zu ihrem eigentlichen Ziel, der Konfigurationsaufklärung des Equilenins (VIII) an den Kohlenstoffatomen 13 und 14, also an den Verknüpfungsstellen der Ringe C und D führten, und diese inzwischen auf anderen Wegen erfolgte<sup>3)</sup>, seien nachstehend die dargestellten Verbindungen und die gesammelten Erfahrungen zusammengefasst.

Als wir diese Arbeit in Angriff nahmen, war die Konfiguration des Oestrons (I) an den beiden genannten Kohlenstoffatomen durch dessen Herstellung aus Androstanolon (*H. H. Inhoffen*<sup>4)</sup> und seine Mitarbeiter) als trans-ständig weitgehend sichergestellt. Hingegen konnten aus Ergebnissen in den Reihen der Doisynol- und Marrianolsäuren Zweifel über diejenige des Equilenins (VIII) entstehen<sup>5)</sup>, sodass eine Nachprüfung der Verhältnisse bei diesem Oestrogen erwünscht erschien. Die aus Equilenin durch Oxydation mit Kalium-hypoiodit erhältliche (+)-β-Bisdehydro-marrianolsäure bzw. ihr 7-Methyläther (IX) schien das zweckmässigste Ausgangsmaterial hiefür zu sein. Gelänge es, ihre Essigsäure-Seitenkette um ein Kohlenstoffatom zu verkürzen, so sollte man aus der Tendenz der erhaltenen 1,2-Dicarbonsäure ein Anhydrid zu bilden, und gegebenenfalls aus dem Verhalten eines solchen Anhydrids beim Schmelzpunkt, auf die Konfiguration des Equilenins schliessen können. Solche Umsetzungen z. B. hatten bekanntlich *Perkin*<sup>6)</sup> erlaubt, die Isomerie der Hexahydrophthalsäuren aufzuklären, und *H. Wieland* und *E. Dane*<sup>7)</sup> instand

<sup>1)</sup> 79. Mitt., siehe *Helv.* **31**, 1289 (1948).<sup>2)</sup> XXIV, siehe *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **31**, 405 (1948).<sup>3)</sup> *J. Heer* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 1902 (1946).<sup>4)</sup> *H. H. Inhoffen*, *G. Zühlstorff* und *Huang-Minlon*, *B.* **73**, 451 (1940); *H. H. Inhoffen* und *G. Zühlstorff*, *B.* **74**, 1911 (1941).<sup>5)</sup> *J. Heer*, *J. R. Billeter* und *K. Miescher*, *Helv.* **28**, 991 (1945); siehe auch *C. W. Shoppee*, *Nature* **160**, 64 (1947); *W. Klyne*, *Nature* **161**, 434 (1948).<sup>6)</sup> *W. H. Perkin*, *Soc.* **65**, 572 (1894).<sup>7)</sup> *H. Wieland* und *E. Dane*, *Z. physiol. Ch.* **216**, 91 (1933).

gesetzt, die Konfiguration der 12-Keto-cholansäure an den Ringverknüpfungsstellen C/D festzulegen. Weiter sollte das Verhalten von ebenfalls um ein Kohlenstoffatom ärmeren Derivaten der (+) $\beta$ -Bisdehydro-marianolsäure, die in 1'-Stellung eine zum Ringschluss mit der Carboxylgruppe-(2) befähigte Funktion, z. B. eine Aminogruppe aufweisen, zu den gleichen Schlüssen führen.

Um uns auf Modellreaktionen und Vergleichsmöglichkeiten stützen zu können, haben wir auch andere Säuren analoger Konstitution, die rac.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Bisdehydro-marianolsäuren<sup>1)</sup>, die (+) $\beta$ -Marrianolsäure<sup>2)</sup> und die  $\Delta^{5,3}\beta$ -Oxy-ätiobiliensäure<sup>3)</sup> (XXXII), für gewisse Versuche in unsere Untersuchungen einbezogen.

Dass sich aus der Bildung von Derivaten mit einem 6-Ring keine Schlüsse auf die Konfiguration ziehen lassen, zeigen mehrere nachstehend beschriebene Abkömmlinge dieser Säuren.

#### Abbauversuche nach *Barbier-Locquin*.

Wir versuchten zuerst, die in 1-Stellung stehende Essigsäure-Seitenkette der aus Oestron (I) erhältlichen 7-Methyl-marianolsäure (II) nach *Barbier-Locquin* abzubauen. Dazu setzten wir den Dimethylester III mit Phenylmagnesiumbromid um und erhielten, wohl über den intermediär entstehenden Diphenyl-oxy-ester IV, direkt das 2'-Oxy-2'-diphenyl-7-methyl-doisynolsäure-lacton (V). Durch Kalischmelze ging es in ein wasserlösliches Salz über, aus welchem durch Ansäuern der Ausgangsstoff zurückgebildet wurde, womit seine lactonartige Konstitution bewiesen ist. Oxydation mit Chromsäure führte V unter Dehydrierung in das Lacton der  $\Delta^{1,1'-2'}$ , 2'-Diphenyl-2'-oxy-7-methyl-doisynolsäure (VI) über, das durch Schmelzen mit Ätzkali ebenfalls ein wasserlösliches Salz ergab, aus welchem durch Säure das Lacton VI zurückgewonnen wurde.

Durch die Bildung von V erschien der Weg zum Abbau nach *Barbier-Locquin* verriegelt zu sein. Überraschenderweise konnten wir aber den Lactonring mit Diazomethan in Äther aufspalten, wobei in guter Ausbeute der  $\Delta^{1,2'-2',2'-Diphenyl-7-methyl-doisynolsäure-methylester$  (VII) erhalten wurde. Versuche, mittels Kalischmelze die freie Säure zu erhalten, ergaben durch Wasseranlagerung an die Doppelbindung nach Ansäuren das Lacton V zurück.

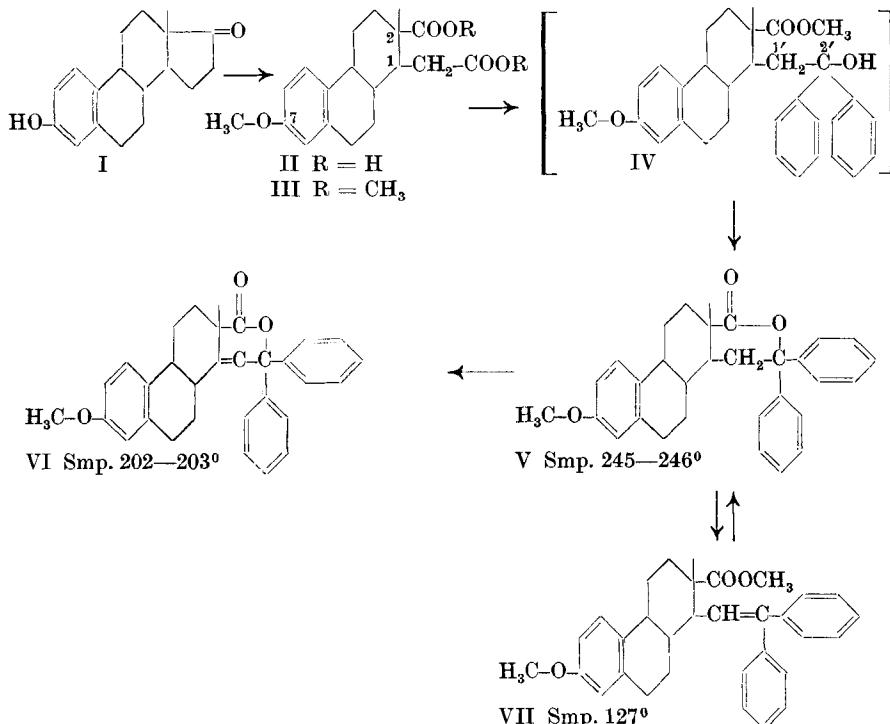
Über ähnliche Ringaufspaltungen mit Diazomethan ist unseres Wissens nichts bekannt. Wohl wurden gewisse Lactone wie das Valerolacton oder das Cumarin durch Diazomethan in methanolischer

<sup>1)</sup> W. E. Bachmann, W. Cole und A. L. Wilds, Am. Soc. **62**, 826 (1940).

