

Polycyclische Verbindungen, XVIII¹⁾

Über das cancerogen hochwirksame F-Norsteranthren Ein Beitrag zur Frage der endogenen chemischen Carcinogenese

von Emil Buchta^{*)} und Dieter Kießling²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg

Eingegangen am 27. April 1967

Die aus 3-[Indanyl-(1)]-propionsäuremethylester (**6**) in 7stufiger Reaktionsfolge erhaltene Acenaphthen-diessigsäure-(4.5) (**10d**) ist wegen schlechter Gesamtausbeute zur Darstellung des F-Norsteranthrens (**5b**) nicht brauchbar. Gut geeignet ist 2a.3.4.4a-Tetrahydro-pyracen (**11**). Mit Bernsteinsäureanhydrid entsteht die γ -Oxosäure **12a**, die reduziert und mit wasserfreier Flußsäure zum Keton **13a** cyclisiert wird. Das aus der Hydroxymethylen-Verbindung **13b** und Methyl-vinyl-keton erhaltene Addukt **14** gibt mit verd. Kalilauge das Keton **15a**, aus dem man nach Reduktion und Dehydrierung F-Norsteranthren (**5b**) erhält.

Unter den exogenen Noxen, die bei Menschen und Tieren maligne Tumoren hervorrufen, sind neben den energiereichen Strahlen vor allem chemische Substanzen zu nennen. Man kennt heute einige Hunderte cancerogene (oder carcinogene) Verbindungen³⁾. Zwischen Krebsentstehung und der dauernden Berührung mit bestimmten chemischen Substanzen hat Pott⁴⁾ bereits vor 200 Jahren eine Beziehung erkannt, die später wiederholt bestätigt wurde⁵⁾. Schließlich wurden cancerogene Stoffe im Steinkohlenteer⁶⁾ (3.4-Benzpyren⁷⁾) und im Zigarettenrauch⁸⁾ nachgewiesen.

^{*)} Herrn Professor Dr. C. D. Nenitzescu zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ XVII. Mitteilung: E. Buchta und H. Kröger, Liebigs Ann. Chem. 705, 190 (1967).

²⁾ Teil der Dissertation D. Kießling, Univ. Erlangen-Nürnberg 1962; s. auch Vortrag von E. Buchta im Hauptlaboratoriums-Kolloquium der Fa. Schering AG, Berlin-West (26. 5. 1965) und im Kolloquium des Instituts für Organische Chemie der Techn. Hochschule Aachen (22. 6. 1965).

³⁾ Siehe N. P. Buu-Hoï, in K. Fr. Bauer, Medizinische Grundlagenforschung, Bd. II, S. 469, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1959.

⁴⁾ Percival Pott, Chirurgical observations relative to the cancer of the scrotum, London 1775.

⁵⁾ Siehe z. B. R. Volkmann, Beiträge zur Chirurgie, S. 370, Leipzig 1875.

⁶⁾ K. Yamagiwa und K. Ischikawa, Mitt. med. Ges. Tokio 15, 295 (1915).

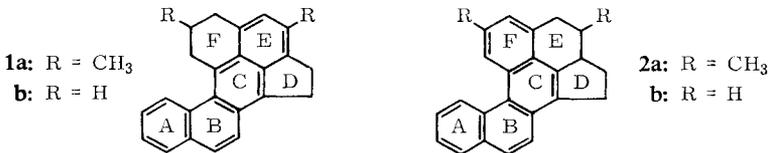
⁷⁾ J. W. Cook, C. L. Hewett und J. Hieger, J. chem. Soc. [London] 1933, 396; J. W. Cook und C. L. Hewett, ebenda 1933, 398.

⁸⁾ Im Teer des Tabakrauches wurde eine ganze Reihe von cancerogenen polycyclischen Kohlenwasserstoffen nachgewiesen, s. Lit.³⁾, dort S. 544.

Nach der *in vitro*-Umwandlung der Deshydroxycholsäure in das stark cancerogene 20-Methyl-cholanthren durch *Wieland* und *Dane*⁹⁾ ist die Frage gestellt worden, ob aus Sterinen, Gallensäuren, männlichen und weiblichen Sexualhormonen und Hormonen der Nebennierenrinde infolge eines fehlgeleiteten Stoffwechsels Verbindungen gebildet werden, die für die Entstehung bösartiger Tumoren verantwortlich wären (endogene chemische Carcinogenese)¹⁰⁾.

