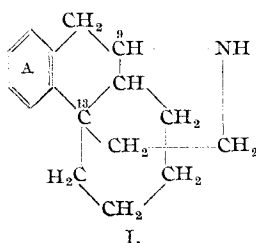


75. Rudolf Grewe: *Synthesen in der Phenanthren-Reihe (I. Mittel.)*.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 24. Januar 1939.)

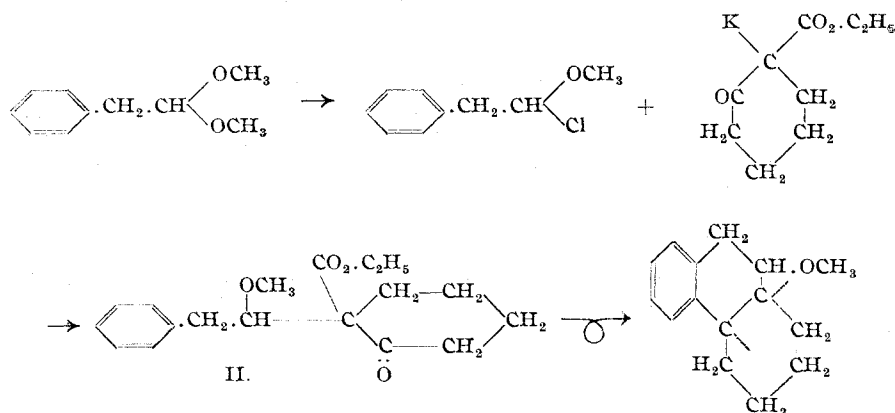
Den Morphinium-Alkaloiden liegt das Ringsystem I zugrunde, das man vom Phenanthren und auch vom Isochinolin ableiten kann.



Die Synthese eines solchen Gebildes müßte vom Phenanthren-Ringsystem ausgehend möglich sein, wenn die Erfüllung folgender Bedingungen gelingt: 1) Der Ring A und nur dieser hat aromatische Struktur, 2) Die C-Atome 9 und 13 tragen stickstoffhaltige, zum Ringschluß befähigte Substituenten.

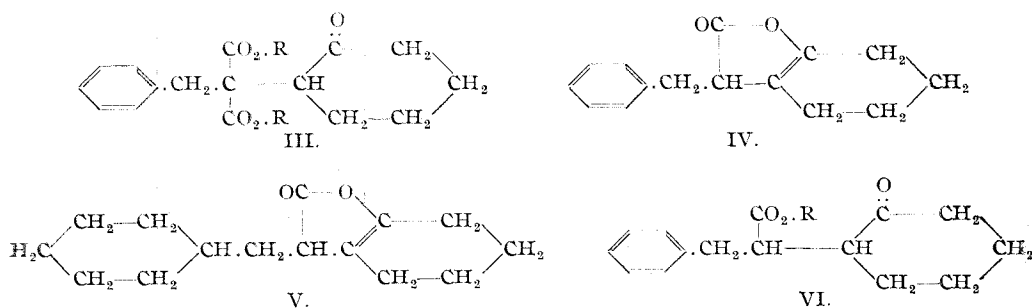
Bisher sind noch keine Synthesen bekannt, welche die Darstellung partiell hydrierter Phenanthrenderivate mit einem geeigneten Substituenten am C-Atom 9, ganz abgesehen von der geforderten Gruppierung am C-Atom 13, gestatten. Von den bekannten synthetischen Verfahren sind nämlich diejenigen nicht anwendbar, welche vom Phenanthren, Naphthalin oder Biphenyl ausgehen, oder solche, die Deka-, Dodeka- bzw. Perhydro-phenanthrene liefern — alle diese erfüllen die oben genannte erste Bedingung nicht. Die noch verbleibenden ringsynthetischen Methoden sind insofern eng miteinander verknüpft, als das Ausgangsmaterial stets ein Abkömmling des β -Phenyl-äthylbromids ist, so daß das C-Atom 9 des entstehenden Phenanthrenkörpers nicht substituiert sein kann.

