

48. Zur Kenntnis der Diterpene

65. Mitteilung¹⁾Über die Struktur und Umwandlungen von zwei stereoisomeren
Riechstoffen C₁₈H₃₀O₂ aus Manool²⁾von U. Scheidegger³⁾, K. Schaffner und O. Jeger

(7. XII. 61)

1. Einführung

Vor mehreren Jahren wurde gefunden, dass der Diterpenalkohol Manool (I)⁴⁾ bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat zum ungesättigten Methylketon C₁₈H₃₀O (II) abgebaut wird⁵⁾⁶⁾. In der Folge konnte gezeigt werden, dass aus II bei der Weiteroxydation mit diesem Reagens oder bei der Behandlung mit Osmium(VIII)-oxid eine neutrale Verbindung der Zusammensetzung C₁₈H₃₀O₂ entsteht, die sich durch einen ausserordentlich starken Geruch von einem neuartigen Ambra-Typus auszeichnet⁷⁾. Das neue gesättigte Produkt erwies sich als bemerkenswert stabil, liess es sich doch nach der Behandlung mit Eisessig, *p*-Toluolsulfonsäure, Mineralsäuren, Alkali und verschiedenen Reduktionsmitteln, selbst unter drastischen Reaktionsbedingungen, stets unverändert zurückgewinnen⁸⁾. Gestützt auf diese experimentellen Befunde, das Fehlen von Absorptionsbanden im Hydroxyl- und Carbonyl-Frequenzbereich des IR.-Spektrums (vgl. Fig. 12, Seite 427) und die Art der Darstellung, wurde für dieses Produkt die Struktur III eines intramolekularen Ketals vorgeschlagen⁷⁾. Allerdings lagen zu jener Zeit keinerlei Strukturbeweise für III vor, und die in dieser Formel wiedergegebene Stereochemie wurde auf Grund der willkürlichen Annahme postuliert, dass bei der Behandlung von II mit Osmium(VIII)-oxid das Reagens von der sterisch weniger gehinderten α -Seite der Molekel an der Doppelbindung angreift.

Wir hatten vor einiger Zeit die Arbeiten auf diesem Gebiet wieder aufgenommen in der Absicht, sowohl einen Beweis für die Struktur III des Ketals zu erbringen, wie auch eine ergiebige Methode zur Herstellung desselben auszuarbeiten.

¹⁾ 64. Mitt.: Helv. 37, 543 (1954).

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am Chemical Society Symposium on Terpene Chemistry, 23. Febr. 1961, London.

³⁾ Diss. ETH, Zürich 1962.

⁴⁾ Zur Stereochemie des Manools (I) und Sclareols (VIII), speziell bezüglich der Konfiguration der Verknüpfungsstelle des alicyclischen Teils mit der Seitenkette, vgl. G. BÜCHI & K. BIE-MANN, *Croat. chem. Acta* 29, 163 (1957). Die für das asymmetrische Kohlenstoffatom der Seitenkette von diesen Autoren abgeleitete absolute Konfiguration beruht auf einer irrtümlichen Konfigurationszuteilung für (—)-Linalool durch V. PRELOG & E. WATANABE, *Liebigs Ann. Chem.* 603, 1 (1957). Auf Grund der von R. H. CORNFORTH, J. W. CORNFORTH & V. PRELOG, *ibid.* 634, 197 (1960), revidierten *R*-Konfiguration des (—)-Linalools kommt daher diesem Kohlenstoffatom in Manool (I) und Sclareol (VIII) auch die *R*-Konfiguration zu. Vgl. dazu D. B. BIGLEY, N. A. J. ROGERS & J. A. BARLTROP, *J. chem. Soc.* 1960, 4613.

⁵⁾ J. R. HOSKING, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 69, 780 (1936).

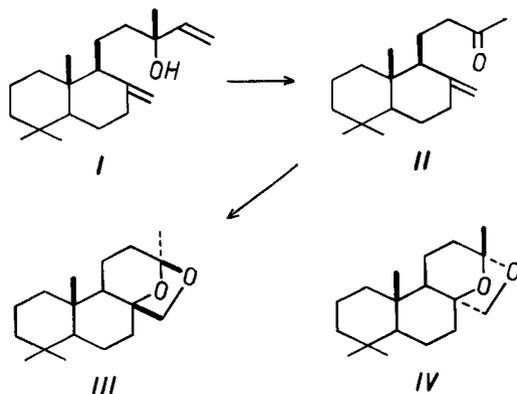
⁶⁾ H. R. SCHENK, H. GUTMANN, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv.* 35, 817 (1952).