Bei der Aromatisierung von Steroiden sind verschiedene polycyclische Kohlenwasserstoffe zu erwarten: a) 1.2-Cyclopenteno- und 1.2-Cyclopentadieno-phenanthren sowie Chrysen und deren Mono- und Dimethylderivate aus weiblichen und männlichen Sexualhormonen bzw. Corticosteroiden. Diese Kohlenwasserstoffe erwiesen sich im Tierversuch als cancerogen schwach wirksam oder unwirksam¹¹⁾. b) Steroide mit einer 5 Kohlenstoffatome enthaltenden Seitenkette am C-Atom 17, wie die Gallensäuren, können unter Ausbildung eines neuen Ringes (E) in 20-Methyl-cholanthren übergehen⁹⁾. c) Aus einem Steroid mit 8 C-Atomen in geradliniger Anordnung in 17-Stellung und zweifachem Ringschluß (E und F) wäre ein hexacyclischer Kohlenwasserstoff zu erwarten.

*Bergmann*¹²⁾ hat die Umwandlung des Cholesterins (**3**) in das hypothetische 3.6-Dimethylsteranthren¹³⁾ („Steranthren“) diskutiert. Vom 3.6-Dimethylsteranthren und vom Grundkohlenwasserstoff sind, je nach Verteilung der Doppelbindungen, eine *lin.*- und eine *ang.*-



Form (**1a**, **1b** bzw. **2a**, **2b**) möglich¹⁴⁾. Von diesen 4 Kohlenwasserstoffen ist bisher nur das *ang.*-Steranthren (**2b**) synthetisiert worden¹⁵⁾, das im Pinselungs- und Injektionstest an der Maus genau so stark cancerogen ist wie 20-Methyl-cholanthren und 3.4-Benzpyren¹⁶⁾.

d) Schließlich wurde die Bildung des hypothetischen Kohlenwasserstoffs 3.6.6-Trimethyl-F-norsteranthren (**5a**) als Endstufe eines anomalen Cholesterinstoffwechsels diskutiert¹⁷⁾. Die Angliederung der Ringe E und F (**3** → **4**) könnte durch Dehydrierung zwischen C₁₂ und C₂₃ sowie C₁₁ und C₂₅ geschehen oder — was physiologisch wahr-

⁹⁾ *H. Wieland* und *E. Dane*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **219**, 240 (1933).

¹⁰⁾ *J. W. Cook*, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1210.

¹¹⁾ Literatur bei *H. Dannenberg*, Dtsch. med. Wschr. **83**, 1726 (1958).

¹²⁾ *W. Bergmann*, Z. Krebsforsch. **48**, 546 (1939).

¹³⁾ *H. Dannenberg*, Liebigs Ann. Chem. **568**, 100 (1950).

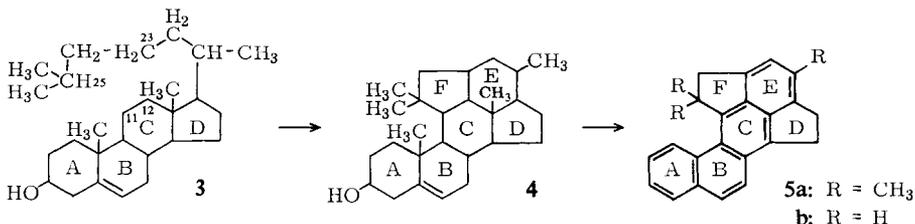
¹⁴⁾ *H. Dannenberg*, Z. Naturforsch. **9b**, 16 (1954).

¹⁵⁾ *H. Dannenberg* und *D. Dannenberg-von Dresler*, Liebigs Ann. Chem. **593**, 232 (1955).

¹⁶⁾ *H. Dannenberg* und *S. Läufer*, Chem. Ber. **89**, 2242 (1956), und zwar S. 2243, Fußnote 3.

¹⁷⁾ Beginn der Diplomarbeit *D. Kiefling*, Univ. Erlangen-Nürnberg 1959.

scheinlicher wäre — durch Dehydratisierung nach vorhergehender Hydroxylierung an C₁₁ und C₁₂. Die nächsten Schritte wären Elimination der OH-Gruppe als Wasser und Aromatisierung¹⁸⁾.



Die Darstellung von **5a** sowie des F-Norsteranthrens (**5b**) und ihre Prüfung auf cancerogene Wirkung ist wünschenswert. Die im Radium-Institut der Universität Paris durchgeführten Tierversuche haben ergeben, daß **5b** einen besonders hohen „Cancerogenizitätsindex“ besitzt und zu den stärksten Krebsnoxen gezählt werden muß. Lösungen in Olivenöl erzeugen bei männlichen und weiblichen Mäusen nach subkutaner Injektion Sarkome und Brustdrüsenepitheliome¹⁹⁾.