Vielleicht ist es möglich, diese Schwierigkeit auf folgendem Wege zu umgehen:

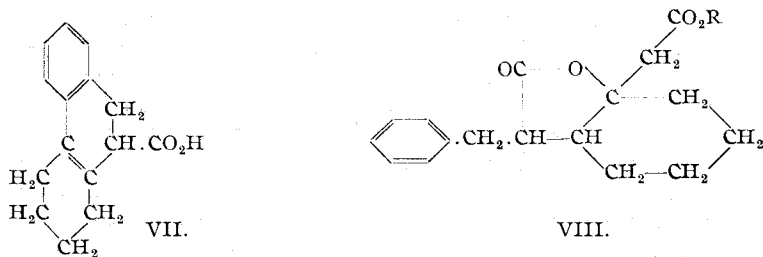


In der Tat ist das Zwischenprodukt II darstellbar (vergl. Versuchsteil), doch werden die später als Ausgangsmaterial notwendigen, komplizierter gebauten Phenylacetaldehyd-Derivate außerordentlich unbeständig sein; die eingehende Bearbeitung dieses Verfahrens erscheint deshalb nicht lohnend, zumal die weiteren Umwandlungen des Stoffes II keine eindeutigen Ergebnisse liefern.

In folgendem wird ein neuer Weg zur Darstellung geeigneter Phenanthren-Derivate beschrieben.

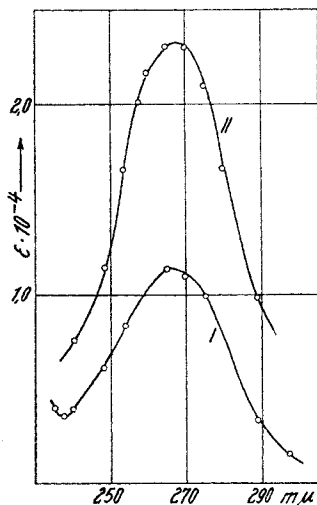


Läßt man die Natriumverbindung des Benzylmalonesters auf α -Chlorcyclohexanon einwirken, so entsteht ein Gemisch aus dem Malonester-Derivat III und dem ungesättigten γ -Lacton IV in einem Mengenverhältnis, das von den angewandten Reaktionsbedingungen abhängt. Es hat sich bisher als unmöglich erwiesen, die Kondensation in eine einheitliche Richtung zu lenken. Bei der weiteren Verarbeitung ist jedoch auch das schwer zu trennende Stoffgemisch verwendbar, da beide Komponenten zu den gleichen Endprodukten führen. Durch Verseifung des Malonester-Derivates III und anschließende Decarboxylierung gewinnt man die Ketosäure VI ($\text{R} = \text{H}$), die durch Wasserentziehung leicht das reine Lacton IV liefert. Die Doppelbindung dieses Lactons ist katalytisch nicht hydrierbar. Mit PtO_2 als Katalysator nimmt der Stoff 3 Mol. Wasserstoff auf und geht über in die Verbindung V, wie man durch Aufspaltung des Lactonringes und Darstellung kristallisierter Ketonderivate zeigen kann.



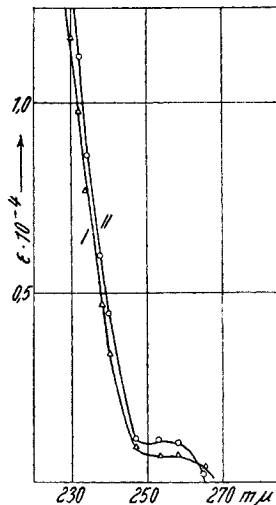
Wird die Ketosäure VI ($\text{R} = \text{H}$) in sirupöser Phosphorsäure gelöst und die Mischung gelinde erwärmt, so beginnt alsbald die Abscheidung einer kristallinen Säure $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$, der die Formel VII zukommen muß, denn sie verbraucht bei der Benzoepersäuretitration 1 Atom Sauerstoff und geht beim Schmelzen