⁷⁾ H. R. SCHENK, H. GUTMANN, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv.* 37, 543 (1954).

⁸⁾ Vgl. H. R. SCHENK, *Diss. ETH, Zürich* 1953.

Zunächst wurde das NMR.-Spektrum dieses Ketals (Fig. 2, Abschnitt 3)⁹⁾ aufgenommen, welches in Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Struktur III deutlich die Singlett-Signale von vier Methylgruppen zeigt, darunter eines bei 1,41 ppm,

das für die Teilformel $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C}-\text{O}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ charakteristisch ist. Ausserdem treten bei 3,36 und 4,31 ppm zwei Doubletten auf, welche dem AX-Spektrum einer $-\text{CH}_2-\text{O}-$ Gruppierung mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz entsprechen¹⁰⁾. Zur Abklärung der Konfiguration an C-8 und C-13¹¹⁾ der durch das NMR.-Spektrum bestätigten Struktur III versuchten wir, das an diesen Kohlenstoffatomen mit III stereoisomere Ketal IV herzustellen, in der Meinung, dass eine eingehende Analyse der NMR.-Spektren von III und IV, sowie von geeigneten Umwandlungsprodukten, eine Auskunft über die Stereochemie liefern müsste.

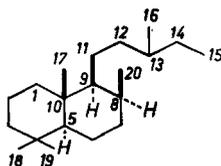


Die einfachste Methode zur Synthese von IV schien in der Anwendung eines Oxydationsmittels zu liegen, welches selektiv und wiederum stereospezifisch von der weniger gehinderten α -Seite der Molekel an der $\Delta^{8(20)}$ -Bindung angreift. Von der resultierenden 8α -substituierten Verbindung durfte erwartet werden, dass sie zu einer intramolekularen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution am Kohlenstoffatom 8 mit einer Sauerstoff-Funktion an C-13, und damit zur Einführung einer β -ständigen C–O-Bindung an C-8 geeignet ist.

⁹⁾ Die Aufnahme dieses NMR.-Spektrums verdanken wir Herrn Dr. A. MELERA, VARIAN AG., Zürich.

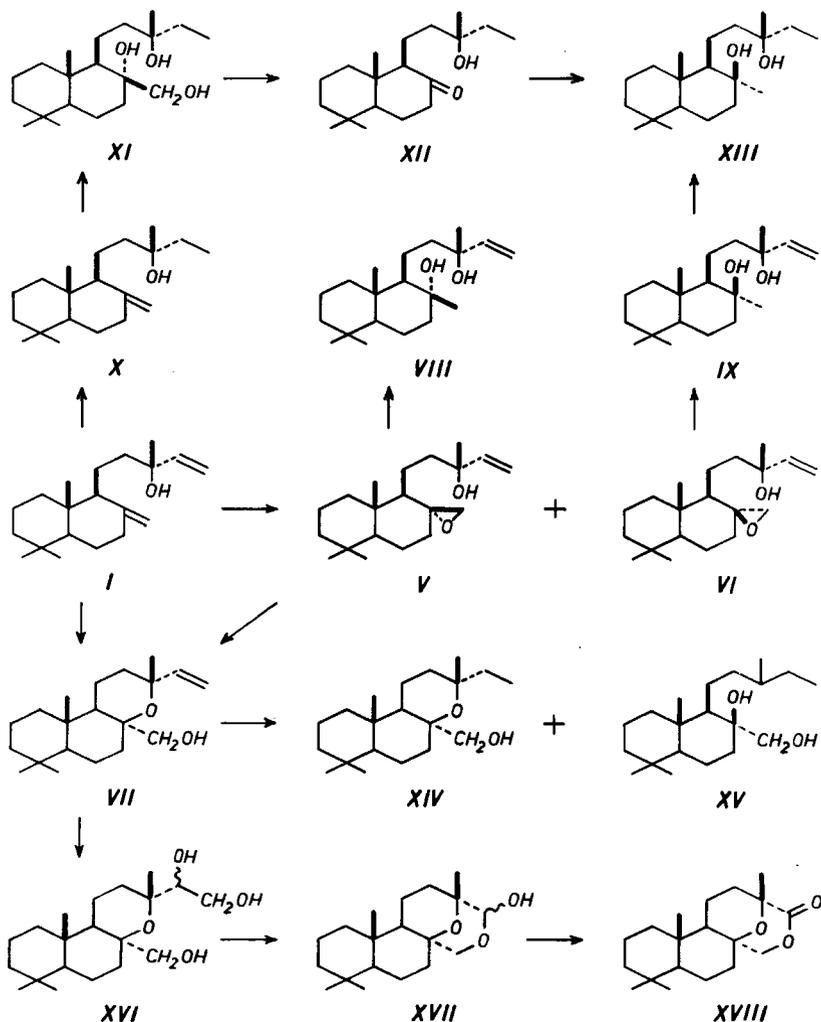
¹⁰⁾ Vgl. die entsprechenden Daten von «Keton 104», welches ein ähnliches intramolekulares Acetal-Ringsystem aufweist, bei L. F. FIESER, T. GOTO & B. K. BHATTACHARYYA, J. Amer. chem. Soc. 82, 1700 (1960).