Im folgenden berichten wir über die Synthese von **5b**²⁰⁾.

Acenaphthen-diessigsäure-(4.5) (**10d**)

10d betrachteten wir als Schlüsselsubstanz für die Synthese von **5b**. Die Angliederung der Ringe D, B und A sollte analog *Buchta* und *Güllich*²¹⁾ bzw. *Buchta* und *Meyer*²²⁾ vorgenommen werden.

Zur Darstellung von **10d** gingen wir vom 3-[Indanyl-(1)]-propionsäuremethylester²³⁾ (**6**) aus, der mit Oxalsäurediäthylester zum 3-[Indanyl-(1)]-2-äthoxalylpropionsäuremethylester (**7**) kondensiert wurde. Das rohe **7** wurde mit konz. Schwefelsäure zum 2a.3-Dihydro-acenaphthen-dicarbonensäure-(4.5)-anhydrid (**8**) cyclisiert.

Bei den ersten Versuchen fiel **8** in zähflüssiger, nicht filtrierbarer Form an. Nach Aufnehmen in Benzol und Abdampfen des Lösungsmittels enthielt es noch harzige Nebenprodukte und ließ sich nicht umkristallisieren. Reines **8** erhielten wir durch Sublimation im Hochvakuum und anschließendes Umkristallisieren aus Ligroin. Um das Ausschütteln mit Benzol zu umgehen, variierten wir die Darstellungsbedingungen. Änderung der Reaktionsdauer und der Mengenverhältnisse der Komponenten waren jedoch ohne Erfolg. Es erwies sich am besten, das rohe **7** langsam bei 15–20° in die konz. Schwefelsäure eintropfen zu lassen; beim Ausfällen fiel **8** dann in fester, filtrierbarer Form an.

¹⁸⁾ E. *Buchta* und D. *Kießling*, *Naturwissenschaften* **48**, 302 (1961).

¹⁹⁾ A. *Lacassagne*, E. *Buchta*, D. *Kießling*, F. *Zajdela* und N. P. *Buu-Hoï*, *Nature* [London] **200**, 183 (1963); A. *Lacassagne*, F. *Zajdela*, N. P. *Buu-Hoï*, E. *Buchta* und D. *Kießling*, *Naturwissenschaften* **53**, 583 (1966).

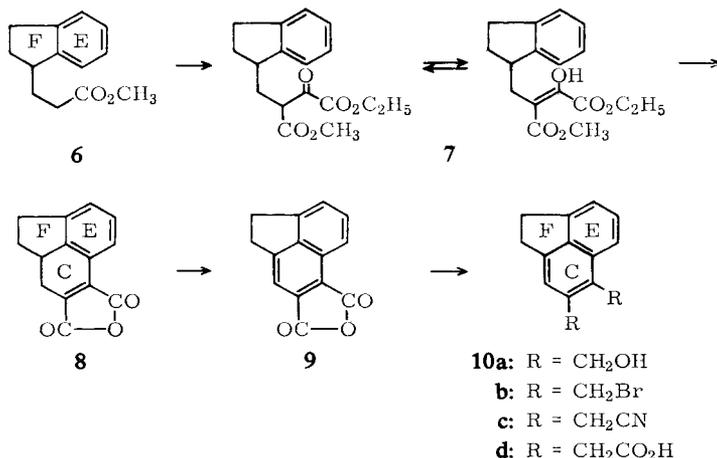
²⁰⁾ Vorläufige Mitteilung: E. *Buchta* und D. *Kießling*, *Naturwissenschaften* **49**, 280 (1962).

²¹⁾ E. *Buchta* und F. *Güllich*, *Chem. Ber.* **92**, 1366 (1959).

²²⁾ E. *Buchta* und K. *Meyer*, *Chem. Ber.* **95**, 213 (1962).

²³⁾ H. *Rapoport* und J. Z. *Pasky*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3788 (1956).

Die Dehydrierung von **8** mit Schwefel führte zum Acenaphthen-dicarbonsäure-(4.5)-anhydrid (**9**), das mit Lithiumalanat in absol. Tetrahydrofuran zum 4.5-Bis-hydroxymethyl-acenaphthen (**10a**) reduziert wurde. Mit Phosphortribromid entstand daraus



4.5-Bis-brommethyl-acenaphthen (**10b**). Die Überführung von **10b** in 4.5-Bis-cyanmethyl-acenaphthen (**10c**) mit Kaliumcyanid in wässrigem Äthanol gelang nur mit schlechter Ausbeute, denn beim Kochen der Komponenten wird **10b** zum Teil wieder in **10a** umgewandelt. Andererseits geht die Umsetzung in kaltem Äthanol, in dem **10b** beständig ist, zu langsam vor sich. Die Verseifung von **10c** zur Acenaphthen-diessigsäure-(4.5) (**10b**) wurde mit 40 Vol.-proz. Schwefelsäure unter Zusatz von etwas Eisessig vorgenommen.

