

versetzt und mit DL-Prolin geimpft. Bald setzte Kristallisation ein, und nach einiger Zeit konnten aus der Chloroformlösung 90 mg DL-Prolin abgetrennt werden. Smp. 209—211°. Schmelzpunkt des Pikrates 137°.

d) Hygrinsäure (XI). Die Prolinmutterlaugen wurden nun eingedampft und der Trockenrückstand der Hochvakuumsublimation unterworfen. Bei 0,005 mm Hg sublimierten zwischen 90 und 100° 30 mg farblose Kristalle vom Smp. 165—170°, die mit DL-Hygrinsäure keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Die Substanz gab ein chloroformlösliches blaues Kupfersalz. Das Sublimat war also DL-Hygrinsäure.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von rac. Dihydro-lysergsäure aus rac. Dihydro-nor-lysergsäure-methylester und von rac. Dihydro-isolysergsäure(I) aus rac. Dihydro-nor-isolysergsäure(I)-methylester mit Hilfe einer neuartigen Ummethylierungsreaktion beschrieben und der Mechanismus dieser Ummethylierung an Hand weiterer Beispiele erörtert.

Die auf diese Weise gewonnene, synthetische rac. Dihydro-lysergsäure konnte über das L-Norephedrid in die optischen Antipoden aufgelöst werden. Damit ist die Totalsynthese der D-Dihydro-lysergsäure, des Hauptbestandteils der therapeutisch wichtig gewordenen Dihydro-Mutterkornalkaloide, verwirklicht und dessen Konstitution einwandfrei bewiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
„Sandoz“ Basel.

56. Über Steroide.

96. Mitteilung¹⁾.

Über einige Abkömmlinge des tricyclischen Oxyketons aus Cholesterin

von J. R. Billeter und K. Miescher.

(21. XII. 49.)

Es wurde schon verschiedentlich beobachtet, dass bei energischen oxydativen Eingriffen an Steroiden, unter Aufspaltung des Ringes D, tricyclische Ketone entstehen können. So erhielt *Achtermann*²⁾ bei der Pyrolyse des Ozonisierungsproduktes des β -Ergosterol-acetats ein Acetoxyketon, welchem er die Konstitution eines 7β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (IV) zuschrieb. Ein Jahr später konnte *Laucht*³⁾ durch Dehydrierung des entsprechenden Oxyketons III zum bekannten 2-Methyl-phenanthren⁴⁾ die Richtigkeit dieser Annahme beweisen. 1940 isolierten *Köster & Logemann*⁵⁾ aus den

¹⁾ 95. Mitteilung, Helv. **33**, 178 (1950).

²⁾ *T. Achtermann*, Z. physiol. Ch. **225**, 141 (1934).

³⁾ *F. Laucht*, Z. physiol. Ch. **237**, 236 (1935).

⁴⁾ *R. D. Haworth*, Soc. **1932**, 1125.

⁵⁾ *H. Köster & W. Logemann*, B. **73**, 298 (1940).

Oxydationsprodukten des Cholesterin-acetat-dibromids nach *Ruzicka*¹⁾ ein ungesättigtes tricyclisches Keton, das $\Delta^{14,9,7\beta}$ -Oxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1)²⁾ (I), welches sie in das Oxyketon von *Achtermann* (III) überführen konnten. Fünf Jahre darauf gelang es *Reich*³⁾, aus den Abbauprodukten des Desoxy-cholsäure-methylester-diacetats mit Chromsäure ein zu I isomeres tricyclisches Oxyketon, das $\Delta^{2,3,7\alpha}$ -Oxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XXIV) mit cis-Stellung der Ringe A und B⁴⁾ zu gewinnen und dieses in das gesättigte 2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIII) überzuführen. Letzteres wurde kürzlich von *Cornforth & Robinson*⁵⁾ einerseits totalsynthetisch, andererseits aber auch aus dem Oxyketon I über das bereits von *Köster & Logemann* beschriebene $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV) hergestellt.

Als regelmässiges Nebenprodukt der Cholesterinoxydation mit Chromsäure ist das Oxyketon von *Köster & Logemann* ein relativ gut zugänglicher Körper geworden, dessen Herstellung wir noch wesentlich vereinfachen konnten. Im Bestreben, alle Nebenprodukte der Oxydation zu verwerten, haben wir es einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Über unsere ersten Ergebnisse möchten wir hier berichten.