¹¹⁾ Die Nomenklatur und Numerierung der in dieser Arbeit erwähnten Verbindungen beruht auf dem von J. D. COCKER & T. G. HALSALL, J. chem. Soc. 1956, 4262, vorgeschlagenen Labdan-Grundgerüst:



2. Die Oxydation von Manool mit Benzopersäure

Gestützt auf die Beobachtung von NAVES¹²⁾, dass Benzopersäure bevorzugt die trisubstituierte Doppelbindung von Linalool angreift unter der primären Ausbildung eines Oxido-allylkohols, wurde auch Manool (I, C₂₀H₃₄O) in Chloroformlösung bei 0° mit Benzopersäure behandelt. Der Persäure-Verbrauch kam dabei nach Abgabe



eines Äquivalents Sauerstoff praktisch zum Stillstand (vgl. Fig. 10, Seite 422). Durch chromatographische Trennung des anfallenden Reaktionsgemisches gelang es, u.a. zwei isomere Komponenten der Zusammensetzung C₂₀H₃₄O₂ zu isolieren, die näher untersucht wurden. In den IR.-Spektren beider Substanzen ist die für die exocyclische Methylendoppelbindung des Manools (I) charakteristische Bande bei 895 cm⁻¹ verschwunden, während die Vinyl-Doppelbindungsbanden bei ca. 3080, 1640, 990

¹²⁾ Y. R. NAVES & P. BACHMANN, Helv. 28, 1227 (1945).

und 910 cm^{-1} praktisch unverändert erscheinen. Ausserdem zeigen beide Spektren Hydroxylbanden bei ca. 3500 cm^{-1} . Diese Daten beweisen, dass die Persäure vorwiegend an der $\Delta^{8(20)}$ -Bindung, also der basischeren der beiden Doppelbindungen von Manool (I), angreift. Die Bildung des Methylketons II und des Ketals III bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat ist hingegen darauf zurückzuführen, dass die allylische Doppelbindung verhältnismässig rasch oxydativ abgebaut wird, während die sterisch stärker gehinderte $\Delta^{8(20)}$ -Bindung unverändert bleibt, bzw. nur hydroxyliert wird¹³⁾.

Das als Hauptprodukt (Ausbeute 76 %) isolierte Öl lieferte bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ein Gemisch, das chromatographisch in 16 Teile Sclareol (VIII)⁴⁾ und 1 Teil 8-*epi*-Sclareol (IX) aufgeteilt werden konnte. Damit war erwiesen, dass dieses ölige Hauptprodukt ein Gemisch von 8α , 20- (V) und 8β , 20-Oxidomanool (VI) darstellt, entstanden durch die vorwiegend von der α -Seite der Molekel her erfolgende Persäure-Oxydation des Manools (I). Ein Versuch, das Mischverhältnis der beiden Komponenten V und VI gas-chromatographisch zu ermitteln, schlug dagegen fehl, da keine Auftrennung des Gemisches erreicht werden konnte (vgl. Fig. 11, Seite 423)¹⁴⁾.