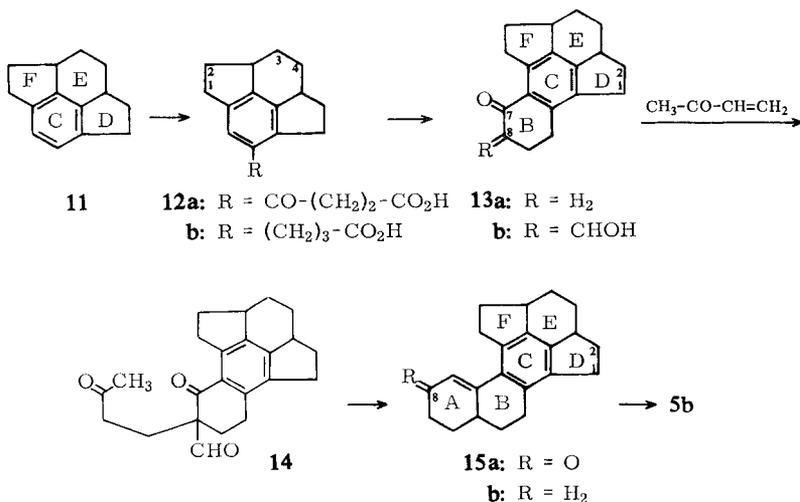
Da die Gesamtausbeute an **10d** nur 2–3% beträgt, mußte die Angliederung der Ringe D, B und A aufgegeben werden. Daher wandten wir uns dem im nächsten Abschnitt beschriebenen Syntheseweg für **5b** zu.

F-Norsteranthren (**5b**)

Als Ausgangsmaterial diente 2a.3.4.4a-Tetrahydro-pyracen²⁴⁾ (**11**), das eine Struktur besitzt, wie sie im Teilbezirk C, D, E und F von **5b** vorliegt. Bei der Friedel-Crafts-Acylierung mit Bernsteinsäureanhydrid entsteht in 82-proz. Ausbeute 7-[3-Carboxy-propionyl]-2a.3.4.4a-tetrahydro-pyracen (**12a**). Durch Huang-Minlon-Reduktion wird daraus die Säure **12b** erhalten, die bei der Cyclisierung mit wasserfreier Flußsäure 7-Oxo-2a.3.4.4a.7.8.9.10-octahydro-benzo[d]pyracen (**13a**) liefert.

²⁴⁾ A. G. Anderson jr. und R. H. Wade, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2274 (1952).

Zur Angliederung des Ringes A wird das α -Hydroxymethylen-ke-ton **13b** in absol. Benzol/absol. Methanol, wo es im tautomeren Gleichgewicht mit der für die Michael-Addition reaktiven Aldehyd-Form steht, mit Methylvinylketon und katalytischen Mengen Natriummethylat zum Addukt **14** umgesetzt, das beim Kochen mit 3-proz.



wäßriger Kalilauge in Dioxan — unter gleichzeitiger Elimination der Formyl-Gruppe als Natriumformiat — zum 8-Oxo-2a.3.4.4a.8.9.10.10a.11.12-decahydro-F-norsteranthren (**15a**) cyclisiert. Huang-Minlon-Reduktion liefert **15b**, aus dem durch Dehydrierung mit 30-proz. Pd/Kohle in 57-proz. Ausbeute F-Norsteranthren (**5b**) entsteht.

Die UV-Spektren der F-Norsteranthren-Derivate wurden in Äthanol aufgenommen. Das Spektrum des 8-Oxo-2a.3.4.4a.8.9.10.10a.11.12-decahydro-F-norsteranthrens (**15a**) zeigt Ähnlichkeit mit dem des 1-Oxo-1.2.3.4.9.10-hexahydro-phenanthrens²⁵⁾. Das Maximum von **15a** bei 320 m μ ist gegenüber dem Phenanthren-Derivat um 20 m μ nach längeren Wellen verschoben. — Das UV-Spektrum des 2a.3.4.4a.8.9.10.10a.11.12-Decahydro-F-norsteranthrens (**15b**) wurde mit dem des Styrols²⁶⁾ verglichen. Es hat ein Maximum bei 227 m μ , das gegenüber Styrol um etwa 15 m μ bathochrom verschoben ist. — F-Norsteranthren (**5b**) zeigt in den Maxima weitgehende Übereinstimmung mit Cholanthren²⁷⁾.