mit Palladiummohr quantitativ in Phenanthren über. Das U.-V.-Absorptionsspektrum der Säure (Abbild. 1, Kurve I) mit einem Maximum bei 265 $m\mu$ ($\log \epsilon_{\text{Max.}} = 4.05$) ist dem des 1.2-Dihydro-naphthalins sehr ähnlich, für das R. A. Morton und A. Gouveia¹⁾ ein Maximum bei 262 $m\mu$ mit $\log \epsilon_{\text{Max.}} = 4.01$ angeben.



Abbild. 1.

I. Hexahydrophenanthren-carbonsäure-(9) (VII).
II. Keton X (Semicarbazon).



Abbild. 2.

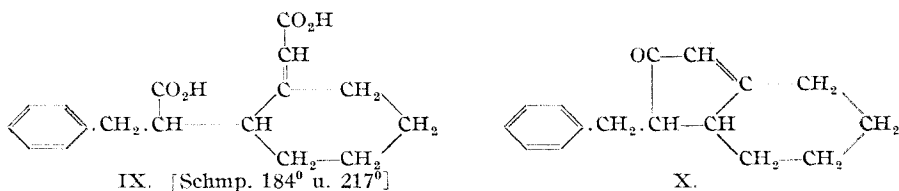
Dicarbonsäuren IX
(Methylester).
I. Säure, Schmp. 184°.
II. Säure, Schmp. 217°.

Weitere Versuche werden durchgeführt, um aus der Verbindung IV komplizierter gebaute Phenanthrenabkömmlinge darzustellen. Bei den bisher untersuchten Reaktionen hat es sich jedoch herausgestellt, daß die Synthese der gesuchten Zwischenprodukte nur auf Umwegen gelingt. Als Beispiel sei die Anwendung der Reformatskyschen Synthese beschrieben.

Bei der Einwirkung von Bromessigester und Zink auf den Ketoester VI ($R = C_2H_5$) spaltet dieser Alkohol ab unter Rückbildung des ungesättigten Lactons IV. Indessen läßt sich diese unerwünschte Reaktion umgehen, wenn man die freie Ketosäure VI ($R = H$) mit einem Überschuß der Reagenzien behandelt. Es entsteht das erwartete gesättigte Lacton VIII ($R = C_2H_5$). Versuche, den Lactonring unter den verschiedensten Bedingungen durch Einwirkung von Alkohol zum Oxyester aufzuspalten, sind erfolglos geblieben. Dagegen wirken Alkalien auf den Stoff rasch und schon in der Kälte ein, doch ist es auch unter den mildesten Bedingungen nicht möglich, die zugehörige Oxysäure zu isolieren. Man erhält stets ein Gemisch zweier ungesättigter Dicarbonsäuren von den Schmp. 184° und 217°, die leicht voneinander getrennt werden können, da die erstere ein in Alkohol schwerlösliches Kaliumsalz bildet. Beide Säuren sind auf Grund

¹⁾ Journ. chem. Soc. London 917 [1934].

des U.-V.-Absorptionsspektrums ihrer Dimethylester (Abbild. 2) α,β -ungesättigt²⁾; sie geben bei der Destillation der Bariumsalze das gleiche α,β -ungesättigte Keton (Spektrum des Semicarbazons Abbild. 1). Es wird deshalb angenommen, daß die bei der Verseifung des Ester-Lactons VIII unter Wasserabspaltung entstehenden Säuren stereoisomer sind. Sie enthalten eine semicyclische Doppelbindung und besitzen beide die Strukturformel IX. Dem aus ihnen gewonnenen α,β -ungesättigten Keton kommt demnach die Formel X zu.