<sup>2)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. **28**, 156 (1945).

<sup>3)</sup> S. Kuwada, J. Pharm. Soc. Jap. **56**, 14 (1936); S. Kuwada und M. Miyasaka, J. Pharm. Soc. Jap. **56**, 110 (1936); A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und T. A. Weiss, B. **72**, 422 (1939); A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, Helv. **24**, 354 E (1941).

Lösung in die Methylester von Oxy- bzw. Methoxysäuren übergeführt<sup>1)</sup> oder lassen sich Azlactone<sup>2)</sup> unter den gleichen Bedingungen aufspalten. Im vorliegenden Fall sowie bei dem ähnlich gebauten Lacton XXV gelangte man aber direkt zu  $\gamma, \delta$ -ungesättigten Carbonsäure-methylestern.



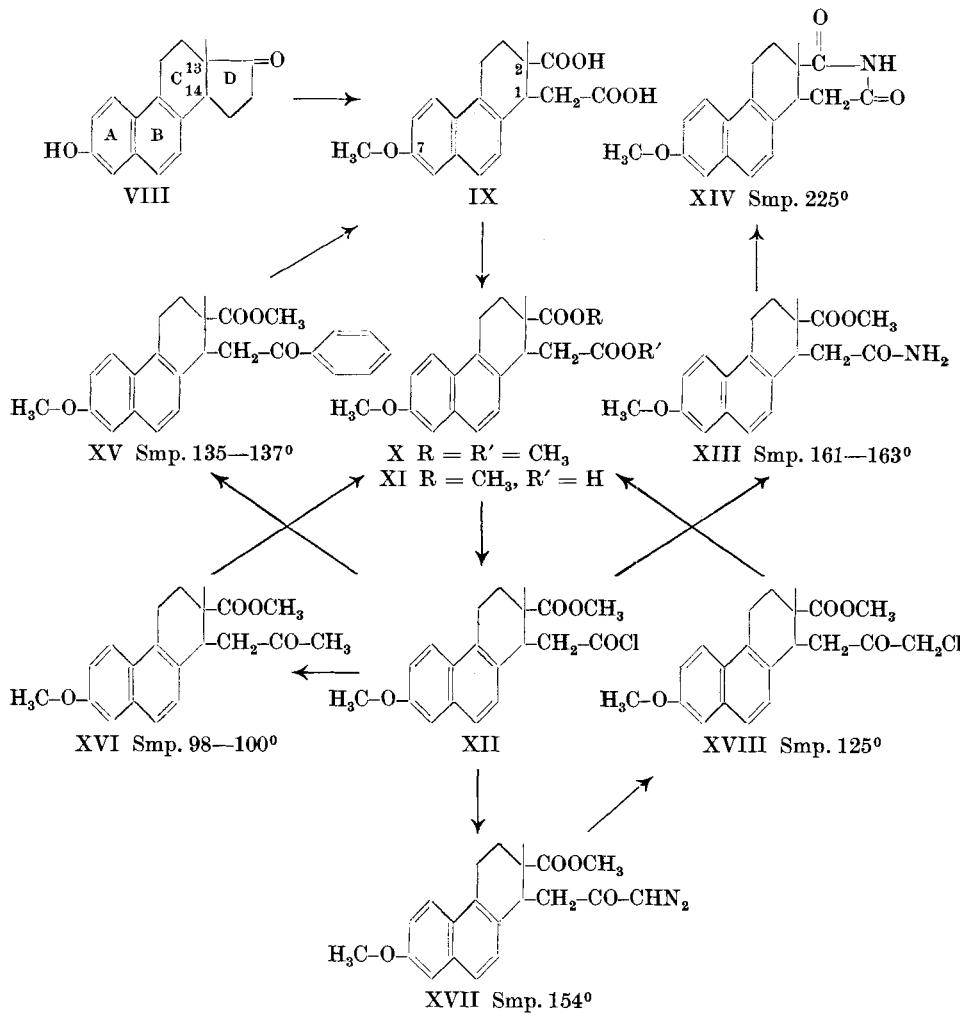
Oxydation von VII mit Ozon oder Chromsäure unter milden Bedingungen führte zu harzigen, sauren Verbindungen, aus welchen die gewünschte Dicarbonsäure nicht isoliert werden konnte. Als neutrale Fraktion wurde stets Benzophenon erhalten, wodurch die Konstitution von VII als 1',2'-ungesättigtes Derivat einer 2',2'-Diphenyl-doisynolsäure bewiesen ist.

Ähnliche Umsetzungen mit dem aus Equilenin (VIII) hergestellten (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-dimethylester (X) gelangen nicht, da die Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid nur zu uneinheitlichen, nicht krystallisierbaren Produkten führt. Das gleiche gilt auch für den rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-dimethylester (XXI), welchem nach Bachmann die Konfiguration des iso-Equilenins, also cis-Konfiguration, zukommt.

<sup>1)</sup> Y. Spencer und G. F. Whight, Am. Soc. **63**, 2017 (1941).

<sup>2)</sup> H. Fischer und H. I. Hofmann, Z. physiol. Ch. **245**, 139 (1937).

Derivate der (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure  
(IX).