²⁵⁾ A. L. Wilds, L. W. Beck, W. J. Close, C. Djerassi, J. A. Johnson jr., T. L. Johnson und C. H. Shunk, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1985 (1947).

²⁶⁾ R. T. Arnold und S. Searles jr., J. Amer. chem. Soc. **71**, 2021 (1949).

²⁷⁾ L. F. Fieser und E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. **60**, 940 (1938).

| 5 b | Cholanthren ²⁷⁾ |
|---------------|----------------------------|
| 265.5 m μ | 261.5 m μ |
| 275 | 274 |
| 286 | 284.5 |
| 297 | 295 |
| 333 | 328 |
| 350 | 342 |
| 365 | 358 |
| 384 | 377 |

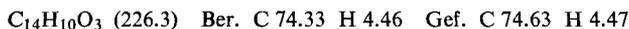
Zur Durchführung der Arbeit standen uns Mittel der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik* zur Verfügung, wofür wir Herrn Prof. Dr. A. Steinhofen danken möchten. Unser Dank gilt außerdem der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für geleistete finanzielle Hilfe.

Beschreibung der Versuche²⁸⁾

Acenaphthen-diessigsäure-(4.5)

3-[*Indanyl-(1)*]-2-äthoxalyl-propionsäuremethylester (7). — In einem 1-l-Rundkolben (Anschützaufsatz, Rückflußkühler mit CaCl₂-Rohr und Tropftrichter) läßt man zu 19.5 g granuliertem *Natrium* in 480 ccm absol. Äther 40.3 g absol. Äthanol in 160 ccm absol. Äther tropfen. Nach 12 Stdn. gibt man 180 g trockenen Oxalsäurediäthylester in 160 ccm absol. Äther in kleinen Anteilen hinzu. Die Suspension färbt sich unter schwacher Erwärmung hellgelb. Nach 30 Min. läßt man 160 g 3-[*Indanyl-(1)*]-propionsäuremethylester²³⁾ (6) in 160 ccm absol. Äther unter Umschütteln langsam zutropfen. Das Reaktionsgemisch färbt sich rot und wird anschließend 24 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung vorsichtig unter Schütteln mit einer kalten Lösung aus 48 ccm konz. Schwefelsäure + 640 ccm Wasser neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Äther wird unter schwachem Erwärmen i. Vak. entfernt. Das verbliebene dunkelrote Öl (280 g) ist ein Gemisch aus 7 und Oxalsäurediäthylester, das nicht destillativ getrennt werden kann, da 7 decarboxyliert.

2a.3-Dihydro-acenaphthen-dicarbon säure-(4.5)-anhydrid (8). — Das rohe 7 läßt man unter Rühren langsam zu 1.5 l konz. Schwefelsäure tropfen, wobei die Temperatur durch Eiskühlung bei 15–20° gehalten wird. Man läßt 2.5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und tropft dann unter kräftigem Rühren auf 3 kg Eis. Man wartet, bis das zunächst ölig ausfallende Anhydrid fest geworden ist, ehe die weitere Ausfällung vorgenommen wird. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über CaCl₂ bei 160°/0.2 Torr sublimiert. Aus Ligroin blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 170–171°. Ausbeute 38 g (21%, bez. auf 6).



Acenaphthen-dicarbon säure-(4.5)-anhydrid (9). — 22.6 g 8 werden mit 3.2 g Schwefel innig verrieben und auf 220° (Bad; Steigrohr) erhitzt. Die H₂S-Entwicklung setzt nach dem Schmel-

²⁸⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

zen ein. Man hält 30 Min. bei 200°, 15 Min. bei 235° und läßt erkalten. Es wird pulverisiert und bei 200°/0.2 Torr sublimiert. Aus Benzol eigelbe Kristalle vom Schmp. 216–217°. Ausbeute 17.1 g (76%).