In ihrem chemischen Verhalten weisen beide Säuren gewisse Unterschiede auf. Die niedrig schmelzende Form gibt beim Erhitzen mit sirupöser Phosphorsäure auf 150° eine Lactonsäure von der Formel VIII ($R = H$), die auch aus dem Lactonester durch saure Verseifung entsteht. — Die hochschmelzende Dicarbonsäure wird unter den gleichen Bedingungen nicht verändert. Erst oberhalb 160° setzt eine Reaktion ein, die in mäßiger Ausbeute zu einer Monocarbonsäure von der Zusammensetzung $C_{17}H_{18}O_3$ führt. Über die Konstitution dieser Substanz können noch keine sicheren Aussagen gemacht werden.

Das ungesättigte Keton X gibt bei der Behandlung mit P_2O_5 ein stark fluorescierendes Öl, aus dem keine einheitlichen Produkte isoliert werden können. Gegenüber Aluminiumchlorid oder Zinntetrachlorid bleibt das Keton auch bei Anwendung energischer Reaktionsbedingungen unverändert.

Die Arbeit wurde mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt, der ich hiernit meinen besten Dank ausspreche. Bei den Versuchen leistete mir Fr. S. Plathner wertvolle Hilfe.

Beschreibung der Versuche.

[β -Phenyl- α,α' -dicarbäthoxy-äthyl]-cyclohexanon-(2) (III): Man suspendiert 20 g Natrium in 1000 ccm trockenem Benzol, fügt die berechnete Menge Benzylmalonsäure-äthylester hinzu und kühlt nach beendigter Reaktion auf Zimmertemperatur ab. Dann werden unter starker Außenkühlung 122 g Chlor-cyclohexanon eingetropft. Nachdem man die Lösung 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt hat, wird sie mit Wasser gewaschen, getrocknet, abgedampft und im Vak. destilliert: Sdp._{0,3} 180°, Ausb. 175 g. Der Ester liefert bei der Elementaranalyse etwas zu hohe C-Werte; er enthält

2) Für α,β -ungesätt. Säuren ist ein steiler Anstieg der U.-V.-Absorptionskurve bei 240 m μ charakteristisch; vergl. K. Dimroth, B. **71**, 1343 [1938]. Die in den vorliegenden Fällen auftretende niedrige Absorptionsbande bei 257 m μ rührt vom Benzolkern des Moleküls her. — Die Spektren sind von Hrn. cand. chem. Breywisch im hiesigen Institut aufgenommen worden; ϵ ist berechnet nach $\frac{1}{c \cdot d} \log \frac{J_0}{J}$; d in cm, c in Mol/l. Lösungsmittel ist Äther.

das ungesätt. Lacton IV beigemischt, von dem er wegen der nahe beieinander liegenden Siedepunkte durch Destillation nicht vollständig getrennt werden kann. Wenn man die oben beschriebene Reaktion ohne Kühlung vornimmt, so wird der Anteil an Lacton wesentlich erhöht. Letzteres siedet bei etwa 190°/0.3 mm und erstarrt in der Vorlage. Es ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln leichtlöslich und wird aus Benzin umkrystallisiert: Schmp. 74°.

5.064 mg Sbst.: 14.640 mg CO₂, 3.160 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₂. Ber. C 78.91, H 7.06. Gef. C 78.85, H 7.06.

Katalytische Hydrierung des Lactons IV: 2 g Lacton IV werden in Eisessig gelöst und bei Gegenwart eines Platinkatalysators in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme von 660 ccm H₂ (berechnet 700 ccm für 3 Mol. H₂) ist die Hydrierung beendet. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl siedet bei 162°/0.35 mm. Beim Behandeln mit methylalkohol. Kalilauge entsteht daraus eine ölige Ketosäure die nach Veresterung mit Äthanol-Schwefelsäure ein gut krystallisierendes Semicarbazon vom Schmp. 155° in quantitativer Ausbeute liefert.

4.731 mg Sbst.: 11.120 mg CO₂, 4.000 mg H₂O. — 3.068 mg Sbst.: 0.327 ccm N₂ (21.5°, 766 mm).