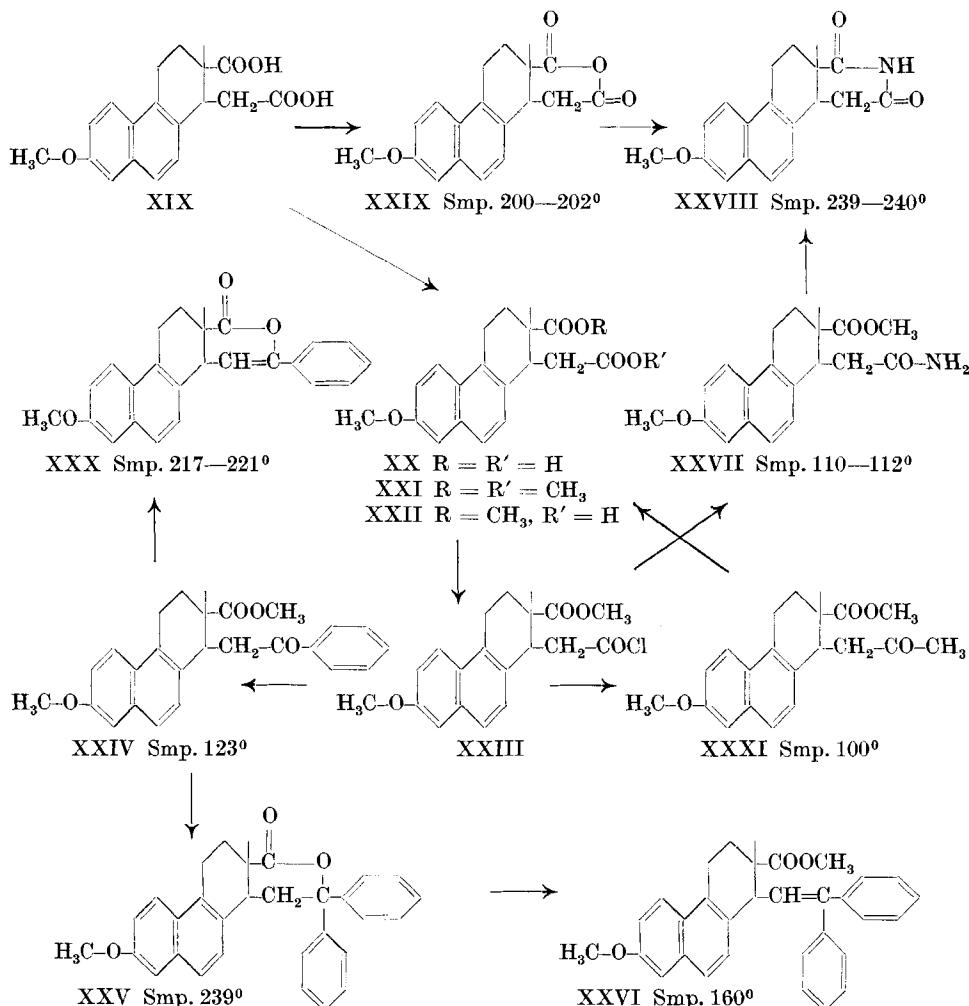


Dagegen konnte der aus der rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (XIX) über den Halbester XXII und das Halbesterchlorid XXIII mit Diphenylecadmium hergestellte rac.  $\alpha$ -2'-Keto-2'-phenyl-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXIV) mit Phenylmagnesiumbromid in das Lacton der rac.  $\alpha$ -2'-Oxy-2',2'-diphenyl-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure (XXV) übergeführt werden. Dieses liess sich wiederum leicht mit Diazomethan in ätherischer Lösung zum rac.  $\alpha$ -4'<sup>r</sup>,2'-2',2'-Diphenyl-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXVI) aufspalten. Oxydation mit Chromsäure

oder Ozon lieferte neben Benzophenon als Neutralfraktion auch hier nur harzige saure Anteile, die sich nicht krystallisieren liessen.

Der  $\Delta^5$ -3- $\beta$ -Acetoxy-ätiobiliensäure-dimethylester (XXXIV) konnte in analoger Weise in das Lacton XXXVII umgewandelt werden.

Derivate der rae.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (**XIX**).



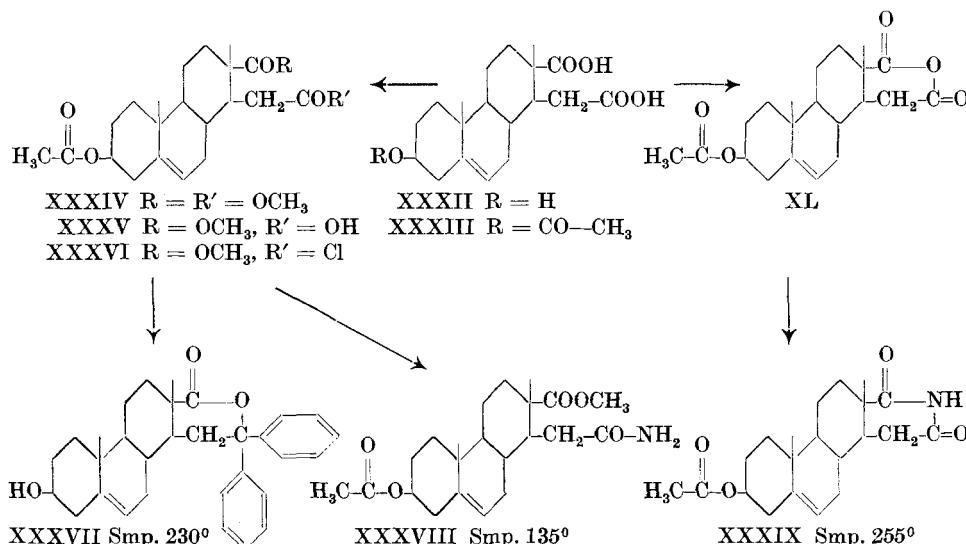
### Abbauversuche nach *Hofmann*.

Da die Abbaumethode von *Barbier-Locquin* uns nicht zum Ziele geführt hatte, probierten wir nun, Ester-amide einiger Marrianolsäuren nach *Hofmann* in die entsprechenden Aminoester überzu-

führen. Wir wandten dazu die von *Jeffreys* für höhere Carbonsäuren modifizierte Methode<sup>1)</sup> an, wobei Amide in einem Alkohol gelöst durch Brom und Alkalialkoholat zuerst in ein Urethan übergeführt werden, welches bei der Verseifung das Amin liefert.

Als wir nun als erstes das (+)- $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-ester-amid (XIII), das aus dem Halbester XI über das Esterchlorid XII mit Ammoniak in Dioxan hergestellt wurde, mit Natrium-methylat und Brom umsetzten, erhielten wir statt dem Urethan sofort das schwerlösliche (+)- $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-imid (XIV). Zum Vergleich stellten wir letzteres auch aus dem Ester-amid durch Erwärmen über den Schmelzpunkt (161—163°) dar, wobei aber erst bei 260° Ringschluss festzustellen war. Dass dies dem Ausschluss des Alkalins zuzuschreiben ist, konnten wir an Hand einiger Versuche nachprüfen. Kochte man das Ester-amid nämlich in reinem Methanol, so fand keine Umsetzung statt. Setzte man aber wenige Tropfen einer verdünnten Natronlauge oder Natrium-methylat-Lösung zu, so erfolgte sehr rasch Ringschluss zu dem schwerlöslichen Imid. Kochen in höher siedenden Lösungsmitteln, wie Dioxan, Eisessig oder Acetanhydrid, bewirkte noch keinen Ring-schluss.

#### Derivate der $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-äthio-biliensäure (XXXII).

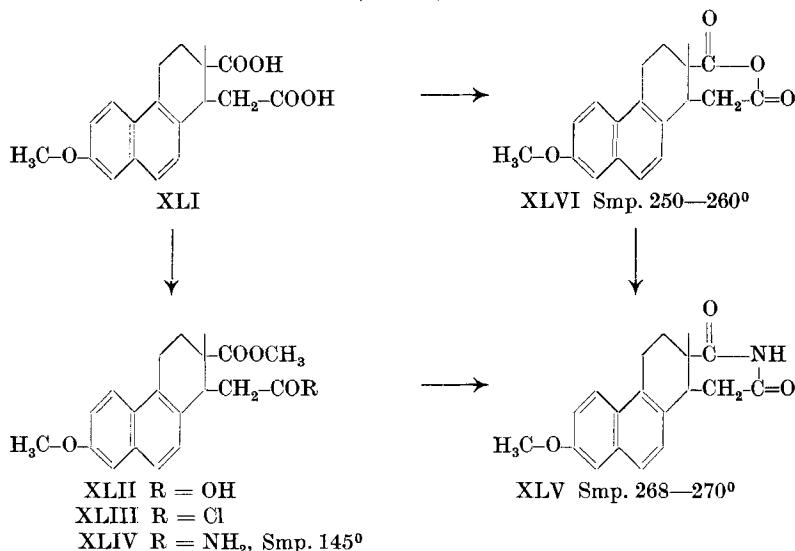


Im Gegensatz dazu genügt bei den rac.  $\alpha$ - und  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-ester-amiden (XXVII und XLIV), die ebenfalls aus den Halbestern XXII und XLII über die Chloride

<sup>1)</sup> *E. Jeffreys, B. 30, 898 (1897).*

XXIII und XLIII mit Ammoniak in Dioxan dargestellt wurden, kochendes, reines Methanol, um Ringschluss zu den Imiden XXVIII und XLV hervorzurufen. Zum Vergleich erhitzten wir das rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-ester-amid (XXVII) über seinen Schmelzpunkt und erhielten das gleiche Imid XXVIII. Das rac.  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-ester-amid (XLIV) ging bereits beim Schmelzpunkt in das Imid XLV über. Auffallend ist das unterschiedliche Verhalten der rac.  $\beta$ - und der (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäuren, die beide trans-Konfiguration aufweisen. Das Racemat geht in kochendem Methanol oder beim Schmelzpunkt in das Imid über, die optisch aktive Form dagegen in kochendem Methanol nur in Gegenwart von Alkali oder erst ca. 90° über dem Schmelzpunkt.