$C_{14}H_8O_3$ (224.2) Ber. C 74.99 H 3.60 Gef. C 75.34 H 3.59

4.5-Bis-hydroxymethyl-acenaphthen (10a). — Zur Suspension von 4 g gepulvertem $LiAlH_4$ in 55 ccm absol. Tetrahydrofuran (THF) läßt man unter leichtem Sieden und kräftigem Rühren die etwa 60° warme Lösung von 14 g **9** in 200 ccm absol. THF tropfen. Es wird noch 1.5 Stdn. unter Rühren gekocht und dann im Eisbad gekühlt. Die nach dem Zersetzen mit wenig Wasser und anschließend mit verd. Schwefelsäure gebildeten 2 Phasen werden getrennt. In der wäßr. Schicht ist ein Teil des THF gelöst; sie wird mit NaCl gesättigt und mit THF extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesätt. NaCl-Lösung neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des THF erhaltene Rückstand wird nach dem Erkalten durch Zugabe von wenig Benzol oder Toluol beim Anreiben kristallin. Umkristallisieren aus einem dieser Lösungsmittel ergibt **10a** als blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 130–131°. Ausbeute 8 g (59%).

$C_{14}H_{14}O_2$ (214.3) Ber. C 78.48 H 6.59 Gef. C 78.15 H 6.55

4.5-Bis-brommethyl-acenaphthen (10b). — Zur Suspension von 12 g **10a** in 48 ccm Benzol + 48 ccm Toluol läßt man unter Rühren 18 g PBr_3 in 50 ccm Benzol tropfen. Es bildet sich eine braune Lösung, die jeweils 1.5 Stdn. bei Raumtemperatur und bei 50° gerührt wird. Dann wird abgekühlt und in 400 ccm Eiswasser gegossen. Nach dem Abtrennen der 2 Phasen wird die wäßr. Schicht 2mal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Nach dem Eindampfen verbleibt ein dunkles, festes Produkt, das im Heißextraktor mit Petroläther (40–70°) insgesamt 60 Stdn. extrahiert wird. Bereits in der Hitze kristallisiert **10b** aus. Der Petroläther wird abdestilliert und der Rückstand aus Ligroin 2mal umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 155–156°. Ausbeute 16.4 g (86%).

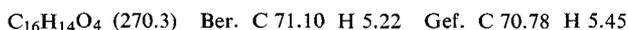
$C_{14}H_{12}Br_2$ (340.1) Ber. C 49.45 H 3.56 Br 47.00 Gef. C 49.77 H 3.74 Br 47.18

4.5-Bis-cyanmethyl-acenaphthen (10c). — Zu 5 g KCN in 12.5 ccm Wasser + 42.5 ccm Äthanol gibt man unter Rühren und Erhitzen portionsweise 10 g **10b**. Es wird noch 1 Stde. unter Rückfluß gerührt, das Äthanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 80 ccm Benzol versetzt. Die benzol. Lösung wird azeotrop entwässert und auf etwa die Hälfte eingengt. Nach dem Erkalten kristallisiert **10c** aus und wird abgesaugt. Einengen der Mutterlauge ergibt einen zweiten Anteil. Aus Benzol erhält man hellgelbe Kristalle vom Schmp. 169–170°. Ausbeute 2.4 g (35%).

$C_{16}H_{12}N_2$ (232.3) Ber. C 82.73 H 5.21 N 12.06 Gef. C 82.60 H 5.21 N 12.00

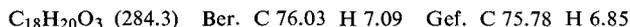
Acenaphthen-diessigsäure-(4.5) (10d). — 3 g **10c** werden mit 30 ccm 40 Vol.-proz. Schwefelsäure + 3 ccm Eisessig bei 170° (Bad) 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach einiger Zeit scheidet sich **10d** in Nadeln ab. Man läßt erkalten, versetzt mit 15 ccm Wasser, saugt ab und wäscht 2mal mit Wasser. Dann wird das Produkt samt Filter mit einer Lösung von 5 g Na_2CO_3 in 50 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Filtrieren verbleibende Rückstand wird nochmals mit Na_2CO_3 -Lösung ausgekocht. Die vereinigten Lösungen läßt man unter Rühren langsam zu 50 ccm Salzsäure + 50 ccm Wasser tropfen,

wobei **10d** in grauen Flocken ausfällt. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus 30-proz. Essigsäure unter Zugabe von Tierkohle erhält man blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 232–233°. Ausbeute 2.4 g (68%).