I. Darstellung isomerer Hydrophenanthren-oxyketone und -diketone.

Köster & Logemann erhielten durch katalytische Hydrierung des Acetats ihres Oxyketons (II) mit Platin in essigsaurer Lösung und anschliessende Rückoxydation lediglich das 7β -Acetoxy-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (IV) vom Smp. 144–145°, das mit dem von *Achtermann* aus β -Ergosterol erhaltenen Acetat identisch war und somit sicher trans-Verknüpfung der Ringe A und B aufwies.

Wir wiederholten diese Reduktion und fanden nun neben dem Acetoxyketon IV in ungefähr gleicher Ausbeute eine zweite Verbindung vom Smp. 116–118°, die mit der ersten eine starke Schmelzpunktserniedrigung ergab. Dass es sich um das isomere „cis“- 7β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XII) handelte, wurde durch Verseifung zum „cis“-Oxyketon XI und Oxydation zum „cis“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIII) bewiesen. Oxydation des Oxyketons I nach *Oppenauer* ergab das 4,5-ungesättigte Diketon XV⁶⁾. Anschliessende Hydrierung der Doppelbindung mit Palladiummohr als Katalysator in Ätherlösung⁷⁾ führte ebenfalls zum gesättigten Diketon XIII. Durch Mischprobe wurde seine Identität

1) *L. Ruzicka & A. Wettstein*, Helv. **18**, 986 (1935).

2) Über die Bildung dieser Verbindung siehe *J. R. Billeter & K. Miescher*, Helv. **30**, 1414 (1947).

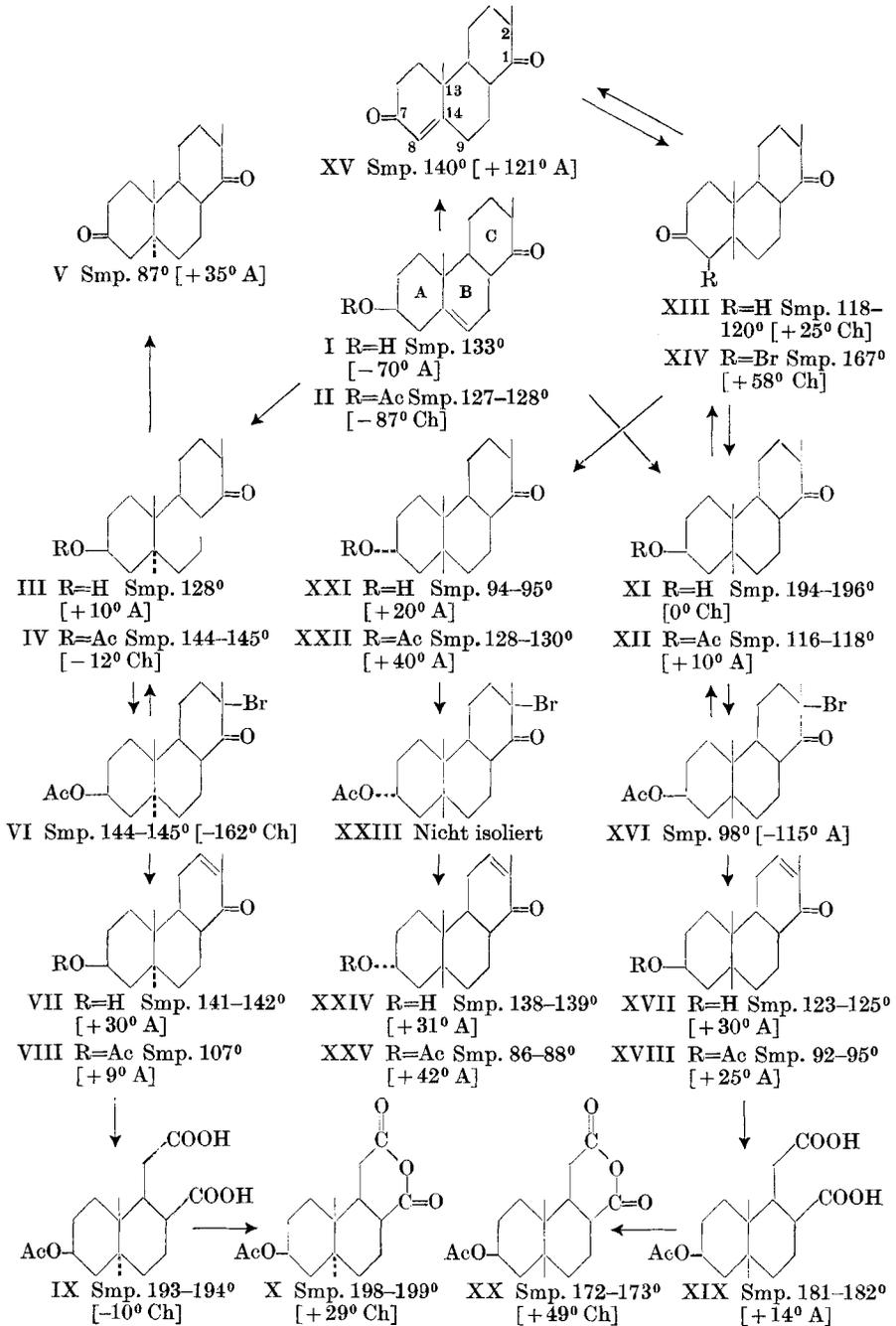
3) *H. Reich*, Helv. **28**, 892 (1945).