#### Derivate der rac. $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure (XLI).



Als weitere Verbindung mit trans-Konfiguration untersuchten wir das  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiobiliensäure-ester-amid (XXXVIII). Bei diesem konnten wir Imidbildung durch kochendes Methanol oder Dioxan nicht beobachten. Erst Eisessig lieferte das Imid (XXXIX), das auch durch Schmelzen des Anhydrids<sup>1)</sup> mit Harnstoff erhalten wurde.

Nachdem also festgestellt war, dass gewisse Unterschiede in der Bildung der 6-gliedrigen Imide bestehen, prüften wir, ob solche auch

<sup>1)</sup> S. Kuwada, J. Pharm. Soc. Jap. **56**, 14 (1936); A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé und T. A. Weiss, B. **72**, 422 (1939); A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher, Helv. **24**, 354 E (1941).

beim Entstehen der ebenfalls 6-gliedrigen Anhydride der Marrianolsäuren vorkommen.

Die aus Oestron (I) erhältliche (+) $\beta$ -Marrianolsäure geht beim Hochvakuumsublimieren bei 180—190° unter 0,15 mm in das Anhydrid über<sup>1)</sup>. In einer früheren Arbeit<sup>2)</sup> teilten wir mit, dass sich die (+) $\beta$ -Bisdehydro-marrianolsäure unter den gleichen Bedingungen zersetzte. Wir wiederholten den Versuch nun mit ihrem 7-Methyläther IX und fanden, dass bei 210° unter 0,03 mm Sublimation ohne Wasserabspaltung stattfindet. Dagegen sublimieren unter den gleichen Bedingungen sowohl die rac.  $\alpha$ - wie die rac.  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure (XIX und XLI) zu den Anhydriden XXIX und XLVI. Wir konnten also feststellen, dass auch in bezug auf diesen Ringschluss die optisch aktive trans-Säure (+  $\beta$ ) sich anders verhält als ihr Racemat. Auch die (+) $\beta$ -Marrianolsäure und die als Cholesterinderivat ebenfalls trans-Konfiguration besitzende  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-äthio-biliensäure (XXXIII), sublimieren im Hochvakuum zu Anhydriden<sup>3)</sup>. (Bei der letztgenannten Säure tritt dazu in 3-Stellung noch Essigsäureabspaltung ein.) Die (+) $\beta$ -7-Methyl-bis-dehydro-marrianolsäure (IX) nimmt demnach unter den trans-Säuren eine Sonderstellung ein, wie sich aus der nachstehenden Tabelle S. 1310 ergibt.

Einige orientierende Versuche zeigten, dass der Weg über einen Curtius'schen Abbau auch nicht zu den erwünschten Aminoestern führt. So reagierten z. B. das rac.  $\alpha$ - wie das (+)  $\beta$ -7-Methyl-bis-dehydro-marrianolsäure-ester-chlorid (XII und XXIII) mit Natriumazid nach Naegeli<sup>4)</sup> nicht. Außerdem lieferte XII mit Hydrazinhydrat keine definierten Umsetzungsprodukte.

#### Abbau ketonischer Derivate.

Der leichte Übergang der Amide der Marrianolsäuren in Imide verunmöglicht jeden Hofmann'schen Abbau. Um zu den erwünschten Nor-Säuren zu gelangen, versuchten wir nun einige ketonische Derivate der Marrianolsäuren durch Oxydation mit Kaliumhypojodit oder Chromsäure oder durch Kalischmelze abzubauen. Als Modell der Hypojodit-Oxydation stellten wir aus Hexahydro-phenyl-essigsäure-chlorid und Diphenylcadmium das  $\omega$ -Cyclohexyl-acetophenon (XLVII) dar, welches schon auf anderen Wegen<sup>5)</sup> synthetisiert wurde.

<sup>1)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. **28**, 161 (1945).

<sup>2)</sup> J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 992 (1945).

<sup>3)</sup> S. Kuwada und M. Miyasaka, J. Pharm. Soc. Jap. **56**, 110 (1936).

<sup>4)</sup> C. Naegeli und G. Stepanovitsch, Helv. **11**, 609 (1928).

<sup>5)</sup> A. Spielman und C. W. Mortenson, Am. Soc. **61**, 666 (1939); E. D. Venus-Danilova und A. I. Bolschuchin, Ž. obšč. Chim. **9**, 975 (1939); C. **1940**, I, 1198; C. D. Nenitzescu, E. Cioranescu und M. Maican, B. **74**, 678 (1941).

siert worden war. Oxydation mit Kaliumhypojodit spaltete es leicht in Benzoe- und Hexahydrobenzoe-säure (XLVIII und IL) auf.

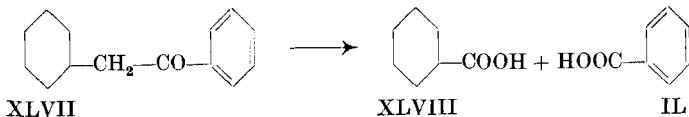


Tabelle.

Säuren	Konfig. an den C-Atomen 1 und 2 <sup>1)</sup>	Reaktion der Di- methyl- ester mit Phenyl- Mg-Br	Übergang der Ester- Amide in die Imide:		Verhalten beim Hoch- vakuum-Sub- limieren
			ther- misch	in siedenden Lösungs- mitteln	
(+)β-7-Methyl-marria- nolsäure . . . . .	trans	Lacton	nicht untersucht		Anhydrid- bildung
(+)β-7-Methyl-bisdehy- dro-marianolsäure . .	trans	unbe- stimmmt	90° über dem Smp.	in Methanol und Alkali; nicht in Ace- tanhydrid	unverändert
rac. α-7-Methyl-bisdehy- dro-marianolsäure . .	cis	Lacton <sup>2)</sup>	am Smp.	in reinem Methanol	Anhydrid- bildung
rac. β-7-Methyl-bisdehy- dro-marianolsäure . .	trans	nicht un- tersucht	am Smp.	in reinem Methanol	Anhydrid- bildung
Δ <sup>5</sup> -3β-Oxy-ätiobilien- säure . . . . .	trans	Lacton	am Smp.	in Eisessig; nicht in Di- oxan oder Methanol	Anhydrid- bildung

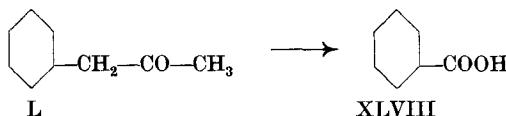
In ähnlicher Weise oxydierten wir den schon beschriebenen rac. α-2'-Phenyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXIV). Er blieb aber unangegriffen. Die Kalischmelze ergab eine Verbindung, die keine eindeutigen Analysenwerte lieferte, die aber wohl das Enol-lacton XXX bilden dürfte. Aus dem (+)β-7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-esterchlorid (XII) erhielten wir mit Diphenylcadmium in analoger Weise den (+)β-2'-Phenyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XV), der ebenfalls durch Kaliumhypojodit nicht abgebaut werden konnte. Dagegen wurde er durch Kalischmelze in die (+)β-7-Methyl-bisdehydro-

<sup>1)</sup> Das C-Atom 1 der Marianolsäuren entspricht dem C-Atom 14, das C-Atom 2 dem C-Atom 13 der Ätiobilienäure.