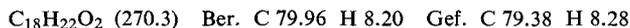


F-Norsteranthren

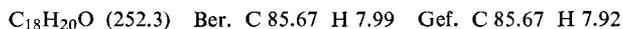
7-[3-Carboxy-propionyl]-2a.3.4.4a-tetrahydro-pyracen (**12a**). — 21 g 2a.3.4.4a-Tetrahydro-pyracen²⁴⁾ (**11**) und 24 g Bernsteinsäureanhydrid werden unter schwachem Erwärmen in 200 ccm trockenem Nitrobenzol gelöst und auf 0° abgekühlt, wobei beide Komponenten sich teilweise wieder ausscheiden. Durch Zugabe von 70.5 g gepulvertem, wasserfreiem AlCl_3 in 250 ccm trockenem Nitrobenzol bei 0° färbt sich das Gemisch rot. Der Kolben bleibt mit einem CaCl_2 -Rohr verschlossen 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann wird unter Rühren auf Eis + konz. Salzsäure gegossen, das Nitrobenzol mit Wasserdampf abgeblasen, abgekühlt und das kristalline Produkt zerkleinert. Man saugt ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet 1 Stde. bei 80°. Zum Umkristallisieren und Entwässern wird mit 100 ccm Benzol am Wasserabscheider gekocht. Danach wird die dunkelbraune Lösung in Eiswasser gekühlt. Die Säure **12a** scheidet sich für die Weiterverarbeitung genügend rein ab. Eine zweite, weniger reine Fraktion wird beim Einengen der Mutterlauge erhalten. Es wird 3mal aus 30-proz. Essigsäure umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 139–140°. Ausbeute 26.8 g (82%).



7-[3-Carboxy-propyl]-2a.3.4.4a-tetrahydro-pyracen (**12b**). — 27 g **12a** werden mit 60 ccm Äthanol, 25 g KOH , 48.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat und 160 ccm Diäthylenglykol bei 140–150° (Bad) 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann werden Äthanol, Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert; bei 185° (innen) wird ein Steigrohr aufgesetzt und die Lösung 3 Stdn. bei 210–220° gehalten. Man läßt erkalten, gießt in 300 ccm Wasser, extrahiert 2mal mit Äther, verwirft die Ätherschicht, befreit die alkalische Lösung durch Erwärmen auf dem Wasserbad von gelöstem Äther und läßt sie unter Rühren in 300 ccm verd. Salzsäure eintropfen. Die abgeschiedene Säure **12b** wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und bei 80° getrocknet; für die Weiterverarbeitung ist sie genügend rein. Man kristallisiert 3mal aus 30-proz. Essigsäure unter Zugabe von Tierkohle um und erhält 24 g (93%) farblose Nadeln vom Schmp. 107–108°.



7-Oxo-2a.3.4.4a.7.8.9.10-octahydro-benzo[d]pyracen (**13a**). — 24 g rohe Säure **12b** werden in einer 500-ccm-Polyäthylflasche mit 200 ccm wasserfreier Flußsäure versetzt und durch Umschütteln gelöst. Man läßt 2 Tage bei 20° stehen, entfernt die Flußsäure durch Abblasen mit Preßluft, gibt 300 ccm gesätt. K_2CO_3 -Lösung hinzu und nimmt das Keton **13a** in Benzol auf. Die alkalische Schicht wird 2mal mit Benzol extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man entfernt das Benzol und destilliert den Rückstand im Säbelkolben; Sdp._{0.03} 158–163°. Das Destillat wird fest und bildet nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (40–70°) farblose Blättchen vom Schmp. 103–104°. Ausbeute 18.6 g (83%).



2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol/Pyridin (2 : 3) rote Kristalle vom Schmp. 273 bis 274° (Zers.).

$C_{24}H_{24}N_4O_4$ (432.5) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.96 Gef. C 66.00 H 5.75 N 12.85

7-Oxo-8-hydroxymethylen-2a.3.4.4a.7.8.9.10-octahydro-benzo[d]pyracen (**13b**). — Trockenes $NaOCH_3$ (aus 17 g Natrium und 150 ccm absol. Methanol) wird pulverisiert und in 150 ccm absol. Benzol suspendiert. Dazu läßt man unter Rühren 53 g trockenen Ameisensäureäthylester in 200 ccm absol. Benzol tropfen. Das Gemisch wird in Stickstoffatmosphäre unter Rühren auf 0–5° abgekühlt. Nach 15 Min. läßt man 18 g **13a** in 200 ccm absol. Benzol in 1 Stde. zutropfen, wobei sich der Kolbeninhalt grün färbt. Es wird unter Eiskühlung 5 Stdn. gerührt. Die Farbe wechselt nach Gelbbraun und das Na-Salz von **13b** fällt gelatinös aus. Man läßt unter Stickstoff 12 Stdn. stehen, gibt in 1.5 l Wasser, schüttelt kräftig durch und trennt. Die wäbr. Schicht wird 2mal mit Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Lauge und wäbr. Lösung werden vereinigt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei **13b** als Emulsion ausfällt. Man nimmt in Benzol auf, extrahiert die wäbr. Schicht mit Benzol, vereinigt die organischen Phasen, wäscht mit Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Das nach Abdestillieren des Benzols verbliebene Öl wird mit wenig Äther verdünnt und in Aceton/ CO_2 gekühlt. Nach einiger Zeit erstarrt es beim Anreiben kristallin. Für die Weiterverarbeitung ist die Substanz genügend rein. Bei Sublimation scheidet sich am Kühlpfropfen eine zähe Flüssigkeit ab, die bei Anreiben mit Äther/Methanol (1 : 2) und Kühlen kristallisiert. Man wiederholt diese Operation 2mal und erhält goldgelbe Kristalle vom Schmp. 68–69°. Ausbeute 18 g (90%). **13b** färbt sich mit $FeCl_3$ dunkelgrün.