C₁₈H₃₁O₃N₃. Ber. C 64.04, H 9.28, N 12.45. Gef. C 64.10, H 9.46, N 12.45.

[β-Phenyl-α-carbäthoxy-äthyl]-cyclohexanon-(2) (VI): Man löst 150 g des Esters III in 320 ccm Äthanol, fügt eine Lösung von 130 g Natriumhydroxyd in 320 ccm Wasser hinzu und erhitzt mehrere Stdn. auf dem Wasserbade. Das entstandene Malonsäurederivat wird wie üblich isoliert und im Ölbad durch Erwärmen auf 150° im Vak. decarboxyliert. Der erhaltene Sirup wird anschließend durch Erhitzen mit 5-proz. alkohol. Schwefelsäure verestert und das Reaktionsprodukt im Vak. destilliert, wobei es in der Vorlage krystallin erstarrt: Schmp. 45°, Sdp._{0.3} 165°, Ausb. 130 g.

4.941 mg Sbst.: 13.410 mg CO₂, 3.490 mg H₂O.

C₁₇H₂₂O₃. Ber. C 74.40, H 8.09. Gef. C 74.48, H 7.95.

Das Phenylhydrazon schmilzt bei 175°. Es wird aus Dioxan-Äthanol umkrystallisiert. Die Krystalle zersetzen sich allmählich beim Aufbewahren.

5.231 mg Sbst.: 14.490 mg CO₂, 3.600 mg H₂O. — 3.701 mg Sbst.: 0.225 ccm N₂ (22°, 758 mm).

C₂₃H₂₈O₃N₂. Ber. C 75.80, H 7.74, N 7.68. Gef. C 75.55, H 7.70, N 7.02.

Bei der Darstellung des Semicarbazons erhält man als Hauptprodukt einen in schönen Nadeln krystallisierenden Stoff vom Schmp. 174° (I). Aus der Mutterlauge wird ein zweites, feinkrystallines Semicarbazon vom Schmp. 153° (II) gewonnen, das, mit dem ersten gemischt, eine starke Schmelzpunktsdepression (Misch.-Schmp. 140°—145°) gibt. Beide Semicarbazone liefern bei der Spaltung den gleichen Ketoester (VI).

4.908 mg Sbst. I: 11.730 mg CO₂, 3.350 mg H₂O. — 3.130 mg Sbst. I: 0.351 ccm N₂ (25.5°, 760 mm). — 4.811 mg Sbst. II: 11.480 mg CO₂, 3.290 mg H₂O. — 3.055 mg Sbst. II: 0.334 ccm N₂ (23°, 754 mm).

C₁₈H₂₅O₃N₃. Ber. C 65.22, H 7.61, N 12.68.

Gef. (I) „ 65.18, „ 7.64, „ 12.97.

„ (II) „ 65.08, „ 7.65, „ 12.51.

5.6.7.8.9.10-Hexahydro-phenanthren-carbonsäure-(9) (VII): Man löst die durch Verseifung des Esters VI erhaltene, ölige Säure in sirupöser

Phosphorsäure und erwärmt auf dem Wasserbade. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. verdünnt man mit Wasser und filtriert das feste Reaktionsprodukt ab. Aus Benzol-Benzin oder Tetrachlorkohlenstoff umkrystallisiert, hat es den Schmp. 161° .

Benzopersäure-Titration: Die für 95.0 mg Sbst. nach 40 Stdn. verbrauchte Benzopersäuremenge entspricht 16.60 ccm n_{20}° -Thiosulfat, das sind 0.99 Atome O pro Molekül. 5.190 mg Sbst.: 15.075 mg CO_2 , 3.290 mg H_2O .

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Ber. C 79.00, H 7.05. Gef. C 79.22, H 7.09.