Die Struktur des bis dahin noch unbekanntes 8-*epi*-Sclareols (IX) wurde auf folgendem Weg sichergestellt. Partielle Hydrierung von Manool (I) in Benzollösung in Gegenwart von Palladiumkohle-Katalysator lieferte ein kristallines Gemisch von Dihydro-Derivaten, die auf Grund des IR.-Spektrums (lediglich Banden der exocyclischen Methylendoppelbindung bei 3080 , 1645 und 890 cm^{-1}) keine Vinylgruppe mehr besitzen¹⁵⁾. Aus dem NMR.-Spektrum dieses Präparates ist ersichtlich, dass es sich um ein Gemisch von 14, 15-Dihydro-manool (X), vom Δ^7 - und wahrscheinlich auch vom Δ^8 -Doppelbindungs-Isomeren von X handelt. So treten zwar bei $4,76$ und $4,51\text{ ppm}$ Signale der Vinylprotonen an C-20 auf, und bei ca. $5,3\text{ ppm}$ ein Signal des Vinylprotons an C-7; die Intensität dieser Signale entspricht jedoch zusammen nur knapp einem Proton¹⁶⁾. Die Oxydation dieses Gemisches mit Osmium(VIII)-oxid ergab ein Rohprodukt, welches u. a. die Trihydroxy-Verbindung XI¹⁷⁾ enthalten

¹³⁾ Über den Verlauf der Kaliumpermanganat-Oxydation von Doppelbindungen, und besonders über dabei auftretende cyclische Zwischenzustände mit grosser Raumbeanspruchung, vgl. J. W. LADBURY & C. F. CULLIS, Chem. Reviews 58, 403 (1958), sowie W. A. WATERS, Quart. Reviews 12, 277 (1958).

¹⁴⁾ Den Herren Dr. W. C. WILDMAN und Dr. H. M. FALES, NATIONAL HEART INSTITUTE, Bethesda, Maryland, danken wir für die bereitwillige Ausführung dieses Gas-Chromatogramms.

¹⁵⁾ J. R. HOSKING & C. W. BRANDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 68, 1311 (1935), haben eine analoge selektive Absättigung der allylischen Doppelbindung bei der Hydrierung von Manool (I) in Essigester mit einem nicht näher definierten Platinschwarz-Katalysator beschrieben. Die Hydrierung in Gegenwart von Platin-Katalysator lieferte Tetrahydromanool. Das von diesem Autor isolierte Dihydro-Präparat (Smp. $44-45^\circ$) dürfte sich wahrscheinlich nur bezüglich der Zusammensetzung aus den drei Doppelbindungs-Isomeren von unserem Hydrierungsgemisch (Smp. $57-58^\circ$) unterscheiden.

¹⁶⁾ Ähnliche Doppelbindungs-Verschiebungen durch Palladium- und Platin-Katalysatoren unter Hydrierungsbedingungen in neutraler und essigsaurer Lösung sind hinreichend bekannt; vgl. u. a. L. F. FIESER & M. FIESER, Steroids, Reinhold Publishing Co., New York 1959, S. 273, für Beispiele aus der Steroidreihe.

¹⁷⁾ Die in der Formel XI wiedergegebene Konfiguration des Kohlenstoffatoms 8 stützt sich lediglich auf die Tatsache, dass in analogen Fällen (vgl. II \rightarrow III) die exocyclische Doppelbindung mit Osmium (VIII)-oxid stereospezifisch von der α -Seite der Molekel her hydroxyliert wird.

musste. Dieses wurde direkt mit Perjodsäure in Pyridin behandelt, wodurch es gelang, das Hydroxyketon XII in kristalliner Form zu fassen. Die Umsetzung von XII mit Methylmagnesiumjodid verlief wieder erwartungsgemäss stereospezifisch und lieferte ausschliesslich 14,15-Dihydro-8-*epi*-sclareol (XIII)¹⁸⁾, das seinerseits auch aus 8-*epi*-Sclareol (IX) durch katalytische Hydrierung zugänglich ist.