$C_{19}H_{20}O_2$ (280.3) Ber. C 81.39 H 7.19 Gef. C 81.64 H 7.14

7-Oxo-8-[3-oxo-butyl]-8-formyl-2a.3.4.4a.7.8.9.10-octahydro-benzo[d]pyracen (**14**). — 10 g **13b** in 200 ccm absol. Benzol werden unter Rühren mit 72 mg Natrium in 125 ccm absol. Methanol versetzt. Bei 5° läßt man unter Stickstoff 13.5 g frisch dest., mit Hydrochinon stabilisiertes Methylvinylketon in 35 ccm absol. Benzol in 1 Stde. unter Rühren zutropfen. Dann wird 5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, nach 24stdg. Stehenlassen unter Stickstoff mit 300 ccm Wasser versetzt, kräftig durchgeschüttelt und getrennt. Die wäbr. Schicht wird 2mal mit Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit verd. Natronlauge und Wasser geschüttelt. Der nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Benzols verbliebene rotbraune Rückstand erstarrt beim Kühlen in Aceton/ CO_2 zu blaßgelben Kristallen, die zur Weiterverarbeitung genügend rein sind. Ausbeute 10.7 g (85%) rohes **14**.

8-Oxo-2a.3.4.4a.8.9.10.10a.11.12-decahydro-F-norsteranthren (**15a**). — 8.6 g **14** in 210 ccm Dioxan werden mit 10.2 g KOH in 330 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten in 500 ccm Wasser gegossen. Man extrahiert 3mal mit Benzol, wäscht die vereinigten benzol. Phasen mit Wasser neutral und trocknet über Na_2SO_4 . Nach dem Abdestillieren des Benzols verbleibt ein rotes Öl, das noch heiß zu gelben Kristallen erstarrt. Man löst **15a** in 50 ccm Benzol, gibt über eine Säule aus basischem Al_2O_3 (Akt.-St. I), dampft ein und kristallisiert aus Methanol um; blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 150–151°. Ausbeute 6 g (80%).

$C_{22}H_{24}O$ (304.4) Ber. C 86.80 H 7.95 Gef. C 86.30 H 8.06

2a.3.4.4a.8.9.10.10a.11.12-Decahydro-*F*-norsteranthren (**15b**). — 4.5 g **15a**, 6.15 g *KOH*, 15 ccm 85-proz. *Hydrazinhydrat* und 300 ccm Diäthylenglykol werden bei 160–170° (Bad) 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann werden Wasser und überschüssiges *Hydrazinhydrat* abdestilliert; bei 190° (innen) wird ein Steigrohr aufgesetzt und 3 Stdn. bei 230–235° gehalten. Nach dem Erkalten wird in 400 ccm Wasser gegossen, mit verd. Salzsäure angesäuert und 3 mal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten benzol. Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Säbelkolben destilliert: $\text{Sdp}_{-0.05}$ 174–178°. Das zähflüssige Destillat kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 100–101°; Ausbeute 3.5 g (81%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}$ (290.4) Ber. C 90.98 H 9.02 Gef. C 90.92 H 8.78

F-Norsteranthren (**5b**). — 2 g **15b** werden mit 500 mg 30-proz. *Pd/Kohle* gut gemischt und in einem 10-ccm-Kölbchen mit Steigrohr im Salzbad unter Stickstoff 3 Stdn. auf 310–320° erhitzt. Man läßt abkühlen und sublimiert bei 230°/0.01 Torr. Aus Ligroin/Benzol (3 : 2) blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 209–210°, die in verd. Lösung intensiv blauviolett fluoreszieren. Ausbeute 1.1 g (57%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}$ (280.4) Ber. C 94.25 H 5.75 Gef. C 94.19 H 5.77

[86/67]