<sup>2)</sup> Über das Phenylketon erhalten.

marrianolsäure (IX) zurückgeführt. Es war also Spaltung zwischen dem Phenylkern und der Ketogruppe eingetreten.

Abbauversuche an Methylketonen verliefen ebenfalls erfolglos. Aus dem (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolester-chlorid (XII) stellten wir mit Dimethylcadmium den (+) $\beta$ -2'-Methyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XVI) und über das Diazoketon XVII in sehr guter Ausbeute den (+) $\beta$ -2'-Chlormethyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XVIII) dar. Oxydation mit Kaliumhypojodit führte beide Ketone durch Eingriff zwischen Methyl- bzw. Chlormethylgruppe und Ketogruppe in den (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbester (XI) zurück. Oxydation mit Chromsäure, wobei wir uns als Modell der Oxydation von Cyclohexyl-aceton (L) zu Hexahydrobenzoësäure (XLVIII) bedienten<sup>1)</sup>, gab nur harzige, nicht krystallisierbare Abbauprodukte.



Der aus dem rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäureester-chlorid (XXIII) ebenfalls mit Dimethylcadmium hergestellte rac.  $\alpha$ -2'-Methyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXXI) gab wiederum bei der Oxydation mit Kaliumhypojodit den rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbester (XXII) zurück, und bei derjenigen mit Chromsäure entstanden keine definierten Abbauprodukte.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### Derivate der (+) $\beta$ -7-Methyl-marrianolsäure (II).

(+) $\beta$ -2'-Oxy-2',2'-diphenyl-7-methyl-doisynolsäure-lacton (V) aus dem 7-Methyl-marrianolsäure-dimethylester (III).

Zu einer aus 5,3 g Brombenzol und 0,82 g Magnesium in 50 cm<sup>3</sup> Äther hergestellten Phenyl-magnesiumbromid-Lösung wurde eine Lösung von 4,05 g (+) $\beta$ -7-Methyl-marrianolsäure-dimethylester (III) in 25 cm<sup>3</sup> Benzol zugetropft. Es bildete sich ein dicker Niederschlag. Wir kochten 16 Stunden und zersetzen mit einer eiskalten Ammoniumchlorid-Lösung, zogen dann erschöpfend mit Äther aus, wuschen die Äther-Lösung neutral und dampften sie nach dem Trocknen ein. Wir lösten den Rückstand in 200 cm<sup>3</sup> Methanol und engten die Lösung auf 1/4 ein, wobei das schwerlösliche (+) $\beta$ -2'-Oxy-2',2'-diphenyl-7-methyl-doisynolsäure-lacton (V) vom Smp. 245—246° bereits in der Wärme auskrystallisierte. Ausbeute 50%.

$C_{31}H_{32}O_3$       Ber. C 82,26    H 7,13%  
                      Gef. „ 82,06 „ 7,30%

$[\alpha]_D^{21} = +338^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,28 in Chloroform)

Verseifungsversuch: 0,5 g des Lactons V wurde mit 1,2 g Ätzkali, 0,6 cm<sup>3</sup> Alkohol und 0,6 cm<sup>3</sup> Wasser 20 Minuten auf 180° erhitzt, die Lösung nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt, einmal mit Äther ausgezogen und angesäuert. Die ausgefällte Ver-

<sup>1)</sup> M. Guerbet, Bl. [4] 23, 76 (1918).

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

bindung war nicht mehr alkaliöslich. Nach Aufnehmen in Äther, Trocknen und Eindampfen wurde sie aus Methanol umgelöst. Sie erwies sich in Schmelzpunkt und Mischprobe als identisch mit dem Ausgangsmaterial.

(+) $\beta$ - $\Delta^{1',2',2',2'}$ -Diphenyl-7-methyl-doisynolsäure-methylester (VII).

1,14 g des Lactons V wurden in 100 cm<sup>3</sup> Äther suspendiert und langsam mit einem kleinen Überschuss ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Es trat sofort eine ruhige Stickstoffentwicklung ein, unter gleichzeitiger Auflösung des Lactons. Wir liessen die Lösung über Nacht stehen und dampften sie dann ein. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmolz der (+) $\beta$ - $\Delta^{1',2',2',2'}$ -Diphenyl-7-methyl-doisynolsäure-methylester bei 127°. Ausbeute 82%.

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 82,37 H 7,34%  
Gef., 82,26 „ 7,26%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +353° ± 4° (c = 0,185 in Alkohol)

(+) $\beta$ -2'-Oxy-2',2'-diphenyl-7-methyl-doisynolsäure-lacton (V) aus VII.

0,3 g des ungesättigten Lactons VII wurden mit 1,5 g Ätzkali, 0,2 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,2 cm<sup>3</sup> Alkohol 20 Minuten bei 180—190° geschmolzen. Nach Abkühlen wurde in Wasser aufgenommen, die Lösung einmal mit Äther gewaschen und angesäuert. Die ausgefällt Verbindung war nicht mehr alkaliöslich. Wir nahmen sie in Äther auf, wuschen die Lösung mit Wasser, trockneten sie und dampften sie ein. Der Rückstand wurde aus Methanol umgelöst und schmolz bei 245—246°. Die Mischprobe mit dem Lacton V vom Smp. 245—246° zeigte keine Depression.

$\Delta^{1',2',2'}$ -Diphenyl-2'-oxy-7-methyl-doisynolsäure-lacton (VI).

In eine Lösung von 0,5 g des Lactons V in 50 cm<sup>3</sup> Eisessig tropften wir unter Wasserkühlung 0,41 g Chromsäure, in 19 cm<sup>3</sup> Eisessig und 1 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, ein. Wir liessen über Nacht stehen, zersetzen dann die überschüssige Chromsäure mit Methanol und dampften im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Äther und Wasser aufgenommen, die Ätherschicht abgetrennt und die wässrige Phase weiter mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Wir erhielten 250 mg  $\Delta^{1',2',2'}$ -Diphenyl-2'-oxy-7-methyl-doisynolsäure-lacton, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 202—203° schmolzen.

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 82,63 H 6,71%  
Gef., 82,21 „ 6,77%

Verseifungsversuch: 120 mg dieses Lactons wurden mit 500 mg Ätzkali, 0,2 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,2 cm<sup>3</sup> Alkohol 30 Minuten bei 180—185° geschmolzen. Aufgearbeitet wurde wie bei den oben beschriebenen Kalischmelzen. Wir erhielten 80 mg Ausgangslacton VI vom Smp. 203°. Die Mischprobe ergab keine Depression.

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 82,63 H 6,71%  
Gef., 82,67 „ 6,71%

Derivate der (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure (IX).

(+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-ester-amid (XIII).

2 g (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbester (XI) wurden mit Oxalylchlorid in das Halbester-chlorid XII übergeführt, dieses in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und unter Eiskühlung mit 3 cm<sup>3</sup> einer konz. wässrigen Ammoniaklösung versetzt. Nach 10 Minuten wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgezogen und nach Neutralwaschen und Trocknen eingedampft. Aus wässrigem Methanol umkristallisiert, schmolz das (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-ester-amid (XIII) bei 161—163°. Ausbeute 1,45 g.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 70,36 H 6,79 N 4,10%  
Gef., 70,37 „ 6,68 „ 4,24%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +98° ± 4° (c = 1,161 in Alkohol)

(+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-imid (XIV).

0,2 g des Amids XIII wurden in 5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 5 Tropfen einer 5-proz. Natriummethylat-Lösung 10 Minuten gekocht. Wir kühlten dann auf Raumtemperatur ab und versetzten mit einigen Tropfen Wasser, wobei Krystallisation eintrat. Nach Umlösen aus Alkohol schmolz das schwerlösliche (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-imid (XIV) bei 225°.