Für das bei der Persäure-Oxydation von Manool (I) in sehr viel kleinerer Menge (ca. 2,5% Ausbeute) isolierte kristalline Produkt, welches mit den Epoxiden V und VI isomer ist, konnte die Struktur VII folgendermassen bewiesen werden. Im NMR.-Spektrum dieser Verbindung (Fig. 1, Kurve 1) liegen zwischen 4,9–6,5 ppm die dem ABX-Spektrum der Vinylgruppe entsprechenden Signale. Die Kernspin-Kopplungskonstanten der Vinyl-Wasserstoffatome betragen $J_{AB} = 1,4$ Hz, $J_{AX} = 18$ Hz und $J_{BX} = 10,7$ Hz, die chemischen Verschiebungen 6,19 (H_X), 5,20 (H_A) und 5,07 ppm (H_B). Bei 1,24 ppm erscheint das Singlett der Methylprotonen an C-16. Für die Struk-

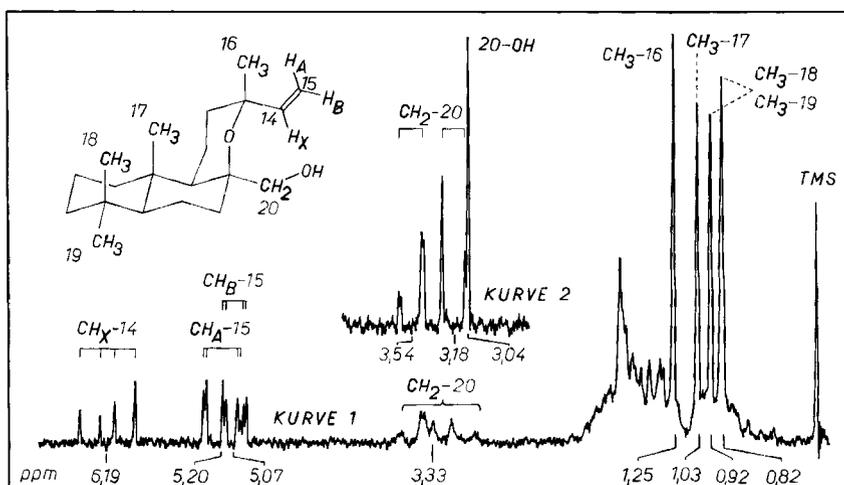


Fig. 1. NMR.-Spektrum von (13R)-8 β ,13-Oxido-20-hydroxy- Δ^{14} -labden (ungesättigter Alkohol VII)

Kurve 1 = in Deuteriochloroform-Lösung

Kurve 2 = in Deuteriochloroform-Lösung + ca. 0,5% Trifluoressigsäure

turformel VII wichtig ist zudem ein undeutlich strukturiertes Multiplett bei ungefähr 3,3 ppm, das beim Ansäuern der Lösung mit Trifluoressigsäure zu den 4 scharfen Linien eines AB-Spektrums mit einer Kopplungskonstante von 12 Hz vereinfacht wird (Fig. 1, Kurve 2). Zusammen mit den chemischen Verschiebungen von 3,54 und 3,18 ppm der diese Signale verursachenden zwei Wasserstoffatome darf aus dem Spektrum das Vorliegen einer Hydroxymethyl-Gruppe (VII, CH₂(OH)-20) gefolgert werden, die wahrscheinlich an ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom (C-8) gebunden ist. Die Umwandlung der komplexen Bandengruppe in neutraler Lösung in

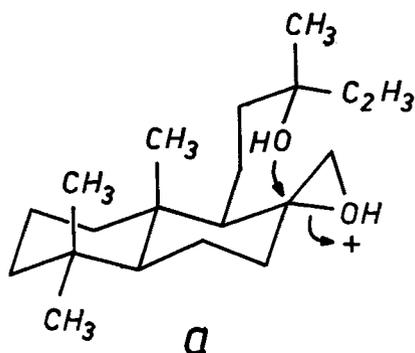
¹⁸⁾ Die gleiche Stereospezifität der GRIGNARD-Reaktion an Ketonen vom Typus der Verbindung XII wurde schon von D. B. BIGLEY & *al.*,⁴⁾ beschrieben.

zwei deutliche Doublette bei der Zugabe von Säure ist auf die bekannte Erscheinung zurückzuführen, dass die Kernspin-Kopplung der unterschiedlich abgeschirmten Methylen-Protonen mit dem Hydroxyl-Proton infolge der stark erhöhten Austauschgeschwindigkeit des letzteren aufgehoben wird. Über die Lage des Signals der angulären Methylgruppe 17 und Rückschlüsse auf die Konfiguration des Kohlenstoffatoms 8 der Verbindung VII kommen wir in der diesbezüglichen Diskussion im Abschnitt 6 zurück.