4) Von hier ab bezeichnen wir, in Anlehnung an die für die Steroide gültige Nomenklatur, die einzelnen Kohlenstoffringe mit A bis C, wie in Formel I angegeben, und die Derivate mit trans- oder cis-Verknüpfung der Ringe A und B durch das Präfix „trans“ oder „cis“.

5) *J. W. Cornforth & R. Robinson*, Nature **160**, 737 (1947); Soc. **1949**, 1855.

6) *H. Köster & W. Logemann*, loc. cit.; *J. W. Cornforth & R. Robinson*, loc. cit.

7) *H. Grasshof*, Z. physiol. Ch. **223**, 25 (1934); *L. Ruzicka, H. Brüngger, E. Eichenberger & J. Meyer*, Helv. **17**, 1414 (1934).



mit dem Diketon von *Reich* festgestellt¹⁾, welches ja seinerseits mit demjenigen von *Cornforth & Robinson* übereinstimmte. Dem zweiten Hydrierungsprodukt XI kommt somit sicher cis-Konfiguration der Ringe A und B zu. Die Hydrierung des $\Delta^{14,9}$ -7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthrols-(1) (II) verläuft also sterisch anders als bei den meisten bekannten Beispielen²⁾ der katalytischen Absättigung in essigsauerm Medium einer in 5,6-Stellung stehenden Doppelbindung von Steroiden.

Um den Vergleich zwischen der cis- und trans-Reihe zu ergänzen, stellten wir noch das „trans“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (V) her, indem wir das „trans“-Acetoxy-keton IV verseiften und das Oxyketon III oxydierten. Wie die Oxyketone sind auch die Diketone verschieden.

Die cis-Konfiguration des Diketons XIII erlaubte, in Umkehrung der Reaktion von *Cornforth & Robinson*³⁾, die Einführung einer Doppelbindung in 4,5-Stellung. Dazu wurde XIII in essigsaurer Lösung bromiert. Kochen des 4-Brom-diketons XIV mit Pyridin lieferte wieder das $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV).

Das beschriebene „cis“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XI) war auch durch partielle Hydrierung des „cis“-Diketons XIII in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Nickelkatalysator nach *Rupe* zugänglich. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff blieb dabei die Reduktion stehen. Aus dem Reaktionsgemisch liess sich ferner das in 7-Stellung epimere „cis“-7 α -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XXI) dank seiner abweichenden Löslichkeit in Äther gewinnen. Die α - und β -Verbindungen entstanden in Verhältnis von ungefähr 3 zu 1. Auch das aus dem so erhaltenen 7 β -Carbinol XI dargestellte Acetat XII erwies sich mit dem früher beschriebenen Präparat als identisch. Das 7 α -Carbinol XXI lieferte bei der Acetylierung das neue Acetat XXII.

II. Überführung der Perhydrophenanthren-acetoxyketone in 2,3-ungesättigte Derivate.

Nach der von *Mosettig & Burger*⁴⁾, sowie *Wilds*⁵⁾ angegebenen Methode der Bromierung von Ketonen in ätherischer Lösung mit Brom gelang es uns, ein Atom Brom in die drei gesättigten Acetoxy-

¹⁾ Die Mischproben wurden im Laboratorium von Herrn Prof. *Reichstein* ausgeführt, wofür wir auch hier unseren Dank aussprechen möchten.

²⁾ Vgl. aber auch *T. Reichstein & A. Lardon*, *Helv.* **24**, 955 (1941), sowie *V. Wenner & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 24 (1944), die bei der katalytischen Hydrierung von 3 β -Dehydroandrosteron-acetat in Eisessig auch das 3 β -Acetoxy-ätio-cholanon-(17) in bedeutender Menge erhielten.

³⁾ *J. W. Cornforth & R. Robinson*, *Nature* **160**, 737 (1949); *Soc.* **1949**, 1855.