$C_{19}H_{19}O_3N$  Ber. C 73,76 H 6,19 N 4,53%

Gef., 73,69 „, 6,30 „, 4,46%

$[\alpha]_D^{23} = -110^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,195 in Chloroform)

Ersetzte man die Natriummethylat-Lösung durch verdünnte Natronlauge, so kam man zum gleichen Imid. 3-stündig Kochen des Ester-amids in reinem Methanol, in Dioxan, Eisessig oder Acetanhydrid bewirkte aber keinen Ringschluss.

0,5 g des Ester-amids wurden langsam im Ölbad erwärmt. Imidbildung trat erst bei 260° ein, wie sich aus den Schmelzpunkten einiger Proben, die bei verschiedenen Temperaturen der Schmelze entnommen und aus Alkohol umkrystallisiert wurden, ergab.

(+)  $\beta$ -2'-Phenyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methyl-ester (XV).

Zu einer aus 2,1 g Brombenzol und 0,29 g Magnesium in 45 cm<sup>3</sup> Äther hergestellten Phenylmagnesiumbromid-Lösung setzten wir unter Eis-Kochsalz-Kühlung 1,2 g Cadmiumchlorid zu. Nach 2-stündigem Kochen wurde wieder abgekühlt und das rohe, aus 2 g (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-halbester (XI) in üblicher Weise mit Oxalychlorid hergestellte Esterchlorid XII eingetropft. Wir rührten eine halbe Stunde bei Raumtemperatur und 2 Stunden unter Kochen. Die ganze Reaktion wurde unter Stickstoff durchgeführt. Aufgearbeitet wurde mit verdünnter, eisgekühlter Schwefelsäure. Nach Aufnehmen in Äther wurde die Äther-Lösung mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus wässrigem Methanol krystallisierte der (+)  $\beta$ -2'-Phenyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XV) vom Smp. 135—137° mit einem Mol Krystallwasser aus, das durch Trocknen bei 125° unter 0,04 mm nicht entfernt werden konnte.

$C_{26}H_{26}O_2, H_2O$  Ber. C 74,26 H 6,71%

Gef., 74,39 „, 6,74%

$[\alpha]_D^{22} = +135^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,870 in Chloroform)

Aus diesem Keton liess sich kein Semicarbazone erhalten.

(+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (IX) aus XV.

0,5 g des Phenylketons XV schmolzen wir 30 Minuten bei 160—170° mit 5 g Ätzkali, 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,5 cm<sup>3</sup> Alkohol. Nach Abkühlen lösten wir die Schmelze in Wasser, wuschen die wässrige Lösung einmal mit Äther und säuersten sie an. Die ausgefällte Säure wurde abgenutscht und aus wässrigem Methanol umkrystallisiert. Sie schmolz dann bei 224—225° und gab im Gemisch mit authentischer (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (IX) vom gleichen Schmelzpunkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

$C_{19}H_{20}O_5$  Ber. C 69,50 H 6,14%  
Gef., 69,37 „, 6,32%

Der Dimethylester (X) vom Smp. 137—138° erwies sich ebenfalls in Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit demjenigen der (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure.

$C_{21}H_{24}O_5$  Ber. C 70,76 H 6,79%  
Gef., 70,52 „, 6,81%

(+)  $\beta$ -2'-Methyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynol-säure-methylester (XVI).

In eine aus 0,4 g Magnesium, 1,6 g Methylbromid und 1,8 g Cadmiumchlorid in 50 cm<sup>3</sup> Äther vorbereitete Dimethylcadmium-Lösung, hergestellt wie bei der Bereitung des Ketons XV, tropften wir das aus 3 g (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-halbester (XI) hergestellte, rohe Esterchlorid XII, gelöst in 30 cm<sup>3</sup> Benzol. Nach gleicher Aufarbeitung erhielten wir den (+)  $\beta$ -2'-Methyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XVI), der, aus Äther-Hexan umkristallisiert, bei 98—100° nach kurzem Sintern schmolz. Ausbeute 1,8 g.

$C_{21}H_{24}O_4$  Ber. C 74,09 H 7,11%

Gef. „ 74,08 „ 7,03%

$[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$  (c = 0,844 in Alkohol)

Das in üblicher Weise hergestellte Semicarbazone schmolz nach Umlösen aus Alkohol bei 189—190°.

$C_{22}H_{27}O_4N_3$  Ber. C 66,48 H 6,85 N 10,57%

Gef. „ 66,42 „ 6,58 „ 10,82%

(+)  $\beta$ -2'-Diazomethyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XVII).

Das aus 1,6 g (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-halbester (XI) dargestellte Esterchlorid XII lösten wir in 30 cm<sup>3</sup> Benzol auf. Dazu wurden unter Eiswasser-Kühlung 370 mg Diazomethan, gelöst in 26 cm<sup>3</sup> Äther, getropft. Wir ließen über Nacht stehen, dampften im Vakuum ein, lösten den Rückstand in 15 cm<sup>3</sup> Essigester auf und versetzten langsam mit 30 cm<sup>3</sup> Petroläther. Der (+)  $\beta$ -2'-Diazomethyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XVII) krystallisierte in gelben, kurzen Krystallen vom Smp. 154°. Ausbeute 62,5%.

$C_{21}H_{22}O_4N_2$  Ber. C 68,83 H 6,05 N 7,65%

Gef. „ 68,87 „ 5,95 „ 8,00%

(+)  $\beta$ -2'-Chlormethyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XVIII).

0,8 g des Diazoketons XVII wurden in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und langsam bei 0° mit 5 cm<sup>3</sup> einer konz. ätherischen Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Es setzte sofort Stickstoffentwicklung unter Entfärbung der Lösung ein. Wir verdünnten sie mit Äther, wuschen mit Natriumcarbonat, trockneten sie und dampften sie ein. Der (+)  $\beta$ -2'-Chlormethyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XVIII) krystallisierte in harten, in Rosetten gruppierten Nadeln vom Smp. 125° aus. Ausbeute 77,5%.

$C_{21}H_{23}O_4Cl$  Ber. C 76,28 H 6,18 Cl 9,46%

Gef. „ 76,23 „ 6,10 „ 9,68%

Verzichtete man auf die Isolierung der Zwischenstufen, so konnte das Chlormethylketon XVIII aus dem Halbester XI mit 80% Ausbeute erhalten werden.

(+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbester (XI) aus dem Methylketon XVI und dem Chlormethylketon XVIII.

0,5 g des Methyl-ketons XVI wurden in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und gleichzeitig mit den Lösungen von 1,1 g Jod in 25 cm<sup>3</sup> Methanol und von 0,9 g Ätzkali in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und 5 cm<sup>3</sup> Wasser tropfenweise innerhalb einer Stunde so versetzt, dass das Jod immer im schwachen Überschuss blieb. Wir ließen noch 2 Stunden stehen, dampften weitgehend im Vakuum ein, verdünnten mit Wasser und säuertern an. Dann wurde mit Äther ausgezogen, die Äther-Lösung mit verdünnter Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen und die neutralen Anteile aus ihr entfernt. Aus der sauren Fraktion (0,3 g) konnten wir 0,18 g (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-halbester (XI) vom Smp. 192° erhalten, der mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunkterniedrigung gab.

Die Oxydation des Chlormethylketons XVIII ergab unter den gleichen Bedingungen dasselbe Resultat.

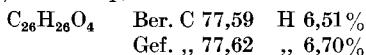
Hochvakuumsublimation der (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianol-säure (IX).

0,3 g (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (IX) vom Smp. 225° wurden bei 200° unter 0,03 mm sublimiert. Das Sublimat (0,28 mg) schmolz bei 225° und gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem Ausgangsmaterial. Der durch Veresterung mit Diazomethan daraus erhaltene (+)  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-dimethylester (X) zeigte mit authentischem Ester ebenfalls keine Schmelzpunktsdepression.

**Derivate der rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (XIX).**

Rac.  $\alpha$ -2'-Phenyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXIV).

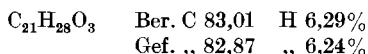
Wir stellten diesen Phenylketoester XXIV aus dem Halbester XXII über das Esterchlorid XXIII unter den gleichen Bedingungen her wie den analogen (+)- $\beta$ -Phenylketo-ester XV. Ausgehend von 2,5 g Halbester XXII erhielten wir nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Hexan 1,6 g rac.  $\alpha$ -2'-Phenyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXIV) vom Smp. 123°.



Er reagierte weder mit Semicarbazidacetat noch mit *Girard*-Reagens T. Kalium-hypojodit liess ihn unverändert.

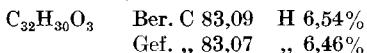
Rac.  $\alpha$ -2', 2'-Diphenyl-2'-oxy-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-lacton (XXV).

In eine aus 0,2 g Magnesium, 1 cm<sup>3</sup> Brombenzol und 30 cm<sup>3</sup> Äther hergestellte Phenylmagnesiumbromid-Lösung tropften wir 1,5 g des Phenylketo-esters XXIV, gelöst in 25 cm<sup>3</sup> Benzol. Der Äther wurde abgedampft und der Rückstand über Nacht gekocht. Wir zersetzen die Reaktionslösung mit eisgekühlter, verdünnter Schwefelsäure, wuschen neutral, zogen mit Äther aus, konzentrierten die Äther-Lösung, entfernten aus ihr das Benzol sowie das gebildete Diphenyl mit Wasserdampf und nutzten das Umsetzungsprodukt nach Abkühlen ab. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolz das rac.  $\alpha$ -2', 2'-Diphenyl-2'-oxy-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-lacton (XXV) bei 239°. Ausbeute 1,06 g. Eine Probe wurde der Kalischmelze unterworfen. Nach Ansäuern erhielten wir das Lacton XXV zurück.



Rac.  $\alpha$ - $\Delta^{1',2'}$ -2', 2'-Diphenyl-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXVI).

Wir erhielten ihn durch Versetzen einer Suspension des Lactons XXV mit einer Lösung von Diazomethan in Äther. Der schwerlösliche rac.  $\alpha$ - $\Delta^{1',2'}$ -2', 2'-Diphenyl-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XXVI) krystallisierte aus Aceton-Methanol mit dem Smp. 160°. Ausbeute 82%.



Rac.  $\alpha$ - $\Delta^{1',2'}$ -2'-Phenyl-2'-oxy-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-lacton (XXX).

0,2 g Phenylketoester XXIV wurden mit 2 g Ätzkali, 5 Tropfen Wasser und 5 Tropfen Alkohol 20 Minuten auf 170° erhitzt. Das Reaktionsprodukt lösten wir nach Abkühlen in Wasser auf, wuschen die Lösung einmal mit Äther und säuersten sie an. Die ausgefällte Verbindung nahmen wir in Äther auf und dampften die getrocknete Äther-Lösung ein.

Das erhaltene Enol-lacton XXX wies nach zweimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan einen Schmelzpunkt von 217—221° auf. Die Mischprobe mit der rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (XIX) vom Smp. 223—224° ergab eine Depression von 10°.

$C_{25}H_{22}O_3$	Ber. C 81,05	H 5,99%
	Gef. „, 80,21	„, 6,43%

#### Rac. $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-ester-amid (XXVII).

Das Ester-amid wurde analog dem oben beschriebenen Ester-amid XIII der (+)- $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure aus dem Esterchlorid XXIII in Dioxan mit wässrigem Ammoniak erhalten. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in kaltem Aceton gelöst und langsam mit Äther versetzt, wobei es krystallinisch ausfiel. Ausbeute 90%. Schmelzpunkt von XXVII: 110—112° unter Übergang in das Imid XXVIII.

$C_{20}H_{23}O_4N$	Ber. C 70,36	H 6,79	N 4,10%
	Gef. „, 70,41	„, 6,88	„, 4,07%

#### Rac. $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-imid (XXVIII).

Wir erhielten dieses Imid aus dem Esteramid XXVII entweder durch einfaches Erhitzen auf den Schmelzpunkt, durch kurzes Kochen einer kalt hergestellten Lösung von 100 mg Amid in 5 cm<sup>3</sup> Methanol oder durch Verschmelzen des Anhydrids XIX mit Harnstoff bei 150°. Das sehr schwerlösliche rac.  $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-imid (XXVIII) liess sich am besten aus Äthanol umkrystallisieren und schmolz dann bei 239—240°.

$C_{19}H_{19}O_3N$	Ber. C 73,76	H 6,19	N 4,53%
	Gef. „, 73,77	„, 6,27	„, 4,25%

#### Rac. $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-anhydrid (XXIX).

Das Anhydrid XIX wurde erhalten durch Hochvakuumsublimation der Säure XIX bei 180—185° unter 0,03 mm. Es schmolz bei 200—202°.

$C_{19}H_{18}O_4$	Ber. C 73,53	H 5,85%
	Gef. „, 73,31	„, 5,84%

#### Rac. $\alpha$ -2'-Methyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (XX XI).

Dieses Methylketon wurde analog dem  $\beta$ -Methylketon XVI aus dem Esterchlorid mit Dimethylcadmium hergestellt. Ausgehend von 3,4 g Halbester XXII erhielten wir nach zweimaligen Umkrystallisieren aus Methanol 1,5 g rac.  $\alpha$ -2'-Methyl-2'-keto-7-methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester vom Smp. 100°.

$C_{21}H_{24}O_4$	Ber. C 74,09	H 7,11%
	Gef. „, 74,11	„, 7,06%

Das durch zweistündiges Kochen des Methylketons mit Hydroxylamin-hydrochlorid und krystallisiertem Natriumacetat in Methanol erhaltene Oxim schmolz, aus Methanol und wenig Wasser umgelöst, bei 130—131°.

$C_{21}H_{25}O_4N$	Ber. C 70,96	H 7,09	N 3,94%
	Gef. „, 70,69	„, 7,10	„, 3,93%

Aus dem Oxim stellten wir noch durch Einwirkung von p-Toluolsulfochlorid in Pyridin das Oxim-p-toluolsulfonat her. Es krystallisierte aus Methanol in harten Rosetten vom Smp. 113—114°.

$C_{28}H_{31}O_6NS$	Ber. C 65,99	H 6,13	N 2,75	S 6,29%
	Gef. „, 65,91	„, 6,31	„, 2,47	„, 6,25%

#### Rac. $\alpha$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-halbester (XXII) aus XXXI.

Wir oxydierten 0,5 g des Methylketons XXXI unter den gleichen Bedingungen wie das (+)- $\beta$ -Methylketon XVI mit Kaliumhypojodit und erhielten 0,22 g rac.  $\alpha$ -7-Methyl-

bisdehydro-marianolsäure-halbester (XXII) vom Smp. 130—133°, der mit authentischem Material keine Schmelzpunktterniedrigung zeigte.

### Derivate der $\Delta^6$ -3 $\beta$ -Oxy-ätiobiliensäure (XXXII).

$\Delta^{14,9}$ -1-Äthyl-2'-oxy-2',2'-diphenyl-2-methyl-7-oxy-dodecahydrophenanthren-2-carbonsäure-lacton (XXXVII).