Die Hydrierung des ungesättigten Alkohols VII in Äthanollösung in Gegenwart von Palladiumkohle-Katalysator führte zu einem Dihydro- (XIV, $C_{20}H_{38}O_2$) und einem Tetrahydro-Derivat ($C_{20}H_{38}O_2$). Bei beiden Verbindungen ist die im Ausgangsprodukt VII vorhandene Vinyl-Doppelbindung abgesättigt worden, was durch das Verschwinden der betreffenden Banden in den IR.-Spektren gezeigt wird. Die Entstehung des Tetrahydro-Derivates kann nur durch die zusätzliche Hydrogenolyse des in XIV noch vorhandenen Ätherhings erklärt werden. Durch die Behandlung dieses Tetrahydro-Derivates mit Perjodsäure in Pyridin wurde ein öliges Produkt erhalten, welches im IR.-Spektrum durch eine Ketonbande bei 1703 cm^{-1} gekennzeichnet ist, was beweist, dass es durch die oxydative Spaltung einer 1, 1-disubstituierten α -Glykol-Gruppierung entstanden ist. Dem Tetrahydro-Derivat darf daher die Struktur XV zugeordnet werden. Schliesslich gelang es noch, das Hauptprodukt der Oxydation von Manool (I) mit Benzopersäure, die $8\alpha, 20$ -Oxido-Verbindung V, in das Strukturisomere VII überzuführen. So ergab die Behandlung des (16:1)-Gemisches der Stereoisomeren V und VI mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzollösung die Verbindung VII in einer Ausbeute (22%), welche die $8\beta, 20$ -Oxido-Komponente VI als Ausgangsmaterial dieser Umsetzung ausschliesst. Das Resultat der säurekatalysierten Isomerisierung steht mit der Tetrahydropyran-Struktur VII des Reaktionsproduktes im Einklang, indem dieses durch die säurekatalysierte Spaltung des Epoxidringes von V unter intramolekularer S_N2 -Substitution am Kohlenstoffatom 8 durch den Sauerstoff an C-13 entstehen kann. Die Bildung des Isomeren VII bei der Benzopersäure-Oxydation kann auf eine analoge Umwandlung des primär gebildeten Oxonium-Ions *a* zurückgeführt werden¹⁹⁾. Das Produkt VII konnte über die mit Osmium(VIII)-oxid herstellbare Trihydroxy-Verbindung XVI und oxydative Spaltung der gebildeten α -Glykolgruppe mit Perjodsäure in einen C_{19} -Hydroxyaldehyd abgebaut werden. Aus dem IR.-Spektrum dieser Verbindung, welches eine Hydroxylbande bei 3400 cm^{-1} , aber keine Carbonylbande aufweist, geht hervor, dass sie ausschliesslich in der Halbacetalform XVII vorliegt. Nach der Oxydation dieses intramolekularen Halbacetals mit Chrom(VI)-oxid in Eisessig wurde das durch eine IR.-Bande bei 1750 cm^{-1} charakterisierte δ -Lacton XVIII

