

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 β -hydroxy compounds (and also 11-ketones) through 11 β ,12 β -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.

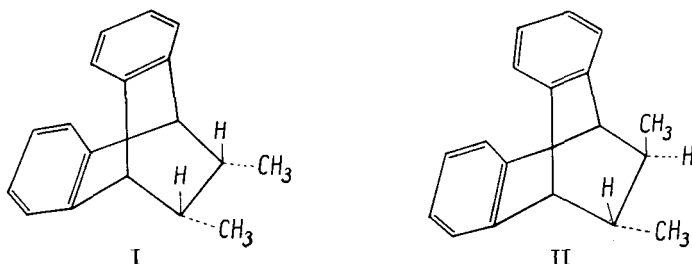
Forschungslaboratorien der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

156. *Cis*- und *trans*-2,3-Dimethyl-dibenzobicyclo-[2,2,2]-octadien¹⁾

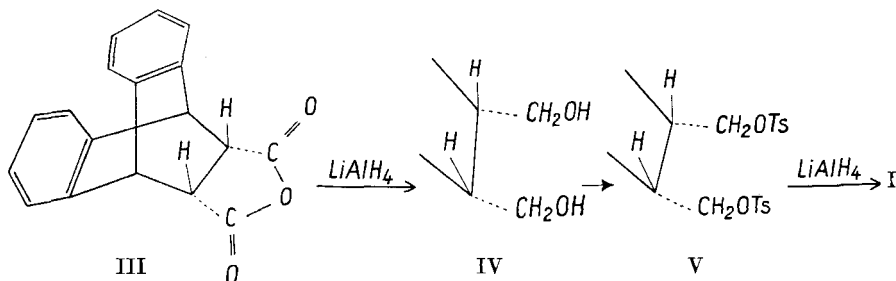
von *H. M. Walborsky*.

(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.



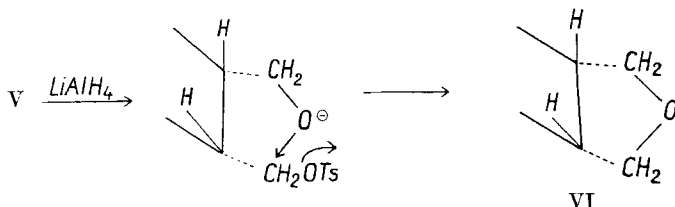
Das *cis*-Isomere I wurde nach folgendem Reaktionsschema synthetisiert.



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

Jede Stufe stellt eine stereochemisch eindeutig verlaufende Umwandlung dar. Es ist sichergestellt, dass die *Diels-Alder*-Reaktion stereochemisch ausgesprochen selektiv im Sinne einer *cis*-Addition¹⁾ erfolgt, so dass die Addition von Maleinsäureanhydrid an Anthracen das *cis*-Addukt III gibt²⁾. Die Reduktion von III mit Lithiumaluminiumhydrid zum Glykol IV verläuft ebenfalls unter Erhaltung der geometrischen Konfiguration. Dies wurde durch die Arbeit von *Noyce & Denney*³⁾, welche (+)- α -Methyl-buttersäure zu (-)-2-Methylbutanol reduzierten, gezeigt. *Haggis & Owen*⁴⁾ reduzierten *cis*- und *trans*-Hexahydro-phtalsäuren ohne Änderung der geometrischen Konfiguration. Dies gilt auch für die Veresterung mit p-Toluolsulfochlorid⁵⁾. Die letzte Stufe, die Überführung des Ditosylats in den Kohlenwasserstoff mit Lithiumaluminiumhydrid, verläuft unter bimolekularem Angriff eines Hydrid-Ions⁶⁾ an der Methylengruppe und lässt die geometrische Konfiguration der Molekel unverseht.