⁴⁾ *E. Mosettig & A. Burger*, *Am. Soc.* **57**, 2191 (1935).

⁵⁾ *A. L. Wilds*, *Am. Soc.* **64**, 1424 (1942).

ketone IV „trans“, XII „cis“ und XXII „cis“ einzuführen¹⁾. Die erhaltenen Bromide VI und XVI sind gut kristallisierende, aber nicht unbegrenzt haltbare Verbindungen, während das Bromid XXIII nicht kristallisiert gewonnen werden konnte. Um die Lage der Bromatome zu ermitteln, spalteten wir aus den drei Bromiden zuerst durch kurzes Kochen mit Pyridin ein Mol Bromwasserstoff ab und erhielten die drei entsprechenden ungesättigten $\Delta^{2,3}$ -7-Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthrone-(1) (VIII „trans“, XVIII „cis“ und XXV „cis“). Verseifung mit Pottasche in wässrig-methanolischer Lösung lieferte die freien ungesättigten Oxyketone VII „trans“, XVII „cis“ und XXIV „cis“. XXIV sowie sein Dinitrobenzoat erwiesen sich durch ihre praktisch übereinstimmenden Schmelzpunkte und das Ausbleiben von Schmelzpunktserniedrigungen im Gemisch als identisch mit den Verbindungen von Reich²⁾. Dieser Autor hatte allerdings das entsprechende Acetat, das in unseren Versuchen bei 86–88° schmolz, nur amorph erhalten. Die angegebene Lage der Doppelbindung in XXIV scheint aber genügend gesichert.

Zur weiteren Abklärung der Konstitution der Acetoxyketone VIII und XVIII wurden diese mit Chromsäure oxydiert, wobei wir zwei unter Verlust von zwei C-Atomen entstandene isomere Dicarbonsäuren gewinnen konnten. Sie gaben mit Acetanhydrid in Pyridin-Lösung Anhydride und lieferten keine Ketone beim Destillieren über Bleicarbonat. Bei den beiden Säuren muss es sich also um 1,5-Dicarbonsäuren handeln, denen in Übereinstimmung mit den gefundenen Summenformeln die Konstitution der „cis“- und der „trans“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (IX und XIX) zukommt. Ihre Anhydride sind dann gemäss X und XX zu formulieren. Die Doppelbindung in VIII und XVIII lag demnach ebenfalls in 2,3-Stellung. Durch die obigen Ergebnisse wird ferner die 2-Stellung des Bromatoms in VI, XVI und XXIII bewiesen. Dass die Bromierung ohne Walden'sche Umkehrung verlief, zeigte die reduktive Entfernung des Broms aus VI und XVI mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumkohle, wobei die Ausgangsketone IV und XII praktisch quantitativ zurückgewonnen wurden.

Experimenteller Teil³⁾.

1. Hydrierung des tricyklischen Ketons aus Cholesterin.

„trans“- und „cis“-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrone-(1) (IV und XII).

200 g $\Delta^{14,9}$ -7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (II) wurden in 2 l Eisessig in Gegenwart von 5 g Platinoxyd hydriert. Nach Aufnahme von 28,5 l Wasserstoff (ber. für 2 Mol H₂ 30,9 l) blieb die Hydrierung stehen. Wir filtrierten vom Katalysator ab, spülten mit 500 cm³ Eisessig nach und tropften unter Wasserkühlung innerhalb

¹⁾ Amerikanische Patentanmeldung, Serial Number 117955 vom 26. 9. 1949.

²⁾ H. Reich, loc. cit., siehe auch ¹⁾ Seite 391.

³⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

2 Stunden eine Lösung von 60 g Chromtrioxyd in 660 cm³ 90-proz. Essigsäure zu. Nach 2 weiteren Stunden zersetzten wir die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfid, dampften im Vakuum bis auf beginnende Kristallisation ein und versetzten mit 2 l Wasser. Das rohe Reaktionsprodukt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Trennung der beiden Epimeren erfolgte durch Umlösen aus 500 cm³ Methanol, wobei das schwer lösliche „trans“-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (IV) bei mehrstündigem Stehenlassen der Lösung auf Raumtemperatur zu harten, dicken Prismen kristallisierte und das „cis“-7 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XII) durch Abkühlen der von IV abdekantierten Lösung auf –5° als Nadeln erhalten wurde. Nach nochmaligem Umlösen aus Methanol erhielten wir 93,5 g IV mit dem Smp. 144–145° und 83 g XII mit dem Smp. 116–118°. Die Gesamtausbeute betrug somit 88%.