Die ölige Säure VI ($\text{R} = \text{H}$) liefert beim Behandeln mit verd. Phosphorsäure das Lacton III. — Erhitzt man die oben erhaltene Hexahydrophenanthrencarbonsäure mit Palladiummohr auf 260° , so wird unter stürmischem Aufbrausen H_2 und CO_2 abgespalten; das Reaktionsprodukt ist sofort rein und schmilzt bei $98\text{--}100^{\circ}$, es wird zur Analyse aus Alkohol umkrystallisiert. — Pikrat, Schmp. 143° . — Die Stoffe geben mit Phenanthren bzw. dessen Pikrat keine Schmelzpunktsdepression.

4.915 mg Sbst.: 16.970 mg CO_2 , 2.490 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}$. Ber. C 94.34, H 5.66. Gef. C 94.16, H 5.67.

Reaktion nach Reformatzky: Man versetzt die durch Verseifung aus 19.0 g Ester erhaltene Säure VI ($\text{R} = \text{H}$) in Benzol-Lösung mit 11.2 g geraspeltem Zink, läßt in der Siedehitze 33 g Bromessigester eintropfen und kocht 15 Stdn. unter Rückfluß. Die Lösung wird dann mit verd. Schwefelsäure zersetzt, mit verd. Ätzkalilösung gewaschen und der neutrale Anteil wie üblich isoliert. Bei der Destillation geht der Hauptteil zwischen 199 und $203^{\circ}/0.3\text{ mm}$ als zähes Öl über, das nach längerem Stehenlassen krystallin erstarrt. Der Stoff ist aus wenig Alkohol umkrystallisierbar und schmilzt bei 75° . Ausb. 75% d. Theorie.

5.394 mg Sbst.: 14.265 mg CO_2 , 3.680 mg H_2O . — 4.192 mg Sbst.: 3.050 mg AgJ.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$. Ber. C 72.10, H 7.65, OC_2H_5 14.2. Gef. C 72.12, H 7.63, OC_2H_5 14.0.

Alkalische Verseifung des Ester-Lactons VIII: 15 g Ester-Lacton werden mit einer Lösung von 15 g KOH in absol. Äthanol mehrere Tage stehen gelassen. Ein Teil des Verseifungsproduktes scheidet sich dabei in Form eines in feinen Nadeln krystallisierenden Kaliumsalzes ab. Man filtriert das Salz ab und reinigt es durch Lösen in wenig Wasser und Fällern mit Alkohol. Die beim Übergießen mit verd. Salzsäure sich zunächst ölig abscheidende Säure erstarrt alsbald krystallin. Sie ist in den meisten Lösungsmitteln schwerlöslich und wird am besten aus Eisessig umkrystallisiert. Schmp. $179\text{--}184^{\circ}$. Das Bariumsalz ist in Wasser schwerlöslich.

5.007 mg Sbst.: 3.60 ccm n_{100}° -NaOH. — 4.754 mg Sbst.: 12.255 mg CO_2 , 2.970 mg H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$. Ber. C 70.78, H 7.01, Äquiv.-Gew. 144. Gef. C 70.30, H 6.99, Äquiv.-Gew. 139.

Der Dimethylester, auf dem üblichen Wege bereitet, wird aus wenig Methanol umkrystallisiert. Er schmilzt bei 68° .

Aus der nach dem Abfiltrieren des Kaliumsalzes erhaltenen alkoholischen Mutterlauge isoliert man nach dem Ansäuern eine krystalline Substanz, die man durch Auswaschen mit Benzol von Verunreinigungen befreit. Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig liegt der Schmp. bei $215\text{--}217^{\circ}$.

4.078 mg Sbst.: 13.170 mg CO_2 , 3.220 mg H_2O . — 5.985 mg Sbst.: 4.00 ccm n_{100}° -NaOH.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$. Ber. C 70.78, H 7.01, Äquiv.-Gew. 144.

Gef. „ 70.57, „ 7.09, „ 149.

Der Dimethylester, Schmp. 79° aus Methanol, gibt, mit dem oben beschriebenen gemischt, eine starke Erniedrigung des Schmelzpunktes.

