

Das Dioxim des Pregnan-ol-(3 β)-on-(20)-als-(21) bildete nach viermaligem Umkrystallisieren aus wässrigem Pyridin fast weisse Blättchen vom Smp. 217—223° (Zers.). Für die Analyse wurde 24 Stunden im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

3,872 mg Subst. gaben 9,860 mg CO₂ und 3,240 mg H₂O

3,212 mg Subst. gaben 0,221 cm³ N₂ (17°, 728 mm)

C₂₁H₃₄O₃N₂ Ber. C 69,58 H 9,45 N 7,73%

Gef. „ 69,48 „ 9,36 „ 7,76%

Dimethylacetal des Pregnan-ol-(3 β)-on-(20)-als-(21) (VIb).

110 mg α -Keto-aldehyd wurden mit 4 cm³ einer 1-proz. methanolischen Salzsäure eine Stunde unter Rückfluss acetalisiert. Die Aufarbeitung und chromatographische Reinigung über Aluminiumoxyd ergab 70 mg weisses krystallines Acetal, welches aus Ligroin umgelöst und im Hochvakuum sublimiert wurde. Smp. 126—129°.

$[\alpha]_D = +132^\circ (\pm 10^\circ)$ (c = 0,06 in Chloroform)

2,760 mg Subst. gaben 7,378 mg CO₂ und 2,501 mg H₂O

C₂₃H₃₈O₄ Ber. C 72,97 H 10,12%

Gef. „ 72,95 „ 10,14%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

184. Zur Kenntnis der Triterpene.

(81. Mitteilung¹⁾)

Synthese des 1, 2, 5-Trimethyl-3-oxy-naphtalins und des 1, 2, 6-Trimethyl-phenanthrens

von L. Ruzicka, Ed. Rey und W. J. Smith.

(13. IX. 43.)

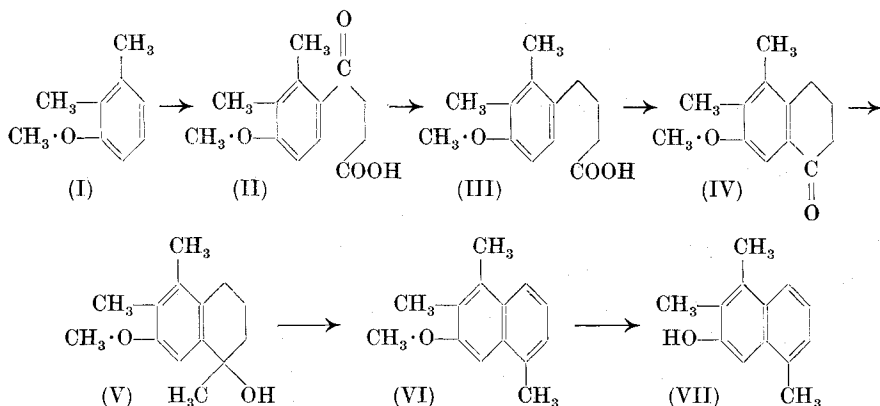
A. 1, 2, 5-Trimethyl-3-oxy-naphtalin.

Die Bemühungen zur Ermittlung des Kohlenstoffgerüsts der Triterpene aus den Dehydrierungsergebnissen wurden besonders gefördert durch die Aufklärung der Konstitution des bei der Dehydrierung mehrerer Triterpene entstandenen Trimethyl-naphtols, das nach der Destillation mit Zinkstaub und der darauf beruhenden Synthese als 1, 5, 6-Trimethyl-2-oxy-naphtalin erkannt worden war²⁾. Zur Orientierung über die Zuverlässigkeit des Vergleiches der krystallisierten Derivate auf Grund von Mischproben wurde schon früher eine Anzahl isomerer Trimethyl-naphtole bzw. deren Methyläther hergestellt²⁾. Wir teilen hier die Synthese eines weiteren solchen Isomeren

¹⁾ 80. Mitt. Helv. 26, 1659 (1943).

²⁾ Vgl. Helv. 19, 370, 1391 (1936).

mit, das sich als deutlich verschieden von den schon bekannten erwies. Die Formeln I—VII geben die Stufen dieser im folgenden beschriebenen Synthese wieder¹⁾²⁾.



β -(2, 3-Dimethyl-4-methoxy-benzoyl)-propionsäure (II).