C₁₈H₂₈O₃ Ber. C 73,93 H 9,65% IV Gef. C 73,85 H 9,76% XII Gef. C 73,69 H 9,68%

IV $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,041 in Chloroform)

XII $[\alpha]_D^{22} = +10^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,460 in Alkohol)

Die Semicarbazone wurden aus Chloroform-Methanol umkristallisiert. Sie schmolzen bei 237° (IV) und 233° (XII).

C₁₉H₃₁O₃N₃ Ber. C 65,30 H 8,94 N 12,03%

IV Gef. „ 65,10 „ 8,88 „ 11,98%

XII Gef. „ 65,04 „ 9,00 „ 12,11%

„trans“- und „cis“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrone-(1) (III und XI).

Die beiden Carbinole III und XI erhielten wir durch halbstündiges Kochen der Acetate IV und XII in 10 Teilen Methanol mit 0,5 Teilen Pottasche und 1 Teil Wasser. Nach starkem Konzentrieren wurden die Lösungen mit Wasser versetzt und die ausgefallenen Verseifungsprodukte abgenutscht. Das „trans“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (III) zeigte nach Umlösen aus verdünntem Methanol einen Smp. von 128°; das „cis“-7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XI), aus Hexan oder Methanol umkristallisiert, schmolz bei 194–196°.

C₁₆H₂₆O₂ Ber. C 76,75 H 10,43% III Gef. C 76,83 H 10,35% XI Gef. C 76,72 H 10,65%

III $[\alpha]_D^{21} = +10^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,020 in Alkohol)

XI $[\alpha]_D^{22} = 0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,074 in Chloroform)

2. Abkömmlinge des „trans“-Oxyketons III.

„trans“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (V).

2 g des Oxyketons III, in 50 cm³ Eisessig gelöst, wurden tropfenweise mit der Lösung von 0,8 g Chromtrioxyd in 11 cm³ 90-proz. Essigsäure versetzt. Wir liessen über Nacht stehen, zersetzten die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfid, engten im Vakuum stark ein und nahmen in Äther und Wasser auf. Aus der neutral gewaschenen und getrockneten Äther-Lösung erhielten wir 1,8 g „trans“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (V), das zweimal aus Pentan umgelöst wurde. Es kristallisierte zuerst zu dünnen Nadeln, die sich langsam in flache Täfelchen umwandelten. Smp. 87°.

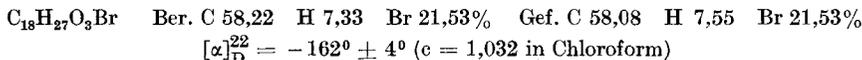
C₁₆H₂₄O₂ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,13 H 10,03%

$[\alpha]_D^{27} = +35^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1,755 in Alkohol).

„trans“-2-Brom-7 β -acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (VI).

10 g des Acetoxyketons IV wurden bei Raumtemperatur in 250 cm³ Äther gelöst und vorsichtig mit 1,75 cm³ Brom versetzt. Sobald die ersten Tropfen sich entfärbt hatten,

kühlte man mit Eiswasser ab. Die Bromierung verlief dann schnell und jeder Tropfen entfärbte sich momentan. Wir setzten Eiswasser zu, trennten die farblose Äther-Lösung, wuschen sie mit Natriumhydrogencarbonat neutral und dampften sie nach Trocknen unter Vakuum ein. Der kristallinische Rückstand wurde aus Methanol schnell umgelöst. Bei längerem Kochen kann Zersetzung eintreten. Smp. 144—145°.

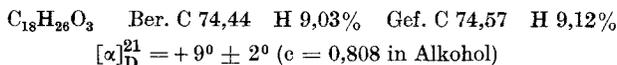


„trans“-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1)
(IV aus VI).

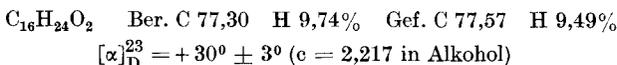
Wir hydrierten 5 g VI in Gegenwart von 2 g 10-proz. Palladiumkohle in 100 cm³ Alkohol. Nach 1 ½ Stunden blieb die Hydrierung stehen und die Wasserstoffaufnahme betrug 373 cm³, wovon 270 cm³ innerhalb 10 Minuten verbraucht worden waren (berechnet 301 cm³). Wir filtrierten vom Katalysator ab, konzentrierten stark im Vakuum und versetzten tropfenweise mit Wasser. Das „trans“-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (IV) kristallisierte aus. Nach einmaligem Umlösen aus Methanol war es in Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung mit dem oben beschriebenen Acetoxyketon IV identisch. Ausbeute 3,9 g.