Das *cis*-Anhydrid III wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum *cis*-Glykol IV in 75-proz. Ausbeute reduziert. Das Glykol wurde dann durch Veresterung der primären Hydroxylgruppen mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin in das Ditosylat V übergeführt. Umsatz des Ditosylats V mit Lithiumaluminiumhydrid auf übliche Weise⁷⁾ lieferte nicht den gewünschten Kohlenwasserstoff I, sondern das cyclische Oxyd VI in quantitativer Ausbeute. Es ist bekannt, dass bei der Reduktion von Tosylestern mit Lithiumaluminiumhydrid das Hydrid-Ion entweder am Kohlenstoff oder am Schwefel angreifen kann⁸⁾. Findet der Angriff zuerst am Schwefel statt, so entsteht ein Alkoxyd-Ion, das durch eine intramolekulare Verdrängungsreaktion das Oxyd VI geben kann. *Stork et al.*⁹⁾ haben an ihren noch stärker gehinderten Systemen vom Neopentyltyp analoge Beobachtungen gemacht.



Die Reduktion des Ditosylats zum Kohlenwasserstoff I mit Lithiumaluminiumhydrid gelang schliesslich in 90-proz. Ausbeute,

1) *K. Alder & G. Stein*, Z. angew. Ch. **50**, 510 (1937).

2) *W. Bachmann & L. Scott*, Am. Soc. **70**, 1458, 1462 (1948).

3) *D. Noyce & D. Denney*, Am. Soc. **72**, 5743 (1950).

4) *G. Haggis & L. Owen*, Soc. **1953**, 389.

5) *H. Phillips*, Soc. **123**, 44 (1923).

6) *E. Eliel*, Am. Soc. **71**, 3970 (1949).

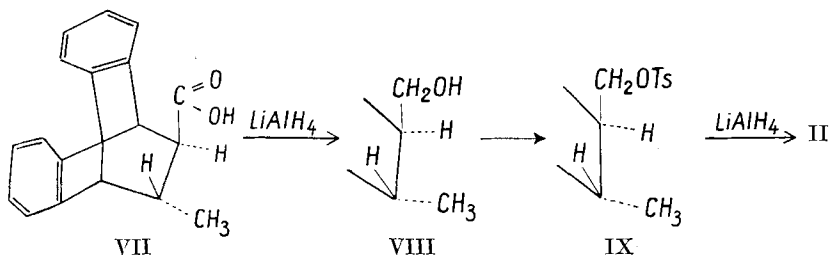
7) *H. Rapaport & R. Bonner*, Am. Soc. **73**, 2872 (1951).

8) *H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **32**, 1371 (1949).

9) *G. Stork et al.*, Am. Soc. **75**, 384 (1953).

wenn das feste Ditosylat zu einer heissen, konzentrierten Lösung eines grossen Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran gegeben wurde.

Ein Versuch, das *trans*-Isomere nach der gleichen Methode wie das *cis*-Isomere herzustellen, erwies sich als unbefriedigend. Obwohl das Addukt von Fumarsäure an Anthracen, Dibenzobicyclo-[2,2,2]-octadien-2,3-*trans*-dicarbonsäure, mit Lithiumaluminiumhydrid zum *trans*-Glykol reduziert werden konnte, ergab dessen Tosylierung ein nur schwer und unter grossen Verlusten zu reinigendes Produkt, und obwohl eine Probe des Rohproduktes in kleiner Ausbeute zum *trans*-Kohlenwasserstoff II reduziert werden konnte, wurde im weiteren der folgende Weg beschritten:



Trans-2-methyl-3-carbonsäure-dibenzobicyclo-[2,2,2]-octadien (VII) wurde auf bekanntem Wege¹⁾ in 80-proz. Ausbeute hergestellt. Die Reduktion von VII mit Lithiumaluminiumhydrid gab den Alkohol VIII in 70-proz. Ausbeute. Der Alkohol wurde mit p-Toluolsulfochlorid zu Tosylat IX verestert und dieses mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Wenn diese Reduktion nach dem üblichen Verfahren vorgenommen wurde, so entstand der Alkohol VIII in nahezu quantitativer Ausbeute. Auch bei dieser Reaktion erfolgt also Angriff des Hydrid-Ions am Schwefel. Wurde jedoch das Tosylat IX, wie oben bei V beschrieben, zu einer heissen, konzentrierten Lösung eines grossen Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran gegeben, so wurde der gewünschte *trans*-Kohlenwasserstoff II erhalten.