48,5 g Aluminiumchlorid wurden in 330 cm³ Nitrobenzol unter Rühren gelöst. Darauf wurden bei 0° während 5 Stunden 35,9 g Methyläther des vic. o-Xylenols (I) eingetropft und dann 26,5 g Bernsteinsäure-anhydrid portionenweise zugefügt. Nach 15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und anschliessend das Nitrobenzol im Wasserdampfstrom entfernt. Der Rückstand wurde in viel Äther aufgenommen, mit Sodalösung ausgeschüttelt und die beim Ansäuern der Sodalösung ausfallenden gelblichen Krystalle gesammelt. Nach drei Krystallisationen aus Äthylalkohol schmilzt die Säure bei 178°. Es konnten 50,8 g reine Säure (II) gewonnen werden (80 % Ausbeute).

3,735 mg Subst. gaben 9,041 mg CO₂ und 2,273 mg H₂O

3,386 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach Vieböck und Brecher 4,508 cm³ Na₂S₂O₃

C ₁₃ H ₁₆ O ₄	Ber. C 66,08	H 6,83	OCH ₃ 13,13%
	Gef. „ 66,06	„ 6,81	„ 13,77%

γ -(2, 3-Dimethyl-4-methoxy-phenyl-1)-buttersäure (III).

50 g der Ketosäure (II) wurden in 90 cm³ Eisessig gelöst und mit 550 g amalgamiertem Zink versetzt. Während 7 Stunden fügte man bei einer Temperatur von 90° 270 cm³ konz. Salzsäure portionenweise zu. Die beim Abkühlen ausgeschiedenen Krystalle wurden gesammelt und die Säure (III) über das Natriumsalz weiter gereinigt. Die freie Säure wurde aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert bis

¹⁾ Der experimentelle Teil bildete Gegenstand der Diplomarbeiten von H. Höfer und J. Valyi.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

zum konstanten Smp. von 122—123°. Es konnten 44,6 g reine Substanz (fast 95 %) gewonnen werden.

3,811 mg Subst. gaben 9,827 mg CO₂ und 2,778 mg H₂O

2,770 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher* 3,683 cm³ Na₂S₂O₃.

C ₁₃ H ₁₈ O ₃	Ber. C 70,24	H 8,16	OCH ₃ 13,96%
	Gef. „ 70,32	„ 8,16	„ 13,75%

1, 2-Dimethyl-3-methoxy-tetralon-(5) (IV).

a) Ringschlussversuch über das Säurechlorid. Das Säurechlorid wurde mittelst Thionylchlorid hergestellt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Reagens wurden Schwefelkohlenstoff und Aluminiumchlorid in kleinen Portionen langsam zugegeben. Nach 1 Stunde wurde allmählich auf 30° erwärmt und 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Nach der üblichen Aufarbeitung blieb nur eine ölige braune Schmiere zurück, die aus keinem Lösungsmittel krystallisiert erhalten werden konnte.

b) Ringschluss mit Phosphorpentoxyd. 6,7 g der Säure (III) wurden in 140 cm³ trockenem Benzol mit 37 g Phosphorpentoxyd 1 Stunde unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Das Pentoxyd wurde anschliessend mit Wasser in Lösung gebracht und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Aus der Ätherlösung konnte mit Natronlauge 0,5 g nicht umgesetzte Säure zurückgewonnen werden. Aus dem neutralen Anteil liess sich ein schwach gelbliches Produkt vom Smp. 78° gewinnen, das aus Hexan umkrystallisiert wurde. Ausbeute 3,9 g (= 65 %).

3,780 mg Subst. gaben 10,604 mg CO₂ und 2,642 mg H₂O

3,270 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck* und *Brecher* 4,817 cm³ Na₂S₂O₃

C ₁₃ H ₁₆ O ₂	Ber. C 76,43	H 7,90	OCH ₃ 15,19%
	Gef. „ 76,56	„ 7,82	„ 15,23%

Semicarbazon des Dimethyl-methoxy-tetralons (IV). Das Semicarbazon wurde in gewohnter Weise hergestellt. Es lässt sich aus Aceton umkrystallisieren und schmilzt bei 243° unter Zersetzung.

3,685 mg Subst. gaben 8,718 mg CO₂ und 2,422 mg H₂O

2,241 mg Subst. gaben 0,331 cm³ N₂ (23°, 724 mm)

C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N ₃	Ber. C 64,34	H 7,33	N 16,08%
	Gef. „ 64,56	„ 7,35	„ 16,23%

Es ist bemerkenswert, dass die Cyclisierung mit Phosphorpentoxyd bei Ansätzen über 15 g wesentlich schlechtere Ausbeuten ergibt. Es bilden sich neben dem krystallisierten Produkt grosse Mengen brauner Harze.

c) Ringschluss mit Schwefelsäure. Bei einem Versuch zum Ringschluss mit Schwefelsäure wurde festgestellt, dass neben der Cyclisierung gleichzeitig eine Spaltung zum 1,2-Dimethyl-3-oxy-tetralon-(5) stattfindet.