„trans“-1^{2,3}-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1)
(VIII).

Wir kochten 10 Minuten 6 g des Bromids VI mit 30 cm³ Pyridin, kühlten ab, gossen in 200 cm³ 2-n. Salzsäure und nahmen in Äther auf. Nach Trocknen und Eindampfen der Äther-Lösung erhielten wir 4,5 g „trans“-1^{2,3}-3 β -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (VIII), das nach Umlösen aus verdünntem Methanol oder Hexan bei 107° schmolz. Es gab keine Färbung mit Tetranitromethan und bildete kein Semicarbazon.



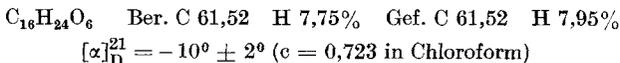
Das „trans“-1^{2,3}-3 β -Oxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (VII) erhielten wir durch Verseifung von 2 g des Acetats VIII in 20 cm³ Methanol mit 1 g Pottasche und 2 cm³ Wasser. Es zeigte nach Umlösen aus verdünntem Methanol einen Smp. von 141—142°.



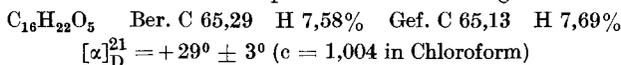
Verzichtete man auf die Isolierung des Bromids, so betrug die Ausbeute von VIII aus IV 85%.

„trans“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (IX).

Wir lösten 4,6 g VIII in 100 cm³ Eisessig und tropften innerhalb 1 ½ Stunden eine Lösung von 8,5 g Chromtrioxyd in 8,5 cm³ Wasser und 85 cm³ Eisessig zu. Wir liessen über Nacht stehen und erhitzen anschliessend 1 Stunde auf 40°. Nun zersetzten wir die überschüssige Chromsäure mit Natriumhydrogensulfit, dampften im Vakuum ein, nahmen in Äther und Wasser auf und trennten die sauren Anteile mit Natriumcarbonat-Lösung ab. Die übliche Aufarbeitung ergab 2,4 g Rohsäuren, die nach Umlösen aus Essigester-Hexan die reine „trans“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (IX) mit dem Smp. 193—194° lieferten. Die Säure sublimierte unverändert bei 190°/0,03 mm und gab kein Keton beim Erhitzen mit Bleicarbonat bis auf 300° im Hochvakuum.



Das Anhydrid X bildete sich beim Stehenlassen über Nacht einer Lösung von 500 mg IX in 4 cm³ Pyridin und 2 cm³ Acetanhydrid. Aus Essigester-Hexan umkristallisiert, schmolz es bei 198—199°. Die Mischprobe mit der Säure zeigte eine starke Depression.

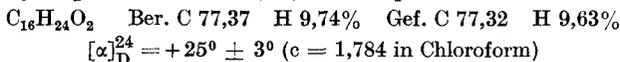


3. Abkömmlinge des „cis“-Oxyketons XI.

„cis“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIII).

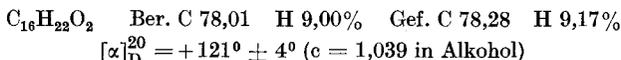
1. Aus dem gesättigten Oxyketon XI.

Die Oxydation des „cis“-Oxyketons XI geschah analog der Oxydation von III. Ausgehend von 13 g XI erhielten wir 10,1 g aus Äther-Pentan umkristallisiertes „cis“-2,13-Dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) vom Smp. 118—120°.



2. Aus dem ungesättigten Oxyketon I über XV.

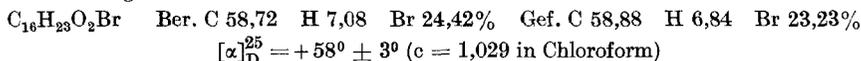
Wir stellten zuerst das $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV) nach den Angaben von Köster & Logemann¹⁾ her. Aus Methanol umgelöst, schmolz es bei 140°.



4,5 g XV wurden in 200 cm³ Äther gelöst und in Gegenwart von 0,5 g Palladiummohr hydriert. Nach Aufnahme von 452 cm³ Wasserstoff (berechnet 409 cm³) blieb die Reduktion stehen. Wir filtrierten und dampften ein. Das aus der eingedampften Ätherlösung erhaltene und aus Äther-Pentan umkristallisierte Diketon XIII schmolz bei 118—120° und gab keine Depression mit dem unter 1. erhaltenen sowie mit dem von Reich dargestellten Präparat vom Smp. 119°.

$\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV)
aus XIII über XIV.