Die IR.-Spektren von I und II (Fig. I und II) sind von Interesse, da sie unter Umständen zur quantitativen Bestimmung der beiden Kohlenwasserstoffe in einem Gemisch dienen können. Es war zu erwarten, dass die IR.-Spektren beider Verbindungen etwas verschieden sein würden, indem die sterische Hinderung der beiden *cis*-ständigen Methylgruppen in I im Spektrum zum Ausdruck kommen würde; dieser sterische Effekt sollte dagegen in II, wo die Methylgruppen *trans* zueinander stehen, fehlen. Tatsächlich weist der *cis*-Kohlenwasserstoff I bei 13,9 μ eine starke Absorptionsbande auf, welche bei II fehlt. Ferner zeigt der *trans*-Kohlenwasserstoff II eine mittelgrosse Absorptionsbande bei 9,3 μ , die bei I nicht auftritt.

¹⁾ O. Diels & K. Alder, A. 486, 191 (1931).

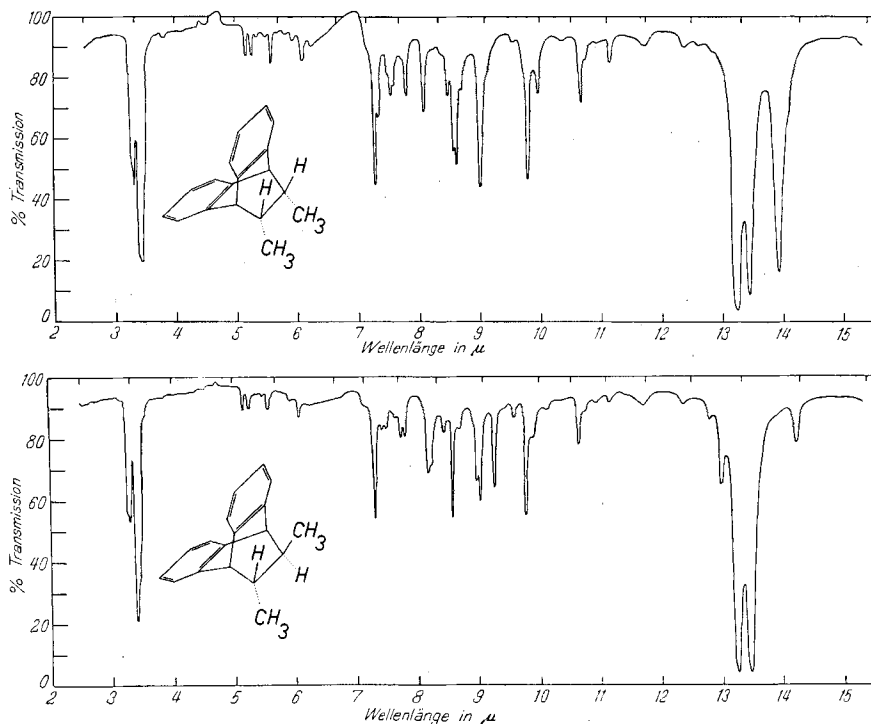


Fig. I und II.

Infrarotspektrum von *cis*- (Fig. I) und von *trans*-2,3-dimethyl-dibenzobicyclo[2,2,2]-octadien (Fig. II). Perkin-Elmer-Spektrophotometer. Konzentr. 4 Gew.-% in CS₂-Lösung.

Ich möchte den Herren *E. F. Jenny* für die Übersetzung dieser Arbeit, *Dr. E. Ganz (CIBA AG.)* für die IR.-Spektren und *Prof. Dr. C. A. Grob* für viele interessante Diskussionen meinen Dank aussprechen.

Experimenteller Teil¹⁾.

cis-2,3-Bis-oxymethyl-dibenzobicyclo-[2,2,2]-octadien (IV): Eine Lösung von 50 g (0,2 Mol) III in 300 cm³ Tetrahydro-furan wurde unter Rühren langsam zu einer Mischung von 12 g (0,3 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 500 cm³ Tetrahydro-furan gegeben. Diese Mischung wurde 2 Std. am Rückfluss erhitzt und anschliessend auf ein Eis-Schwefelsäuregemisch gegossen. Das feste Glykol (40 g, 0,15 Mol; 75%), das weder in Wasser noch in Äther löslich war, wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert: Smp. 217–220°. Nochmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril ergab einen Smp. von 226–227°²⁾.