Wir stellten aus 1,2 g Magnesium und 7,7 g Brombenzol in 100 cm<sup>3</sup> Äther eine Phenylmagnesiumbromid-Lösung her, in welche wir 4 g  $\Delta^6$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiobiliensäure-dimethylester (XXXIV), in 50 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, eintropfen liessen und die wir dann 4 Stunden kochten, wobei allmählich ein heller Niederschlag entstand. Das Reaktionsgemisch wurde mit eiskalter, verdünnter Schwefelsäure versetzt, mit Äther ausgezogen, die Äther-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand destillierten wir das gebildete Diphenyl mit Wasserdampf ab, nahmen ihn dann in Essigester auf, dampften das Lösungsmittel nach dem Trocknen ab und krystallisierten den Rückstand zuerst aus Äther-Hexan, dann Essigester-Hexan und schliesslich aus Methanol um. Das  $\Delta^{14,9}$ -1-Äthyl-2'-oxy-2',2'-diphenyl-2-methyl-7-oxy-dodecahydrophenanthren-2-carbonsäure-lacton schmolz bei 230°. Ausbeute 1,7 g.

$C_{31}H_{38}O_3$  Ber. C 81,54 H 7,95%  
Gef., 81,21 „, 7,63%  
 $[\alpha]_D = -44^\circ \pm 4^\circ$  (c = 1,035 in Alkohol)

### $\Delta^5$ -3-Acetoxy-ätiobiliensäure-ester-amid (XXXVIII)

Dieses Amid wurde aus dem Halbester XXXV über das Esterchlorid XXXVI mit Ammoniak und Dioxan hergestellt. Es wurde aus wässrigem Methanol umkrystallisiert und schmolz bei 135° unter Bildung des Imids XXXIX.

$C_{22}H_{33}O_5N$  Ber. C 67,49 H 8,50 N 3,58%  
Gef., 67,78 „, 8,21 „, 3,77%  
 $[\alpha]_D^{21} = -103^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,637 in Chloroform)

Beim Kochen in Methanol oder Dioxan blieb es unverändert.

### $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-ätiobiliensäure-imid (XXXIX).

XXXIX entstand entweder durch Erwärmen des Amids XXXVIII auf den Schmelzpunkt, durch Kochen desselben in Eisessig oder durch Schmelzen des aus der 3-Acetoxydicarbonsäure XXXIII mit Acetanhydrid und Pyridin erhaltenen Anhydriids XL mit Harnstoff bei 150°. Der Schmelzpunkt lag nach Umlösen aus Alkohol bei 255°.

$C_{21}H_{29}O_4N$  Ber. C 70,17 H 8,13 N 3,90%  
Gef., 70,31 „, 8,07 „, 4,16%  
 $[\alpha]_D^{22} = -134^\circ \pm 4^\circ$  (c = 0,682 in Chloroform)

### Derivate der rac. $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (XL).

Rac.  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-anhydrid (XLVI).

XLVI wurde durch Hochvakuumsublimieren der Säure XLI bei 200° unter 0,03 mm erhalten. Smp. 250—260°.

$C_{19}H_{18}O_4$  Ber. C 73,53 H 5,85%  
Gef., 73,30 „, 6,05%

Rac.  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-ester-amid (XLIV).

Analog wie die oben beschriebenen, anderen Ester-amide aus dem entsprechenden Halbester XLII über das Chlorid XLIII hergestellt. Aus Aceton durch Hexan langsam gefällt, krystallisierte das rac.  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure-ester-amid vom Smp. 145° aus.

$C_{20}H_{23}O_4N$  Ber. C 70,36 H 6,79 N 4,10%  
Gef., 70,44 „, 6,98 „, 4,01%

Rac.  $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marrianolsäure-imid (XLV).

XLV bildete sich entweder durch Kochen einer Lösung von 150 mg des Esteramids XLIV in 6 cm<sup>3</sup> Methanol, aus welcher es nach kurzer Zeit krystallinisch ausfiel, oder durch Erhitzen des Ester-amids auf den Schmelzpunkt bzw. des Anhydrids XLVI mit Harnstoff auf 150°. Aus Essigester umgelöst, schmolz es bei 268—270°.

$C_{19}H_{19}O_3N$  Ber. C 73,76 H 6,19 N 4,53%  
Gef. „ 73,91 „ 6,25 „ 4,53%

 $\omega$ -Cyclohexyl-acetophenon (XLVII).

Zu einer in üblicher Weise aus 4,3 g Magnesium, 29,5 g Brombenzol, 17,9 g Cadmiumchlorid und 100 cm<sup>3</sup> Äther hergestellten Diphenylcadmium-Lösung tropften wir 14,16 g Cyclohexyl-essigsäurechlorid, in 50 cm<sup>3</sup> Äther gelöst, unter Eiskühlung zu. Es wurde noch 45 Minuten bei der gleichen Temperatur, 45 Minuten bei Raumtemperatur und 2 Stunden auf dem Wasserbad gerührt. Wir zersetzen das Reaktionsprodukt mit eiskühlter verdünnter Schwefelsäure, nahmen es in Äther auf, wuschen die Äther-Lösung neutral und dampften sie nach dem Trocknen ein. Den Rückstand destillierte man zweimal im Hochvakuum und erhielt so das  $\omega$ -Cyclohexyl-acetophenon vom Siedepunkt 92° (0,07 mm) in 84-proz. Ausbeute.

Das in üblicher Weise hergestellte Semicarbazone wies einen Schmelzpunkt von 199—200° auf.

## Oxydativer Abbau von XLVII zu Benzoe- und Hexahydrobenzoësäure (XLVIII und IL).

Wir lösten 5 g  $\omega$ -Cyclohexyl-acetophenon (XLVII) in 250 cm<sup>3</sup> Methanol und tropften gleichzeitig die Lösungen von 20 g Jod in 250 cm<sup>3</sup> Methanol und 14,3 g Ätzkali in 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 200 cm<sup>3</sup> Methanol zu, indem wir dafür sorgten, dass das Jod immer im kleinen Überschuss blieb. Dann wurde über Nacht stehen gelassen, weitgehend im Vakuum eingedampft und angesäuert. Die ausgefällten Säuren nahmen wir in Äther auf, wuschen die Lösung einmal mit verdünnter Natriumhydrogensulfit-Lösung, trockneten sie und dampften sie ein. Es wurden so 4,8 g Säuren erhalten, die man in 50 cm<sup>3</sup> siedendem Wasser aufnahm, wobei die auf der wässrigen Lösung schwimmenden Öltröpfchen abgetrennt wurden. Das Öl wurde noch zweimal in der gleichen Weise mit je 20 cm<sup>3</sup> Wasser ausgezogen. Aus den vereinigten und konzentrierten, wässrigen Lösungen krystallisierten 2,8 g Benzoësäure vom Smp. 121° (Mischprobe 121°) aus.

Die in Wasser unlösliche Fraktion wurde in Äther gelöst, getrocknet und der Rückstand der ätherischen Lösung destilliert ( $K_p$ <sub>13</sub>: 122—123°). Die erhaltene Hexahydrobenzoësäure (1,3 g) wurde über das Chlorid in das Amid übergeführt, das den richtigen Schmelzpunkt von 184° und keine Schmelzpunkterniedrigung im Gemisch mit authentischem Hexahydro-benzoësäure-amid zeigte.

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

## Zusammenfassung.

1. Die Grignardierung von Vertretern der Marrianolsäure-Reihe führte zu 6-gliedrigen Lactonen, die sich mit Diazomethan zu ungesättigten Estern aufspalten liessen. Ihre Oxydation ergab aber nicht die gewünschten Phenanthren-1,2-dicarbonsäuren. Das gilt auch für die aus den Esterchloriden gewonnenen Ketone.

2. Die Esteramide der genannten Säuren liessen sich nicht nach Hofmann abbauen, sondern gingen in die Imide über. Die unterschiedliche Leichtigkeit des Ringschlusses wird diskutiert.

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