Wir lösten 5 g des Diketons XIII in 50 cm³ Eisessig, versetzten mit 0,1 cm³ einer konzentrierten Bromwasserstoffsäure-Lösung in Eisessig und tropften bei Raumtemperatur 3,2 g Brom in 20 cm³ Essigsäure ein. Nach erfolgter Bromierung fällten wir langsam mit Eiswasser, wobei das „cis“-8-Brom-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthren-dion-(1,7) (XIV) auskristallisierte. Nach wiederholtem Umlösen aus Äthanol schmolz es bei 167°. Ausbeute 2,7 g.



1,5 g des Bromids XIV wurden 6 Stunden mit 20 cm³ Pyridin gekocht. Nach Abkühlen gossen wir in 150 cm³ 2-n. Salzsäure und nahmen in Äther auf. Nach Trocknen und Eindampfen erhielten wir aus der Äther-Lösung 0,7 g $\Delta^{8,14}$ -2,13-Dimethyl-dodecahydro-phenanthren-dion-(1,7) (XV), das nach Hochvakuum-Sublimation bei 110°/0,05 mm und Umlösen aus Äther-Hexan bei 140° schmolz und sich in Mischschmelzpunkt und Drehung mit dem aus I dargestellten Diketon als identisch erwies.

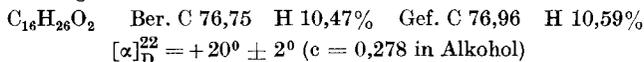
Darstellung der isomeren „cis“-7 α - und -7 β -Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthrone-(1) (XXI und XI).

13,1 g XIII wurden in 125 cm³ Alkohol in Gegenwart von 5 g Nickel-Katalysator nach Rupe hydriert. Nach erfolgter Aufnahme von 1,189 l Wasserstoff (ber. 1,183) blieb die Reduktion stehen. Wir filtrierten ab und dampften die Lösung ein. Der Rückstand

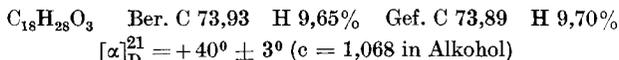
¹⁾ Köster & Logemann, loc. cit.; vgl. J. W. Cornforth & R. Robinson, loc. cit.

wurde mit 100 cm³ Äther kurz aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wurde vom ungelösten Anteil abgenutscht (Fraktion 1: 2,2 g, Smp. 187°, sintert bei 165°). Die Mutterlauge wurde auf die Hälfte konzentriert. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° hatten sich neue Kristalle gebildet. Es wurde wiederum abgenutscht und mit Äther gewaschen (Fraktion 2: 1,02 g Smp. 130—140°). Die vereinigten Fraktionen 1 und 2 lieferten nach Umlösen aus Methanol 2,8 g XI vom Smp. 194—195°, das keine Depression mit dem aus II über XII erhaltenen „cis“-7β-Oxyketon XI gab.

Die ätherische Mutterlauge wurde eingedampft und der ölige Rückstand mit Hexan verrührt. Er kristallisierte sofort und lieferte nach Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittel das „cis“-7α-Oxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XXI) vom Smp. 94—95°. Ausbeute 8,27 g.



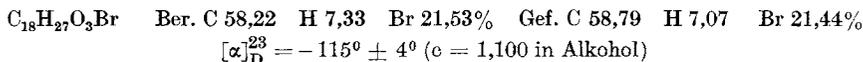
Das Acetat XXII schmolz nach Umlösen aus Hexan bei 128—130°.



Das aus XI dargestellte Acetat schmolz bei 116°. Es gab keine Schmelzpunktniedrigung mit dem aus II hergestellten Acetat vom Smp. 116—118°.

„cis“-2-Brom-7β-acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1)
(XVI).

Das Bromid XVI wurde wie das Bromid VI hergestellt. Ausgehend von 10 g XII erhielten wir 9,8 g aus Hexan umkristallisiertes „cis“-2-Brom-7β-acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) vom Smp. 98°.

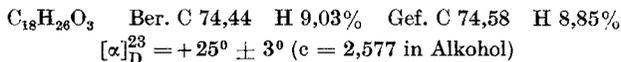


„cis“-7β-Acetoxy-2,13-dimethyl-perhydro-phenanthron-(1) (XII)
aus XVI.