C₁₈H₁₈O₂ Ber. C 81,17 H 6,81% Gef. C 81,06 H 6,95%

¹⁾ Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden im Mikrolaboratorium der Organ.-chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung Herr *E. Thommen*) ausgeführt.

²⁾ *H. Krzikalla, E. Woldan & O. Dornheim*, (I. G. Farben Ind. AG.) Pat. 736,024, Apr. 29, 1943; C. A. **38**, 4620 (1944), geben einen Smp. von 221° an für ein Glykol, das sie aus der Kondensation von 2-Buten-1,4-diol und Anthracen erhielten. Demgemäss hat das verwendete 2-Buten-1,4-diol offenbar die *cis*-Konfiguration.

Derivat: Diphenylurethan, Smp. 228—229° aus Acetonitril:

$C_{32}H_{28}N_2O_4$ Ber. C 76,17 H 5,59% Gef. C 76,10 H 5,70%

cis-2, 3-Bis-tosyloxymethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien (V): Zu einer gekühlten Lösung von 5 g (0,019 Mol) IV in 50 cm³ abs. Pyridin wurden 7,6 g (0,04 Mol) p-Toluolsulfochlorid gegeben. Die Mischung wurde in einem Eisbad bis zur Homogenität geschüttelt und dann 2 Tage bei 0° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser von Pyridin befreit. Einmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril lieferte 10,5 g (0,018 Mol; quantitativ) V vom Smp. 193—193,5°.

$C_{32}H_{20}O_6S_2$ Ber. C 66,87 H 5,26 S 11,17%
Gef. „ 66,90 „ 5,38 „ 11,11%

Anhydrid des *cis*-2, 3-Bis-oxymethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadiens (VI): Eine Lösung von 6 g (0,01 Mol) V in 20 cm³ Tetrahydro-furan wurde unter Rühren zu einer Lösung von 1 g (0,026 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 cm³ Tetrahydro-furan gegeben und anschliessend 12 Std. am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Eis-Schwefelsäure-Mischung gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wurde mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein Rückstand von 2,5 g (0,01 Mol; quantitativ), der aus Acetonitril ein Produkt¹⁾ vom Smp. 181—182° ergab.

$C_{18}H_{16}O$ Ber. C 87,33 H 6,69% Gef. C 87,06 H 6,50%

cis-2, 3-Dimethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien (I): 2 g (0,0035 Mol) V wurden auf einmal zu einer siedenden Mischung von 2 g (0,05 Mol) Lithiumaluminiumhydrid und 100 cm³ Tetrahydro-furan gegeben. Die Lösung wurde 12 Std. am Rückfluss erhitzt, dann zur Zersetzung auf eine Eis-Schwefelsäure-Mischung gegossen und wie oben aufgearbeitet. Erhalten 0,7 g (0,0031 Mol; 90%) Kohlenwasserstoff vom Smp. 173—174°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (30—60°).

$C_{18}H_{18}$ Ber. C 92,25 H 7,75% Gef. C 92,23 H 7,67%

trans-2, 3-Bis-oxymethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien (II): Zu einer Lösung von 4,6 g (0,12 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 400 cm³ abs. Äther wurden langsam unter Rühren 17 g (0,058 Mol) Dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien-*trans*-2, 3-dicarbonensäure in 200 cm³ Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde wie oben aufgearbeitet und gab 12,6 g (0,047 Mol; 80%) *trans*-Glykol vom Smp. 205—207° (aus Acetonitril).

$C_{18}H_{18}O_2$ Ber. C 81,17 H 6,81% Gef. C 81,19 H 7,03%

Derivat: Diphenylurethan, Smp. 252—254°, aus Chloroform-Petroläther (30—60°).

$C_{32}H_{28}N_2O_4$ Ber. C 76,17 H 5,59% Gef. C 75,90 H 5,72%

trans-2, 3-Bis-tosyloxymethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien: Es wurde die für das *cis*-Isomere gegebene Vorschrift verwendet. 1 g (0,0038 Mol) *trans*-Glykol und 1,6 g (0,008 Mol) p-Toluolsulfochlorid gaben 1,2 g Rohprodukt vom Smp. 69—74°. Nach achtmaligem Umkristallisieren aus Essigester wurden 50 mg reines Ditosylat vom Smp. 129—130° erhalten.