2 g Säure (III) wurden in einem kleinen Schliffkölbchen mit 10 cm³ 80-proz. Schwefelsäure 5 Stunden auf 120—130° erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde auf Eis gegossen und mit Äther ausgezogen. Aus der Ätherlösung konnte mit Soda keine Säure zurück-

gewonnen werden. Mit Natronlauge liessen sich hingegen 1,8 g phenolische Anteile isolieren, die aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert wurden. Smp. 203°. Die Analyse stimmt auf das 1,2-Dimethyl-3-oxy-tetralon-(5).

3,700 mg Subst. gaben 10,254 mg CO₂ und 2,301 mg H₂O
 $C_{12}H_{14}O_2$ Ber. C 75,76 H 7,42%
 Gef. „ 75,63 „ 6,96%

Semicarbazon des 1,2-Dimethyl-3-oxy-tetralons. In üblicher Weise wurde das Semicarbazon hergestellt. Nach 24 Stunden wurden die ausgeschiedenen Krystalle abfiltriert und aus Dioxan umkrystallisiert. Smp. 243° (Zers.).

3,765 mg Subst. gaben 8,701 mg CO₂ und 2,372 mg H₂O
 1,798 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N₂ (24°, 725 mm)
 $C_{13}H_{17}O_2N_3$ Ber. C 63,14 H 6,93 N 16,99%
 Gef. „ 63,07 „ 7,05 „ 16,71%

1, 2, 5-Trimethyl-3-methoxy-naphtalin (VI).

Zu einer Grignard-Lösung aus 2,3 g Magnesium und 7,17 g Methyljodid (100% Überschuss) wurden 3,35 g des Tetralons (IV), gelöst in wenig Äther, langsam zugegeben. Anschliessend wurde noch 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und dann mit Eis und Salzsäure zersetzt. Die Ätherschicht wurde neutral gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Zur Wasserabspaltung wurde der Rückstand mit einem Körnchen Jod 1 Stunde auf 140° erhitzt. Nach dem Lösen in Äther wurde das Jod durch Schütteln mit einer Natriumthiosulfatlösung entfernt, die Ätherlösung gut gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (3,2 g) erstarrte zu einer Krystallmasse. Auf eine weitere Reinigung wurde wegen der äusserst leichten Löslichkeit verzichtet und das Rohprodukt direkt mit Selen dehydriert.

3 g des erhaltenen Produkts wurden mit 4 g Selen 4 Stunden auf 330° erhitzt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren der mit Äther ausgezogenen Substanz aus Äther schmolzen die Krystalle bei 103 bis 104° (1,45 g). Durch weiteres Umkrystallisieren aus Äthylalkohol und abwechselungsweise erfolgtes Sublimieren wurde ein farbloses Präparat vom Smp. 106—107° gewonnen.

3,696 mg Subst. gaben 11,392 mg CO₂ und 2,639 mg H₂O
 $C_{14}H_{16}O$ Ber. C 83,96 H 8,06%
 Gef. „ 84,11 „ 7,99%

Die Mutterlaugen wurden mit Pikrinsäure versetzt. Das bald auskrystallisierende Pikrat wurde aus Alkohol mehrere Male umkrystallisiert. Smp. 150—151,5° (Zers.). Das Pikrat ist unbeständig und zerfällt beim Aufbewahren.

1, 2, 5-Trimethyl-3-oxy-naphtalin (VII).

1 g des Trimethyl-methoxy-naphtalins (VI) wurde in möglichst wenig Eisessig heiss gelöst und dann bis zur Trübung wässrige, gesättigte Bromwasserstoffsäure zugesetzt. Nach 12 Stunden Kochen am Rückfluss wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, die Säure

etwas abgestumpft und das Reaktionsprodukt mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde mit Hydrogencarbonatlösung und nachher mit eiskalter Natronlauge ausgeschüttelt. Aus dem Laugeauszug konnten nach dem Ansäuern 800 mg Naphtol (VII) gewonnen werden. Versuche, die Substanz durch Krystallisieren zu reinigen, schlugen fehl. Entweder war die Substanz zu leicht löslich, oder aber die Verunreinigungen flockten zusammen mit der Substanz wieder aus. Durch dreimaliges Sublimieren liess sich das Naphtol aber trotzdem reinigen. Smp. 140—141° (schwache Zersetzung).

3,680 mg Subst. gaben 11,302 mg CO₂ und 2,456 mg H₂O

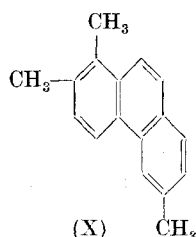
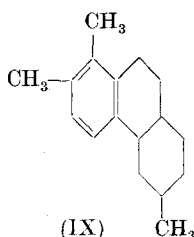
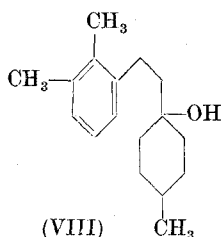
C₁₃H₁₄O Ber. C 83,82 H 7,58%

Gef. „ 83,81 „ 7,46%

Das Pikrat ist ebenfalls ziemlich leicht löslich. Es liess sich aus Äthylalkohol umkrystallisieren, ist aber, wie das Pikrat des Methoxy-naphtalins (VI), unbeständig.

B. 1, 2, 6-Trimethyl-phenanthren.

Bei der Dehydrierung von Hederagenin¹⁾ konnte früher ein Kohlenwasserstoff C₁₇H₁₆ isoliert werden, der sich mit dem hier beschriebenen 1,2,6-Trimethyl-phenanthren als identisch erwiesen hatte²⁾. Wir haben uns in der damals erfolgten kurzen Mitteilung auf die Wiedergabe der physikalischen Eigenschaften des Kohlenwasserstoffes und einiger Derivate beschränkt und beschreiben nun im folgenden den Gang der Synthese (Formeln VIII—X)³⁾⁴⁾.



α -(1,2-Dimethyl-phenyl-6)- β -(1-methyl-4-oxy-cyclohexyl-4)-äthan (VIII).

Zu 6 g aktivierten Magnesiumspänen wurden tropfenweise 34 g β -(1,2-Dimethyl-phenyl-6)-äthylbromid, in wenig Äther gelöst, zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion versetzte man mit der berechneten Menge 1-Methyl-cyclohexan-4-on und erwärmte während 15 Minuten zum Sieden. Das Reaktionsgemisch wurde nun wie üblich aufgearbeitet; das erhaltene Öl destillierte zwischen 130—160° (0,1 mm).

¹⁾ Ruzicka, Hösl und Ehmann, Helv. **17**, 442 (1934).

²⁾ Ruzicka und Smith, Chem. and Ind. **57**, 1210 (1938).

³⁾ Vgl. W. J. Smith, Diss. E.T.H. Zürich 1939.

⁴⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

1, 2, 6-Trimethyl-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-oktahydro-phenanthren (IX).

Die Wasserabspaltung aus dem oben beschriebenen tertiären Alkohol (VIII) und der Ringschluss wurden in einer einzigen Operation nach der Methode von *Bardhan* und *Sengupta*¹⁾ durchgeführt, indem 8 g des rohen Alkohols (VIII) in einem *Claisen*-Kolben zusammen mit 10 g Phosphorpentoxyd während 2 Stunden stehengelassen wurden. Anschliessend wurde der gebildete Kohlenwasserstoff abdestilliert. Das noch nicht farblose Destillat wurde 5 Minuten über metallischem Natrium zum Sieden erhitzt und dann fraktioniert destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 117—120° (0,06 mm) wurde zur Weiterverarbeitung verwendet.

1, 2, 6-Trimethyl-phenanthren (X).

Der oben beschriebene Kohlenwasserstoff (IX) wurde mit 3 g Selen während 17 Stunden bei 320° dehydriert. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit heissem Benzol und Äthylalkohol extrahiert, filtriert und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in alkoholischer Lösung mit 2,5 g Pikrinsäure in der Kälte stehengelassen. Nach einiger Zeit wurden 3,8 g kupferrote Nadeln abgeschieden, welche nach mehrmaligem Umkrystallisieren einen konstanten Schmelzpunkt von 167—168° aufwiesen.

3,739 mg Subst. gaben 8,455 mg CO₂ und 1,434 mg H₂O

3,032 mg Subst. gaben 0,262 cm³ N₂ (21°, 726 mm)

C₂₃H₁₉O₇N₃ Ber. C 61,45 H 4,23 N 9,35%

Gef. „ 61,71 „ 4,30 „ 9,58%

1,1 g des reinen Pikrates wurden in ätherischer Lösung mit wässrigem Ammoniak zersetzt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, verdampft und die zurückbleibenden 500 mg Öl durch Anreiben mit kaltem Äthylalkohol zur Krystallisation gebracht. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Petroläther schmolzen die farblosen Krystalle bei 128,5-129°.

3,740 mg Subst. gaben 12,704 mg CO₂ und 2,398 mg H₂O

C₁₇H₁₆ Ber. C 92,68 H 7,32%

Gef. „ 92,70 „ 7,17%

1, 2, 6-Trimethyl-phenanthren-chinon. 100 mg des oben beschriebenen Kohlenwasserstoffs (X) wurden in Eisessiglösung mit 200 mg Chromtrioxyd bei Zimmertemperatur oxydiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man orangerote Nadeln, die nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig und Äthylalkohol bei 207—208° schmolzen.

3,704 mg Subst. gaben 11,065 mg CO₂ und 1,900 mg H₂O

C₁₇H₁₄O₂ Ber. C 81,57 H 5,64%

Gef. „ 81,52 „ 5,75%

¹⁾ Soc. 1932, 2520.

Chinoxalinderivat. 55 mg Chinon wurden in wenig Eisessig gelöst und mit 30 mg o-Phenylen-diamin versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich gelbe Krystalle ab, welche abfiltriert und aus Benzol bis zum konstanten Schmelzpunkt von 181—182° umkrystallisiert wurden.

4,139 mg Subst. gaben 12,95 mg CO₂ und 1,97 mg H₂O

C ₂₃ H ₁₈ N ₂	Ber. C 85,69	H 5,62%
	Gef. „ 85,38	„ 5,33%

Die Analysen sind von den HH. H. Gubser und W. Manser ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg.
Techn. Hochschule, Zürich.

185. Cholin-esterase und Geschlechtsfunktion beim Meerschweinchen¹⁾.

Zugleich 5. Mitteilung über Beziehungen zwischen Sexualhormonen und Fermenten²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

von H. v. Wattenwyl, A. Bissegger, A. Maritz und E. A. Zeller.

(13. IX. 43.)

In den ersten vier Mitteilungen dieser Untersuchungsreihe (l. c.) wurde gezeigt, dass die Serum-ChE verschiedener Spezies durch die Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen beeinflusst wird. Bei der weiblichen weissen Ratte konnte eindeutig das Follikelhormon als die primäre Ursache dieser Veränderungen experimentell bestimmt werden. Es fanden sich in diesen Arbeiten, deren Ausgangspunkt Beobachtungen waren, die an B₁-avitaminotischen Ratten gemacht wurden⁶⁾, Hinweise, dass auch das männliche Sexualhormon eine ähnliche Funktion ausübe (4. Mitt., l. c.). Da wir annehmen, dass die durch das Follikelhormon bedingten ChE-Veränderungen in Zusammenhang mit der Kreislaufwirkung dieses Hormons stehen (vgl. Diskussion der Ergebnisse), müssten sie auch beim männlichen Hormon nachweisbar sein; denn auch beim männlichen Tier treten bei der Geschlechtsreifung nach den Untersuchungen von Steinach⁷⁾ weitgehende Umstellungen der Blutzirkulation auf.

Als Versuchstier wählten wir das Meerschweinchen, das den Vorteil bot, dass im Gegensatz zur Ratte auch das Männchen relativ

¹⁾ Ein Ausschnitt aus der vorliegenden Arbeit wurde von H. v. Wattenwyl und E. A. Zeller an der Tagung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft am 29. August 1943 vorgetragen.

²⁾ 1. Mitteilung: H. Birkhäuser und E. A. Zeller, Helv. **23**, 1460 (1940).

³⁾ 2. Mitteilung: E. A. Zeller und H. Birkhäuser, Helv. **24**, 120 (1941).

⁴⁾ 3. Mitteilung: E. A. Zeller, H. Birkhäuser, R. Wenner, H. v. Wattenwyl, Helv. **24**, 962 (1941).

⁵⁾ 4. Mitteilung: E. A. Zeller, H. Birkhäuser, R. Wenner, H. v. Wattenwyl, Helv. **24**, 1465 (1941).

⁶⁾ E. A. Zeller und H. Birkhäuser, Helv. **23**, 1457 (1940).

⁷⁾ E. Steinach, O. Peczenik und H. Kuhn, Wien. Klin. Woch.-schr. H. 5/6 (1938).