5.684 mg Sbst.: 15.035 mg CO₂, 3.920 mg H₂O.

C₁₈H₂₄O₄. Ber. C 72.10, H 7.66. Gef. C 72.14, H 7.71.

Behandlung der ungesättigten Dicarbonsäuren mit Phosphorsäure: Beim Erhitzen der Säure (Schmp. 184°) mit sirupöser Phosphorsäure tritt bei 150° klare Lösung ein. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird abgesaugt und aus Alkohol oder Benzol umkrystallisiert: Schmp. 146°. Der gleiche Stoff wird erhalten, wenn man den Ester VIII mit dem 5-fachen Gewicht konz. Salzsäure auf 120° erhitzt.

7.690 mg Sbst.: 2.75 ccm *n*/₁₀₀-NaOH. — 4.405 mg Sbst.: 11.480 mg CO₂, 2.755 mg H₂O.

C₁₇H₂₀O₄. Ber. C 70.78, H 7.01, Äquiv.-Gew. 288. Gef. C 71.07, H 6.99, Äquiv.-Gew. 280.

Die Säure vom Schmp. 215—217° (IX) wird beim Erhitzen mit Phosphorsäure erst oberhalb 160° unter teilweiser Zersetzung angegriffen. Aus dem sauren Anteil des Reaktionsgemisches ist eine in Äther schwerlösliche Säure isolierbar, die nach dem Umkrystallisieren aus Toluol oder Alkohol bei 216° schmilzt.

19.795 mg Sbst.: 7.10 ccm *n*/₁₀₀-NaOH. — 5.378 mg Sbst.: 14.865 mg CO₂, 3.260 mg H₂O. C₁₇H₁₈O₃. Ber. C 75.53, H 6.70, Äquiv.-Gew. 270. Gef. C 75.38, H 6.78, Äquiv.-Gew. 278.

Darstellung des Ketons X: Beide Dicarbonsäuren geben nach der Überführung in das neutrale Bariumsalz bei der trocknen Destillation (320°, 13 mm) das gleiche farblose Öl, das bei 159°/0.3 mm siedet.

5.051 mg Sbst.: 15.615 mg CO₂, 3.640 mg H₂O.

C₁₆H₁₈O. Ber. C 84.92, H 8.00. Gef. C 84.31, H 8.06.

Die Identität der aus den verschiedenen Säuren erhaltenen Ketone wurde durch Darstellung folgender Derivate sichergestellt: Semicarbazon, perlmutterglänzende Blättchen, die sich am Lichte tiefgelb färben, Schmp. 196° (aus Alkohol). Phenylhydrazon, Schmp. 128°. Oxim, farblose Nadeln, Schmp. 115° (aus Alkohol). Die bei der Elementaranalyse dieser Derivate erhaltenen *N*-Werte entsprechen den theoretisch geforderten.

Darstellung des Methyläthers II: 20 g Phenylacetaldehyd-dimethylacetal werden mit überschüss. Acetylchlorid und einer Spur Thionylchlorid bis zur Beendigung der Reaktion vorsichtig erwärmt. Das überschüss. Acetylchlorid wird im Vak. bei niedriger Temperatur abgedampft; die letzten Reste entfernt man durch scharfes Abpumpen im Hochvakuum. Nach dem Aufnehmen des Rückstandes in Benzol versetzt man unter Kühlung mit einer Benzol-Lösung von Kalium-cyclohexanoncarbonsäure-äthylester und läßt einige Zeit in der Kälte stehen. Das Reaktionsprodukt wird wie üblich aufgearbeitet und bei 0.4 mm fraktioniert. Der gesuchte Stoff siedet bei 170°.

4.990 mg Sbst.: 13.085 mg CO₂, 3.440 mg H₂O. — 3.500 mg Sbst.: 4.660 mg AgJ.

C₁₈H₂₄O₄. Ber. C 71.05, H 7.95, AgJ 154. Gef. C 71.19, H 7.71, AgJ 133.