$C_{32}H_{30}O_6S_2$ Ber. C 66,87 H 5,26% Gef. C 66,78 H 5,42%

trans-2, 3-Dimethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien (II): 2 g (0,0035 Mol) des rohen *trans*-Ditosylats wurden wie das *cis*-Isomere mit 2 g (0,05 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-furan reduziert. Das erhaltene Produkt enthielt eine grosse Menge sauerstoffhaltigen Produkts, welches durch Ausschütteln mit konz. Schwefelsäure entfernt wurde. Es wurde nur eine kleine Menge (ca. 10 mg) Kohlenwasserstoff mit einem Smp. von 89—92° erhalten.

¹⁾ H. Krzikalla, E. Woldan und O. Dornheim, loc. cit., geben einen Smp. von 180—181° an für ein Produkt, das sie durch Kondensieren von Dihydro-furan mit Anthracen erhielten.

trans-2-Methyl-3-oxymethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien (VIII): Nach dem üblichen Verfahren wurden 7 g (0,027 Mol) der Säure VII mit 0,76 g (0,02 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in Äther zum Alkohol (5 g, 0,02 Mol; 80%) reduziert. Smp. aus einer Benzol-Petroläthermischung: 150—151°.

$C_{18}H_{18}O$ Ber. C 86,36 H 7,25% Gef. C 86,11 H 7,24%

trans-2-Methyl-3-tosyloxymethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien (IX): Nach dem üblichen Verfahren gaben 5 g (0,02 Mol) VIII und 4 g (0,02 Mol) p-Toluol-sulfochlorid 7,5 g (0,018 Mol; 90%) Tosylat vom Smp. 139—140° (aus Acetonitril).

$C_{25}H_{24}O_3S$ Ber. C 74,23 H 5,98% Gef. C 74,18 H 6,06%

trans-2, 3-Dimethyl-dibenzobicyclo-[2, 2, 2]-octadien (II): Wurde das gewöhnliche Verfahren¹⁾ befolgt, so erhielt man 2,5 g (0,01 Mol; 95%) des Alkohols VIII bei der Reduktion von 5 g (0,013 Mol) IX mit 2 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 cm³ Tetrahydrofuran, nach 12-stündigem Erhitzen.

Die Reduktion wurde deshalb nach der für I als günstig befundenen Vorschrift wiederholt: Zu einer siedenden Mischung von 3 g (0,07 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 cm³ Tetrahydrofuran wurden auf einmal 5 g (0,013 Mol) IX gegeben und das Gemisch 12 Std. am Rückfluss erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab 1,6 g (0,007 Mol; 59%) Kohlenwasserstoff vom Smp. 91—92° (aus Petroläther (30—60°)).

$C_{18}H_{18}$ Ber. C 92,25 H 7,75% Gef. C 92,25 H 7,73%

SUMMARY.

The *cis* and *trans* isomers of 2,3-dimethyl-bicyclo-[2,2,2]-octadiene have been synthesized using unambiguous stereochemical methods.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel und
The Florida State University, Tallahassee, Florida, U.S.A.

157. Zur Konstitution des Alkaloids Diabolin

von F. E. Bader, E. Schlittler und H. Schwarz.

(27. VI. 53.)

Das Alkaloid Diabolin, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, ist von *H. King*²⁾ aus dem südamerikanischen *Strychnos diabolis Sandwith* isoliert worden. Nach *King's* Angaben enthält das wasserlösliche Alkaloid eine Methylendioxygruppe und wahrscheinlich eine, einem der beiden N-Atome benachbarte, alkoholische Hydroxylgruppe und besitzt weder N-Methyl- noch O-Methylgruppen. Bei der Behandlung des Diabolins mit Methyljodid entstanden zwei isomere Jodmethylate, deren optische Aktivität verschieden ist und die beide sowohl eine O-Methyl- als auch eine N-Methylgruppe enthalten.

¹⁾ *H. Rapaport & R. Bonner*, Am. Soc. **73**, 2872 (1951).

²⁾ *H. King*, Soc. **1949**, 955; siehe auch *D. F. Marsh*, Annals New York Acad. Sci. **54**, 310 (1951).