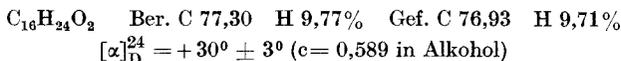
Man hydrierte 11 g XVI in 150 cm³ Alkohol in Gegenwart von 2,5 g 5-proz. Palladiumkohle. Nach Aufnahme von 705 cm³ Wasserstoff (ber. 663 cm³) arbeitete man wie für die Enthalogenerung von VI auf. Es wurden 7,8 g XII vom Smp. 116° erhalten, die im Gemisch mit einem aus II hergestellten Präparat keine Depression ergaben.

„cis“-1^{2,3}-7β-Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1)
(XVIII).

28 g XVI wurden mit 140 cm³ Pyridin 15 Minuten gekocht. Man arbeitete wie bei der Darstellung von VIII auf. Das rohe Reaktionsprodukt bildete ein Öl, das destilliert wurde. Kp_{0,05} 162—164°. Das Destillat erstarrte kristallinisch. Nach Umlösen aus Hexan schmolz das „cis“-1^{2,3}-7β-Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XVIII) bei 92—95° nach kurzem Sintern. Es bildete kein Semicarbazon und gab keine Färbung mit Tetra-nitromethan.



Das ungesättigte „cis“-Oxyketon XVII erhielten wir durch Verseifung von XVIII mit Pottasche in wässrig-methanolischer Lösung. Smp. 123—125° nach Umkristallisieren aus Hexan.



„cis“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (XIX).

10 g XVIII wurden in 100 cm³ Eisessig gelöst und mit 14 g Chromsäure in 154 cm³ 90-proz. Essigsäure unter den für den Abbau von VIII angegebenen Bedingungen oxydiert. Die Aufarbeitung ergab 6,3 g saure Anteile, die nach zweimaligem Umlösen aus Essigester-Hexan und Sublimieren bei 160^o/0,03 mm die „cis“-[2-Carboxy-6-acetoxy-9-methyl-decalyl-(1)]-essigsäure (XIX) mit dem Smp. 181–182^o lieferten.

C₁₆H₂₄O₆ Ber. C 61,52 H 7,75% Gef. C 61,44 H 7,66%

$[\alpha]_D^{22} = +14^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,854 in Alkohol)

Das Anhydrid XX bildete sich beim Stehenlassen über Nacht einer Lösung von 0,5 g XIX in 3 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid. Smp. 172–173^o nach Umlösen aus Essigester-Hexan.

C₁₆H₂₂O₅ Ber. C 65,29 H 7,53% Gef. C 65,22 H 7,48%

$[\alpha]_D^{23} = +49^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 2,602 in Chloroform)

4. Abkömmlinge des „cis“-Oxyketons XXI.

„cis“-1^{2,3}-7 α -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XXV).

5,4 g XXII wurden in 100 cm³ Äther mit 0,9 cm³ Brom bromiert. Die Durchführung der Reaktion und die Aufarbeitung geschahen analog wie oben beschrieben. Das nicht kristallisierbare rohe Bromid XXIII (6,94 g) wurde 15 Minuten mit 70 cm³ Pyridin gekocht und die Lösung nach Abkühlen in 500 cm³ 2-n. Salzsäure gegossen. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen. Nach Trocknen und Eindampfen der Lösung sowie Umkristallisieren aus Hexan erhielten wir 3,6 g „cis“-1^{2,3}-7 α -Acetoxy-2,13-dimethyl-dodecahydro-phenanthron-(1) (XXV) vom Smp. 86–88^o.

C₁₈H₂₆O₃ Ber. C 74,44 H 9,03% Gef. C 74,67 H 9,27%

$[\alpha]_D^{21} = +42^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1,108 in Alkohol)

Das 2,3-ungesättigte 7 α -Oxyketon XXIV wurde durch Verseifung von XXV mit Pottasche in wässrig-methanolischer Lösung erhalten und aus Äther umkristallisiert. Es schmolz bei 138–139^o. Die Mischprobe mit dem Oxyketon von Reich (Smp. 141^o) ergab keine Depression.

C₁₆H₂₄O₂ Ber. C 77,37 H 9,74% Gef. C 77,27 H 9,96%

$[\alpha]_D^{21} = +31^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,568 in Alkohol)

Das nach Reich hergestellte 3,5-Dinitrobenzoat schmolz bei 194^o, die Mischprobe mit dem Reich'schen Präparat vom Smp. 194^o ebenso.

C₂₃H₂₆O₇N₂ Ber. C 62,43 H 5,92 N 6,33% Gef. C 62,50 H 6,11 N 6,31%

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel durchgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend vom tricyclischen Oxyketon von Köster & Logemann wurde eine Reihe verwandter, gesättigter und ungesättigter Oxyketone und Diketone der Phenanthrenreihe hergestellt.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung.