

*d, l*- $\Delta^4$ ; <sup>9,11</sup>-3,17a-Dioxo-10-epi-D-homo-androstadien (IIIb): Zu einer Lösung von 140 mg des Ketals XVb in 5 cm<sup>3</sup> Aceton gaben wir 20 mg p-Toluolsulfosäure und liessen die Reaktionsmischung 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde mit gesättigter Kochsalzlösung verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Rückstand der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen erhielten wir durch Umlösen aus Äther das *d, l*- $\Delta^4$ ; <sup>9,11</sup>-3,17a-Dioxo-10-epi-D-homo-androstadien (IIIb) vom Smp. 150–152°, das mit dem aus II erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. gab.

$C_{20}H_{26}O_2$  Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,24 H 8,92%

Die Analysen und Aufnahmen der UV.-Spektren wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

### Zusammenfassung.

Das  $\Delta^{8,14}$ -1,7-Dioxo-8,11-dimethyl-dodecahydro-phenanthren (I) liess sich durch Umsetzung mit Methylvinylketon bei tiefer Temperatur über das Aldolgemisch II in die beiden isomeren tetracyclischen Diketone IIIa und IIIb bzw. bei hoher Temperatur direkt in IIIa überführen. Durch Eliminierung der beiden Doppelbindungen in IIIa gelangte man zu den gesättigten Diketonen VI und VII. Insbesondere auf Grund der IR.-Spektren stellt VI das *d, l*-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan und VII das *d, l*-3,17a-Dioxo-D-homo-testan dar. In Übereinstimmung damit erwies sich VI im Kapaunen-Test als halb so wirksam wie das bekannte aus natürlichen Steroiden zugängliche *l*-3,17a-Dioxo-D-homo-androstan.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

## 155. Über Steroide.

118. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Ein neues Verfahren zur Herstellung von Steroiden mit 11 $\beta$ -Hydroxylgruppe.

#### I. Versuche an Verbindungen der Spirostanreihe

von J. Schmidlin und A. Wettstein.

(13. VI. 53.)

Das Problem der Gewinnung von Corticosteroiden aus natürlich vorkommenden Ausgangsstoffen mit Sauerstoff in 12-Stellung hat in den letzten Jahren eine überaus vielseitige Bearbeitung erfahren. Gegenüber der Bereitung der wirksamen Vertreter mit 11-Ketogruppe, für die bewährte und verhältnismässig einfache Verfahren vorliegen,

<sup>1)</sup> Wird auszugsweise vorgetragen am 6. Sept. 1953 vor der Schweiz. Chemischen Gesellschaft, Lugano. Vgl. Schweiz. Patentanmeldung vom 19. XI. 1952. 117. Mitteilung, Helv. **36**, 1231 (1953).

gestaltete sich die Herstellung der entsprechenden 11  $\beta$ -Oxyverbindungen infolge der zusätzlich erforderlichen Reaktionsstufen<sup>1)</sup> bisher verhältnismässig umständlich. Das steigende klinische Interesse, welches den 11  $\beta$ -Oxycorticosteroiden entgegengebracht wird, hat uns veranlasst, nach einer einfachen, möglichst vielseitig brauchbaren Methode zur Umwandlung von 12-oxygenierten Steroiden direkt in solche mit 11  $\beta$ -Hydroxylgruppe zu suchen. Im folgenden berichten wir über erfolgreich verlaufene Modellversuche an Verbindungen der Spirostanreihe.

Die Grundlage für das neue Verfahren bildet die Feststellung, dass es möglich ist, die Ketogruppe in 11-Brom-12-ketosteroiden mit gewissen Metallhydriden unter Erhaltung des Halogenatoms<sup>2)</sup> glatt zu den entsprechenden 12-Oxyverbindungen zu reduzieren. Behandelten wir nämlich das aus Hecogenin-acetat leicht erhaltliche 3  $\beta$ -Acetoxy-11  $\alpha$ , 23  $\xi$ -dibrom-12-keto-5  $\alpha$ , 22 a-spirostan (I)<sup>3)</sup> beispielsweise mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran-Lösung, so erhielten wir ein Reduktionsprodukt, das überwiegend aus dem Bromhydrin II bestand. Mit den üblichen Reduktionsmitteln hingegen wird das Halogen in solchen Bromketonen bekanntlich äusserst leicht entfernt.

Im Ausgangsstoff I darf aus Analogiegründen das 11-Bromatom in  $\alpha$ -Stellung<sup>4)</sup> geschrieben werden. Es zeigte sich nun, dass die zusätzliche Anwesenheit dieses äquatorialen Substituenten den sterischen Verlauf der Hydrierung nicht veränderte, die in neutralen bzw. alkalischen Medien zu 12  $\beta$ -Oxyverbindungen führt<sup>5)</sup>. In II liegt also das 3  $\beta$ -Acetoxy-11  $\alpha$ , 23  $\xi$ -dibrom-12  $\beta$ -oxy-5  $\alpha$ , 22 a-spirostan vor. Die Anordnung seiner Substituenten am Ring C in trans-Stellung wird vor allem durch die nächste Synthesestufe, den unter der Einwirkung von

<sup>1)</sup> Insbesondere mussten während der Reduktion der 11-Ketogruppe die 3- und 20-Ketogruppen z. B. durch Semicarbazon- oder Ketalbildung geschützt werden, was in 20-Stellung nur beim Vorliegen einer 21-Desoxy-Verbindung oder einer freien 21-Oxy-, nicht aber einer 21-Acetoxygruppe möglich ist. Siehe *N. L. Wendler, R. P. Graber, R. E. Jones & M. Tishler*, Am. Soc. **72**, 5793 (1950); *N. L. Wendler, Huang-Minton & M. Tishler*, Am. Soc. **73**, 3818 (1951); *H. L. Herzog, M. A. Jevnik & E. B. Hershberg*, Am. Soc. **75**, 269 (1953); *E. P. Oliveto, T. Clayton & E. B. Hershberg*, Am. Soc. **75**, 486 (1953); *R. Antonucci, S. Bernstein, M. Heller, R. Lenhard, R. Littell & J. H. Williams*, J. Org. Chem. **18**, 70 (1953); *R. H. Levin, B. J. Magerlein, A. V. McIntosh, A. R. Hanze, G. S. Fonken, J. L. Thompson, A. M. Searcy, M. A. Scheri & E. S. Gutsell*, Am. Soc. **75**, 502 (1953).

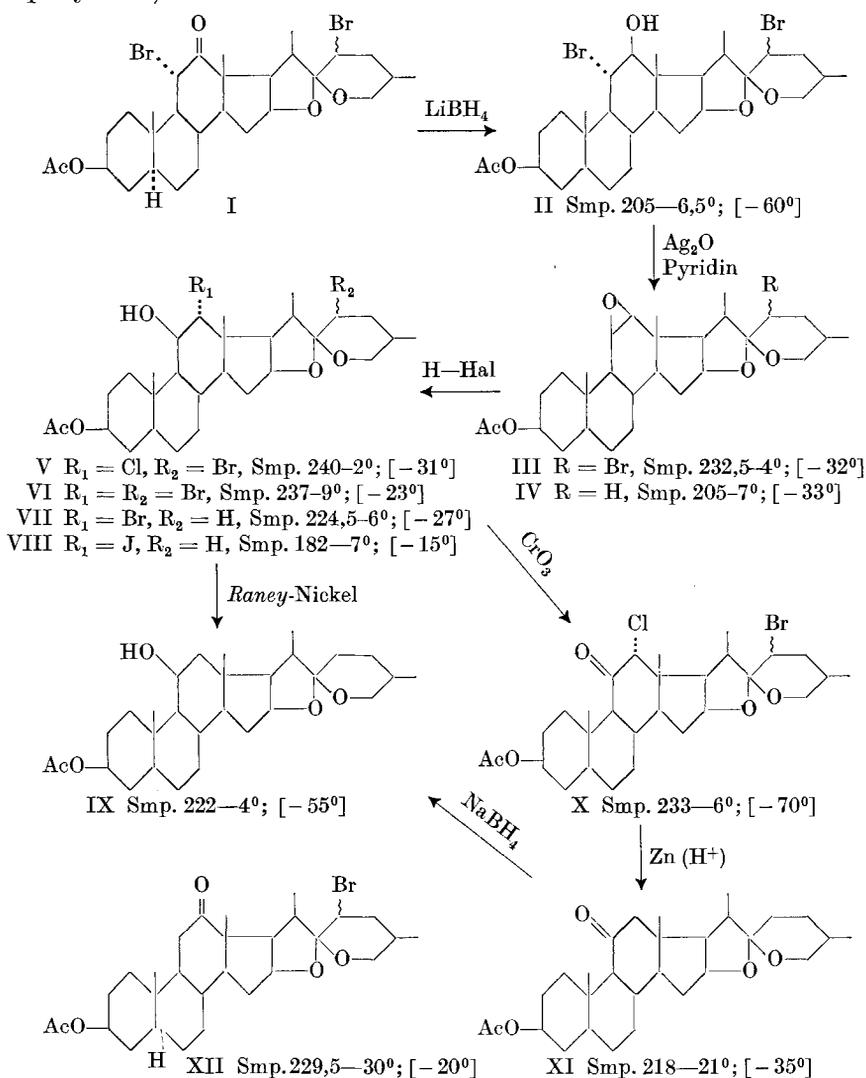
<sup>2)</sup> Zur Methodik vgl. *S. W. Chaikin & W. G. Brown*, Am. Soc. **71**, 122 (1949); *L. F. Fieser & R. Ettore*, Am. Soc. **75**, 1700 (1953), und *L. F. Fieser & X. A. Dominguez*, Am. Soc. **75**, 1704 (1953).

<sup>3)</sup> *C. Djerassi, H. Martinez & G. Rosenkranz*, J. Org. Chem. **16**, 303 (1951); *G. P. Mueller, R. E. Stobaugh & R. S. Winniford*, Am. Soc. **73**, 2400 (1951).

<sup>4)</sup> *T. F. Gallagher & W. P. Long*, J. Biol. Chem. **162**, 521 (1946); *T. F. Gallagher & T. H. Kritchevsky*, Am. Soc. **72**, 882 (1950).

<sup>5)</sup> *B. Koehlin & T. Reichstein*, Helv. **25**, 918 (1942); *M. Sorkin & T. Reichstein*, Helv. **26**, 2097 (1943); *V. Wenner & T. Reichstein*, Helv. **27**, 965 (1944).

Silberoxyd in Pyridin leicht erfolgenden Ringschluss<sup>1)</sup> zum 11  $\beta$ , 12  $\beta$ -Epoxyd III, bewiesen.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die bei 22-27° in Chloroformlösung ( $c = \sim 1\%$ ) gemessenen spezifischen Drehwerte an.

Die Verbindung III hat dieselbe Bruttozusammensetzung wie das von *R. E. Marker* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> beschriebene 23 $\xi$ -Brom-hecogenin-acetat (XII); bei direktem Vergleich erwiesen sich die beiden Stoffe indessen als eindeutig voneinander verschieden.

<sup>1)</sup> *R. Kuhn & F. Ebel*, *B.* **58**, 919 (1925); *P. D. Bartlett*, *Am. Soc.* **57**, 224 (1935); *H. Reich & T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

<sup>2)</sup> *R. E. Marker, R. B. Wagner, P. R. Ulshajer, E. L. Wittbecker, D. P. J. Goldsmith & C. H. Ruoff*, *Am. Soc.* **69**, 2167 (1947).

Während 11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Epoxyde mit Halogenwasserstoffsäuren zu 11 $\beta$ -Halogen-12 $\alpha$ -oxyverbindungen aufgespalten werden<sup>1)</sup>, führte diese Behandlung bei unserem 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -Epoxyd III, in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Hydrogenolyse<sup>2)</sup>, unter Lösung der 12 $\beta$ -Kohlenstoff-Sauerstoffbindung zu den 11 $\beta$ -Oxy-12 $\alpha$ -halogen-derivaten V bzw. VI, die die beiden Substituenten am Ring C in trans-Stellung zueinander und in polarer Konstellation enthalten. Die Reaktion erfolgt in wasserfreien oder auch wasserhaltigen Verdünnungsmitteln schon bei Raumtemperatur äusserst leicht. Derartige Aufspaltungen haben in analogen Fällen kürzlich *L. Ruzicka*, *A. Fürst* und *R. Scotoni*<sup>3)</sup> untersucht und dabei den obigen Reaktionsverlauf bewiesen, der zu Verbindungen führt, wie sie von *T. Reichstein*<sup>4)</sup> bei der Anlagerung von unterhalogeniger Säure an  $\Delta^{11}$ -Steroide erhalten worden sind.

Zur vorläufigen Sicherstellung der Konstitution dehydrierten wir das Chlorhydrin V mit Chromtrioxyd und enthalogenierten das erhaltene Halogenketon X mit Zink in kochendem Eisessig. Schon in den ersten Versuchen wurde so das 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (XI) mit einer auf III bezogenen Gesamtausbeute von über 60% d. Th. gewonnen. XI erwies sich nach Mischschmelzpunkt und IR.-Absorptionsspektrum (siehe Fig. 1) als identisch mit authentischem Material<sup>5)</sup>. Damit ist ein glatter Übergang von 12-Keto- in 11-Ketosteroide bewerkstelligt.

Die Spektren wurden aufgenommen mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma, Resolution 4, Response  $\frac{1}{1}$ , Speed 2 min/ $\mu$ , Suppression 1. Schichtdicke 0,216 mm, Lösung in Schwefelkohlenstoff, Konzentration 0,058-molar, kompensiert mit reinem Lösungsmittel.

Die nach unserem Verfahren leicht zugänglichen 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -Epoxyde vom Typus III erwiesen sich weiterhin als wertvolle Zwischenprodukte zur Gewinnung von 11 $\beta$ -Oxysteroiden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wählten wir für die folgenden Umsetzungen vorerst das in der Seitenkette bromfreie<sup>6)</sup> 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (IV), welches sich aus III durch Behandeln mit Zinkstaub in Äthanol bereiten liess. Dass IV noch die intakte Oxidogruppe enthielt, wurde durch die gut verlaufende Aufspaltung mittels Bromwasserstoffsäure zum Bromhydrin VII bewiesen. Analoge Einwirkung von

<sup>1)</sup> *T. F. Gallagher & W. P. Long*, *J. Biol. Chem.* **162**, 495 (1946).

<sup>2)</sup> *H. Reich & T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

<sup>3)</sup> Für die Mitteilung dieser Erfahrungen möchten wir auch hier verbindlichst danken. Vgl. auch *R. Scotoni*, Diss. E.T.H. Zürich, 1953.

<sup>4)</sup> Siehe z. B. *H. Reich & T. Reichstein*, l. c., und *A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 586 (1943).

<sup>5)</sup> *E. M. Chamberlin, W. V. Ruyle, A. E. Erickson, J. M. Chemerda, L. M. Alimnosa, R. L. Erickson, G. E. Sita & M. Tishler*, *Am. Soc.* **73**, 2396 (1951); *C. Djerassi, H. J. Ringold & G. Rosenkranz*, *Am. Soc.* **73**, 5513 (1951).

<sup>6)</sup> Das Bromatom an C-23 ist für unsere Problemstellung unwesentlich.

Jodwasserstoffsäure auf das Epoxyd IV lieferte das Jodhydrin VIII. Letzteres konnte schliesslich mittels *Raney*-Nickel schon bei 0° äusserst leicht enthalogeniert werden. Das so erhaltene 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -oxy-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (IX)<sup>1)</sup> stimmte nach IR.-Absorptionsspektrum (siehe Fig. 2) und in seinen übrigen Eigenschaften mit einem aus XI durch Einwirkung von Natriumborhydrid<sup>2)</sup> und Reacetylierung der 3 $\beta$ -Hydroxylgruppe gewonnenen Vergleichspräparat überein.

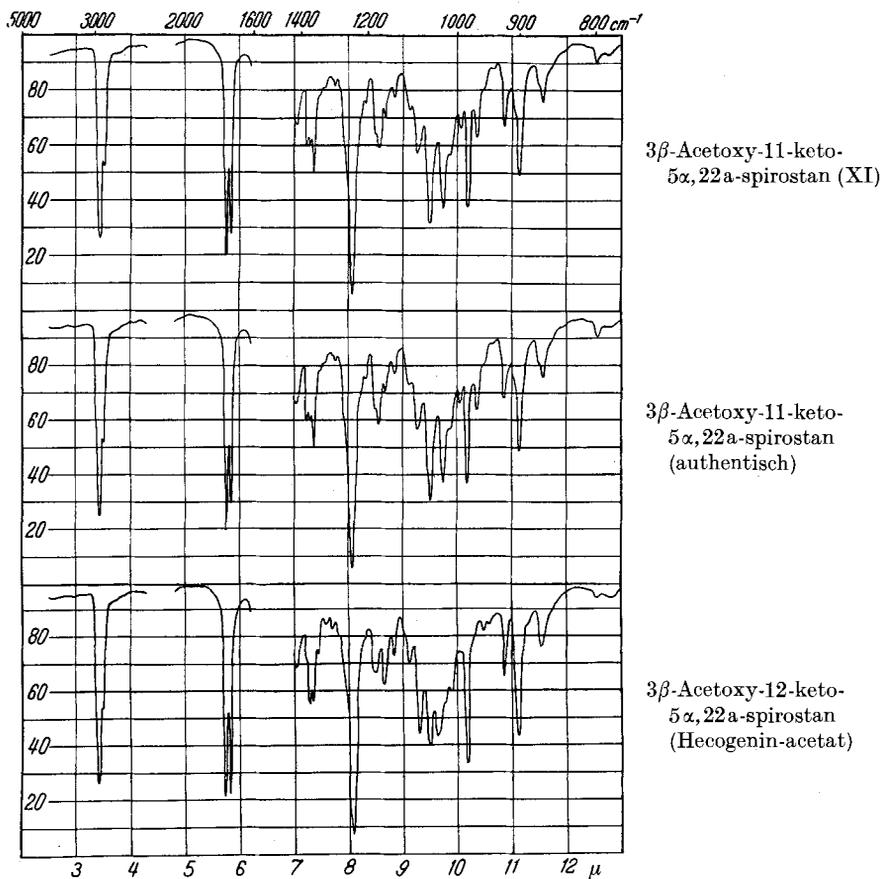


Fig. 1.

Die so erreichte einfache Umwandlung einer 12-Keto- in die 11 $\beta$ -Hydroxyl-Funktion über die 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -Epoxygruppe verläuft in allen Stufen mit ausgezeichneten Ausbeuten. In Anbetracht

<sup>1)</sup> Vgl. *C. Djerassi, E. Batres, M. Velasco & G. Rosenkranz, Am. Soc.* **74**, 1712 (1952).

<sup>2)</sup> Nach unseren Erfahrungen ist hier Natriumborhydrid dem von *C. Djerassi* und Mitarbeitern, l. c., verwendeten Lithiumaluminiumhydrid vorzuziehen.

der verwendeten selektiv einwirkenden Reagentien lässt sich diese Reaktionsfolge auch auf empfindlichere und praktisch wichtigere polyfunktionelle Steroide übertragen. Hierüber soll in einer nächsten Arbeit berichtet werden.

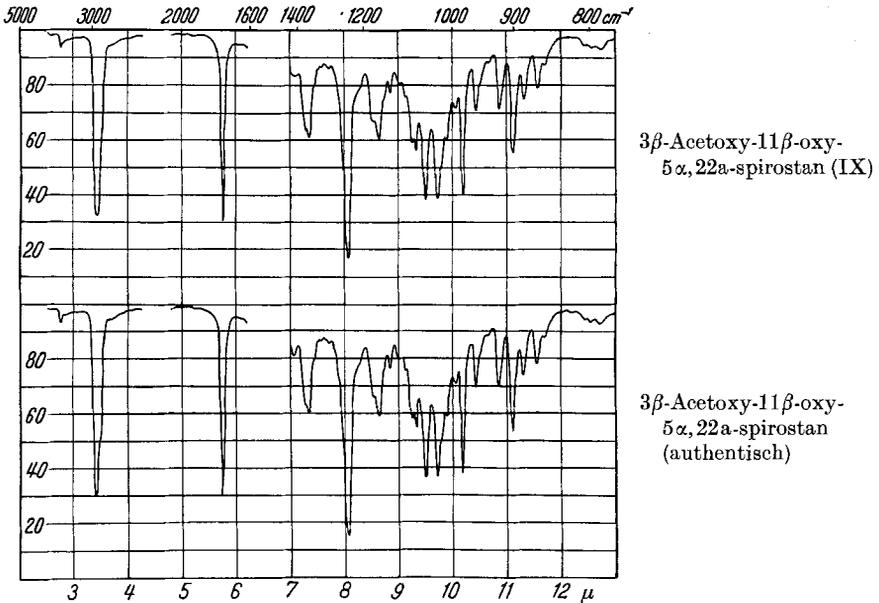


Fig. 2.

Die Aufnahme der Spektren erfolgte unter den bei Fig. 1 angegebenen Bedingungen; Konzentration 0,054-molar.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

3β-Acetoxy-11α,23ξ-dibrom-12β-oxy-5α,22a-spirostan (II). Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 1,261 g 3β-Acetoxy-11α,23ξ-dibrom-12-keto-5α,22a-spirostan (11α,23ξ-Dibrom-hecogenin-acetat) (I) in 10 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Rühren innerhalb von 1½ Std. 5,0 cm<sup>3</sup> einer 2-m. Lösung von Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch während weiteren 10½ Std. bei 0° gerührt worden war, zerstörte man das überschüssige Hydrid durch vorsichtige Zugabe von 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Essigsäure und destillierte alsdann das Tetrahydrofuran im Vakuum ab. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde in Äther-Benzol-Gemisch (2:1) aufgenommen, der Extrakt mit 2-n. Schwefelsäure, 2-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem farblosen Rückstand erhielt man durch Kristallisieren aus Methanol 1,020 g (80,6% d. Th.) in 3-Stellung teilweise verseiftes Rohprodukt.

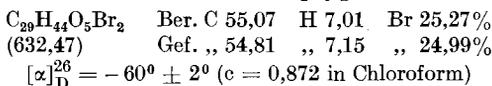
Nach 4stdg. Trocknen bei 40° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wurde es zur Kontrolle des Bromgehaltes analysiert:



Zur Reinigung wurden 2,026 g rohes Hydrierungsprodukt aus einem analogen Ansatz an 60,9 g Floridin in der üblichen Weise unter Verwendung von Hexan-Benzol-

<sup>1)</sup> Die Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert.

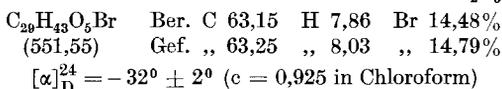
Gemischen, reinem Benzol und Benzol-Äther-Gemischen chromatographiert. Die papierchromatographisch einheitlichen Hexan-Benzol-Eluate gaben beim Umkristallisieren aus Äther-Petroläther insgesamt 1,255 g reines 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\alpha$ ,23 $\xi$ -dibrom-12 $\beta$ -oxy-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (II) in farblosen Nadelchen vom Smp. 205–206,5° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe 3 Std. bei 40° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



Die mit Benzol und Benzol-Äther-Gemischen abgelösten Fraktionen enthielten im wesentlichen das epimere 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\alpha$ ,23 $\xi$ -dibrom-12 $\alpha$ -oxy-5 $\alpha$ ,22a-spirostan. Sie wurden in der nachstehend beschriebenen Weise mit Silberoxyd in Pyridin behandelt und mit Zink in Äthanol entbromt. Das Rohprodukt lieferte beim Umkristallisieren aus Äther unter Verwendung von Methylchlorid als Lösungsvermittler reines 3 $\beta$ -Acetoxy-12-keto-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (Ausgangsstoff für I) vom Smp. 241–244°.

3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-23 $\xi$ -brom-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (III).  
a) *Aus reinem II*: Eine Lösung von 1,132 g reinem 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\alpha$ ,23 $\xi$ -dibrom-12 $\beta$ -oxy-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (II) in 21,5 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Pyridin wurde zusammen mit 4,143 g frisch gefälltem und getrocknetem Silberoxyd im Dunkeln geschüttelt. Nach 48 Std. gab man weitere 2,072 g Silberoxyd zu und setzte das Schütteln zur Vervollständigung der Umsetzung noch 72 Std. lang fort. Es wurde alsdann vom Silberoxyd bzw. Silberbromid unter Nachspülen mit Benzol und Äther abgenutscht und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Zur Entfernung anorganischer Verunreinigungen behandelte man den in 30 cm<sup>3</sup> Äther-Benzol-Gemisch (1:1) gelösten Rückstand mit 500 mg Norit und filtrierte vom Adsorptionsmittel ab. Die völlig blanke Lösung hinterliess beim Eindampfen ein farbloses Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Äther, unter Verwendung von Methylchlorid als Lösungsvermittler, wurden insgesamt 0,891 g (90,2% d. Th.) völlig reines 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-23 $\xi$ -brom-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (III) vom Smp. 232,5–234° (Zers.) erhalten.

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 50° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.



b) *Aus I ohne Isolierung des Bromhydrins II*: Das durch Reduktion von 5,668 g I mittels Lithiumborhydrid erhaltene rohe Bromhydrin II (5,855 g) wurde direkt in der oben beschriebenen Weise mit Silberoxyd umgesetzt und nachacetyliert. Die Aufarbeitung ergab 5,368 g eines farblosen Rückstandes, welcher durch Adsorption an „neutralisiertem“ Aluminiumoxyd gereinigt wurde. Als Elutionsmittel wurden Hexan, Benzol und Äther sowie Gemische dieser Solventien verwendet. Auf Grund der papierchromatographischen Kontrolle<sup>1)</sup> der Eluate gelang es leicht, einen im Vergleich mit III schwächer polaren sowie auch stärker polare Begleitstoffe abzutrennen. Die sinngemäss vereinigten Fraktionen ergaben durch Umkristallisieren aus Äther unter Verwendung von Methylchlorid als Lösungsvermittler insgesamt 2,623 g (52,8% d. Th. bezogen auf I) reines 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-23 $\xi$ -brom-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (III) vom Smp. 229–233° (Zers.) neben 0,901 g kristallisiertem Mutterlaugen-Produkt.

3 $\beta$ -Acetoxy-12-keto-23 $\xi$ -brom-5 $\alpha$ ,22a-spirostan (XII). 946 mg reines Hecogenin-acetat wurden in 8 cm<sup>3</sup> Methylchlorid gelöst und bei 0° innerhalb von 35 Min. unter Umschwenken 10 cm<sup>3</sup> einer 0,25-mol. Lösung von Brom in Methylchlorid zugetropft. Die Aufnahme des Broms hielt bis zum Schluss mit der Zugabe schritt. Das Reaktionsgemisch wurde unverzüglich im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft und der durch Lösen in Äther und erneutes Eindampfen von Bromwasser-

<sup>1)</sup> Für zweckmässige Durchführung dieser Versuche sind wir Herrn Dr. R. Neher dankbar.

stoffsäure befreite Rückstand aus Äther kristallisiert. Die erhaltenen 671 mg Kristalle von rohem 23- $\xi$ -Bromderivat XII behandelte man in Hexan-Benzol-Gemisch (3:1) mit 200 mg Norit und kristallisierte sie weiter aus Äther um; Smp. 227—228° (Zers.).

Wie die papierchromatographische Analyse zeigte, war das so gereinigte Präparat aber noch nicht einheitlich. 400 mg desselben wurden daher an 12 g „neutralisiertem“ Aluminiumoxyd adsorbiert und der Reihe nach mit Gemischen von Hexan und Benzol, reinem Benzol, Gemischen von Benzol und Äther, reinem Äther und Gemischen von Äther und Chloroform eluiert. Die papierchromatographisch einheitlichen Eluate gaben, aus Äther umkristallisiert, 282 mg reines 3- $\beta$ -Acetoxy-12-keto-23- $\xi$ -brom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (XII) vom Smp. 229,5—230° (Zers.).

$$[\alpha]_D^{27} = -20^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,059 \text{ in Chloroform})$$

Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen 3- $\beta$ -Acetoxy-11- $\beta$ , 12- $\beta$ -oxido-23- $\xi$ -brom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (III) zeigte eine Smp.-Erniedrigung.

3- $\beta$ -Acetoxy-11- $\beta$ -oxy-12- $\alpha$ -chlor-23- $\xi$ -brom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (V). 210,8 mg reines 3- $\beta$ -Acetoxy-11- $\beta$ , 12- $\beta$ -oxido-23- $\xi$ -brom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (III) löste man in 19,1 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan, vermischte mit 4,77 cm<sup>3</sup> 2,5-n. Salzsäure und liess 1 Std. bei Raumtemperatur stehen. Der Lösung wurden sodann im Verlaufe von 10 Min. unter Umschwenken tropfenweise 14,3 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden nach weiteren 15 Min. abgenutscht, mit wässrigem 40-proz. Dioxan und Wasser gewaschen und hierauf im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und KOH getrocknet. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Äther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler liessen sich 190,2 mg (84,9% d. Th.) reines Chlorhydrin V in feinen farblosen Prismen vom Smp. 240—242° (Zers.) und 7,0 mg (3,1% d. Th.) V vom Smp. 236,5—242° (Zers.) gewinnen.

Zur Analyse wurde eine Probe der Hauptfraktion 3 Std. bei 50° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> ClBr	Ber. C 59,23	H 7,54	Cl 6,03	Br 13,59%
(588,02)	Gef. ,, 59,26	,, 7,57	,, 5,99	,, 13,35%

$$[\alpha]_D^{23} = -31^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,000 \text{ in Chloroform})$$

3- $\beta$ -Acetoxy-11- $\beta$ -oxy-12- $\alpha$ , 23- $\xi$ -dibrom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (VI). 55,2 mg 3- $\beta$ -Acetoxy-11- $\beta$ , 12- $\beta$ -oxido-23- $\xi$ -brom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (III) wurden in 5,0 cm<sup>3</sup> reinem Dioxan gelöst und mit 1,25 cm<sup>3</sup> 2,5-n. Bromwasserstoffsäure vermischt. Nach etwa 5 Min. begannen sich aus der strohgelb gewordenen Lösung Kristalle abzuschneiden. Nach zwei-stündigem Aufbewahren im Dunkeln unter öfterem Umschwenken setzte man der Kristallsuspension innerhalb von 20 Min. tropfenweise 3,75 cm<sup>3</sup> Wasser zu, nutschte nach einer weiteren halben Stunde ab und wusch die Kristalle mit wässrigem 40-proz. Dioxan und Wasser. Die im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und KOH getrocknete Substanz löste man in Methylenchlorid, filtrierte die Lösung und kristallisierte durch Einengen unter Zugabe von Äther. Es wurden so 52,5 mg (82,9% d. Th.) reines 3- $\beta$ -Acetoxy-11- $\beta$ -oxy-12- $\alpha$ , 23- $\xi$ -dibrom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (VI) vom Smp. 237—239° (Zers.) erhalten. Zur Analyse trocknete man 3 Std. bei 40° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

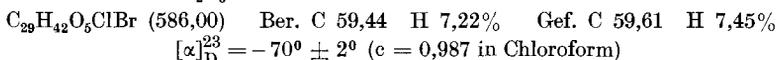
C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> Br <sub>2</sub>	Ber. C 55,07	H 7,01	Br 25,27%
(632,47)	Gef. ,, 55,24	,, 7,09	,, 25,06%

$$[\alpha]_D^{23} = -23^\circ \pm 2^\circ \quad (c = 1,000 \text{ in Chloroform})$$

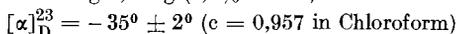
3- $\beta$ -Acetoxy-11-keto-12- $\alpha$ -chlor-23- $\xi$ -brom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (X). Eine Lösung von 131,3 mg 3- $\beta$ -Acetoxy-11- $\beta$ -oxy-12- $\alpha$ -chlor-23- $\xi$ -brom-5 $\alpha$ , 22a-spirostan (V) in 11,2 cm<sup>3</sup> Äthylchlorid und 11,2 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde bei 20° mit 1,79 cm<sup>3</sup> einer Lösung von Chromtrioxyd in 99,5-proz. Essigsäure vermischt, welche pro cm<sup>3</sup> 0,15 Milliatome aktiven Sauerstoff enthielt. Nach einer Reaktionsdauer von 45½ Std. zerstörte man das überschüssige Chromtrioxyd durch Zugabe von 0,45 cm<sup>3</sup> wässrigem 0,1-m. Methanol, gab nach weiteren 1½ Std. noch 11,2 cm<sup>3</sup> Wasser zu und konzentrierte alsdann das Reaktionsgemisch im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf ungefähr 1 cm<sup>3</sup>. Das in Äther-

Benzol-Gemisch (2:1) aufgenommene Rohprodukt wurde nacheinander mit 0,5-n. Schwefelsäure, Wasser, 2-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung im Vakuum eingedampft. Der farblose, kristalline Rückstand wurde aus Äther unter Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler umkristallisiert. Die erste Fraktion von 100,7 mg (77,1% d. Th.) schmolz bei 231—236° (Zers.) und stellte reines 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-12 $\alpha$ -chlor-23 $\xi$ -brom-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (X) dar. Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen und Zugeben von Petroläther weitere 6,1 mg (4,6% d. Th.) X vom Smp. 221—231° (Zers.) erhalten werden.

Zur Analyse wurde noch einmal in der gleichen Weise aus Äther umkristallisiert. Die bei 233—236° (Zers.) schmelzenden kurzen Prismen trocknete man 3 Std. bei 50° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

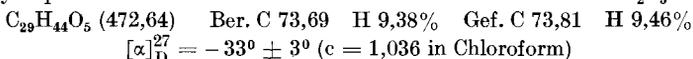


3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (XI). In eine siedende Lösung von 58,0 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-12 $\alpha$ -chlor-23 $\xi$ -brom-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (X) in 5,8 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden unter starkem Rühren im Verlaufe von 4 Std. in kleinen Portionen 1,62 g Zinkstaub eingetragen. Man hielt hierauf noch weitere 2 Std. unter Rühren im Sieden und filtrierte nach dem Abkühlen und Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Benzol vom Zink ab. Der Filtrückstand wurde gründlich mit heissem Benzol ausgewaschen und das gesamte Filtrat im Vakuum bei 40° Badtemperatur vollständig eingedampft. Den Rückstand löste man in Äther, wusch die Lösung nacheinander mit 0,5-n. Salzsäure, Wasser, 2-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte sie ein. Aus wenig Methanol kristallisierten 35,3 mg (75,4% d. Th.) reines 3 $\beta$ -Acetoxy-11-keto-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (XI) in flachen Oktaedern vom Smp. 218—221°. Eine zweite Fraktion wog 3,7 mg (7,9% d. Th.) und schmolz bei 206—217°.



Eine Probe der Hauptfraktion war nach Smp., Mischprobe und IR.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 1) identisch mit authentischem XI.

3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (IV). 257,8 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-23 $\xi$ -brom-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (III) und 1 cm<sup>3</sup> aktivierter<sup>1)</sup> Zinkstaub wurden mit 37,5 cm<sup>3</sup> Feinsprit übergossen. Die Mischung kochte man unter kräftigem Rühren am Rückflusskühler, gab nach 2 Std. erneut 1 cm<sup>3</sup> Zinkstaub zu und hielt bei andauerndem Rühren während weiteren 2 Std. im Sieden. Das Reaktionsgemisch wurde warm filtriert, der Filtrückstand sorgfältig mit heissem Benzol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man löste den Rückstand in Äther, wusch mit Wasser und arbeitete in der üblichen Weise weiter auf. Das Rohprodukt war bereits völlig halogenfrei. Es wurde aus Methanol umkristallisiert und weiter in der üblichen Weise an Floridin chromatographiert. Als Elutionsmittel dienten Hexan, Benzol und Äther, sowie binäre Gemische dieser Solventien. Die papierchromatographisch einheitlichen Fraktionen ergaben 188,5 mg (79,7% d. Th.) reines 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (IV) vom Smp. 205—207°. Die Analysenprobe trocknete man 3 Std. bei 60° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.



3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -oxy-12 $\alpha$ -brom-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (VII). Eine Lösung von 47,3 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-5 $\alpha$ ,22 $\alpha$ -spirostan (IV) in 3,5 cm<sup>3</sup> peroxydffreiem Dioxan vermischte man mit 0,50 cm<sup>3</sup> 4-n. Bromwasserstoffsäure und liess 1 Std. bei Raumtemperatur stehen. Innerhalb von 30 Min. wurden alsdann tropfenweise 4,75 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben, wobei das Reaktionsprodukt kristallin ausfiel. Nach weiteren 30 Min. nutschte man ab, wusch das farblose Rohprodukt mit 7,5 cm<sup>3</sup> wässrigem 40-proz. Dioxan und 12,5 cm<sup>3</sup> Wasser und trocknete es im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und KOH. Durch

<sup>1)</sup> Mit 2-n. Schwefelsäure unter Eiskühlung angeätzt, mit ausgekochtem Wasser gründlich gewaschen und das Wasser durch Feinsprit verdrängt.



Die Analysen und Drehwertbestimmungen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. *H. Gysel* durchgeführt. Die Aufnahme der IR.-Spektren erfolgte in unseren physikalischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. *E. Ganz*.

## SUMMARY.

A simple five-step conversion of 12-ketosteroids into 11  $\beta$ -hydroxy compounds (and also 11-ketones) through 11  $\beta$ ,12  $\beta$ -epoxides is described. The process can be accomplished with high yields, as it is shown in the present paper dealing with the application to hecogenin acetate.

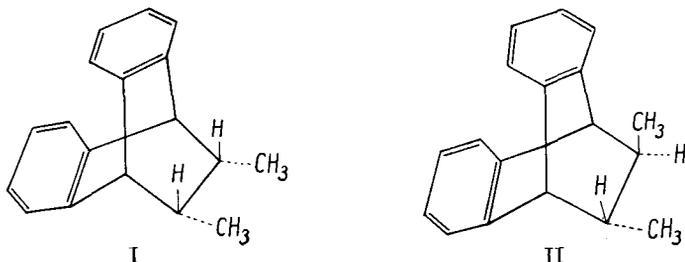
Forschungslaboratorien der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

### 156. *Cis*- und *trans*-2,3-Dimethyl-dibenzobicyclo-[2,2,2]-octadien<sup>1)</sup>

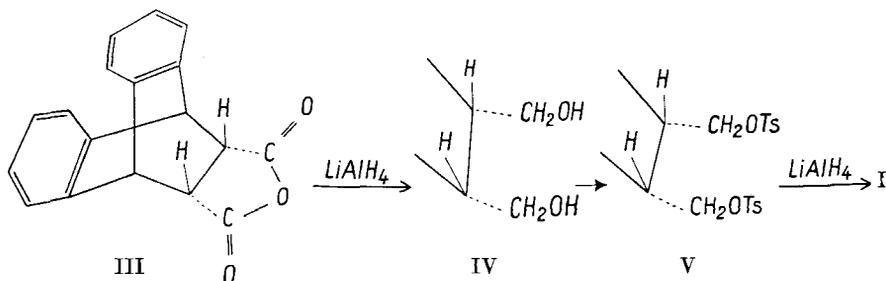
von *H. M. Walborsky*.

(23. VI. 53.)

Im Zusammenhang mit einem andern Problem wurden die auf eindeutigem Wege hergestellten geometrischen Isomeren von 2,3-dimethyl-dibenzobicyclo-[2,2,2]-octadien (I und II) benötigt. Ihre Synthesen sind Gegenstand dieser Veröffentlichung.



Das *cis*-Isomere I wurde nach folgendem Reaktionsschema synthetisiert.



<sup>1)</sup> Diese Arbeit wurde durch ein „Research grant N. 3717 from the National Institute of Health, U. S. Public Health Service“ unterstützt.