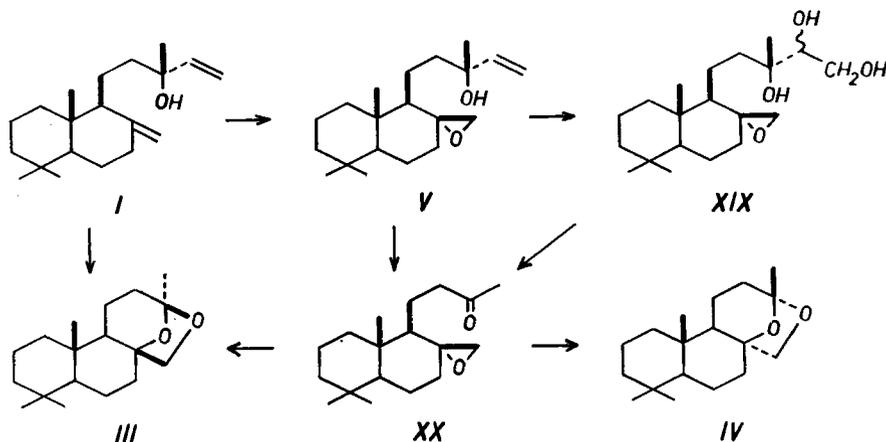
¹⁹⁾ Die Entstehung des Alkohols VII könnte prinzipiell direkt aus Manool (I) nach dem für die Bildung der Tetrahydrofuran-Verbindung «Linalool-oxid» (D. FELIX, A. MELERA & E. KOVATS, *Helv.* 45 (1962), in Vorbereitung; vgl. auch M. MOUSSERON, M. MOUSSERON-CANET & C. LEVALLOIS, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* 257, 14 (1960), und M. MOUSSERON & C. LEVALLOIS, *Bull. Soc. chim. France* 1960, 788) vorgeschlagenen Mechanismus erklärt werden. Der Grund für die sehr kleine Ausbeute, mit welcher VII bei der Benzopersäure-Oxydation von I gebildet wurde, dürfte in diesem Fall in der unterschiedlichen Ringgrösse der entstehenden Äther liegen. Andererseits ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass der Alkohol VII aus einer nachträglichen Umwandlung des zuerst entstandenen $8\alpha, 20$ -Oxido-manools (V) resultierte, welche durch Spuren von Mineralsäure in der Chloroform-Lösung der Benzopersäure eingeleitet wurde (vgl. dazu L. F. FIESER & T. GOTO, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1693 (1960)).

isoliert. Die Resultate dieses Abbaus bestätigen die abgeleitete Struktur von VII, speziell die 1,3-*cis*-Stellung der Vinyl- und Hydroxymethyl-Substituenten am Tetrahydropyran-Ring.



3. Die Herstellung der stereoisomeren Ketalen III und IV

8 α ,20-Oxido-manool (V) stellte nun das geeignete Ausgangsmaterial dar, um über die Zwischenstufen XIX und XX das Ketal IV herzustellen. Zu diesem Zweck wurde das (16:1)-Gemisch der Stereoisomeren V und VI mit Osmium(VIII)-oxid umgesetzt und so in 70-proz. Ausbeute das wohl einheitliche kristalline Produkt XIX erhalten. Die Behandlung von XIX mit Perjodsäure in Pyridin lieferte praktisch quantitativ die Verbindung XX²⁰⁾, in deren IR.-Spektrum eine Methylketon-Bande bei 1710 cm⁻¹ auftritt. Es zeigte sich übrigens, dass der Abbau der Seitenkette zur Methylketon-Gruppierung mit Vorteil in einem Schritt durch Behandlung des Epoxid-Gemisches (V + VI) mit überschüssigem Natrium-metaperjodat und einer katalytischen Menge



²⁰⁾ Die Kristallisation dieser tiefschmelzenden Verbindung gelang erstmals Herrn Dr. E. DEMOLE (FIRMENICH & CIE., Genf). Wir danken Herrn Dr. M. STOLL für die Überlassung einer Probe dieses Kristallisates.

Osmium(VIII)-oxid²¹⁾ erfolgt. Die nach diesem Verfahren erzielte Ausbeute an rohem Methylketon XX betrug 96%.

Wurde nun das Methylketon-epoxid XX in Benzollösung mit *p*-Toluolsulfonsäure erhitzt und das resultierende Rohprodukt chromatographiert, so erhielt man zwei apolare, kristalline Produkte der Zusammensetzung $C_{18}H_{30}O_2$. Während es sich bei einem dieser Isomeren, welches in 13-proz. Ausbeute anfiel, um das bereits bekannte Ketal III handelt, konnte der zweiten Komponente (33%) die Struktur des gesuchten stereoisomeren Ketals IV auf Grund der folgenden chemischen und spektroskopischen Eigenschaften zugeteilt werden. In Analogie zum Verhalten des Ketals III wurde das Produkt IV beim Erhitzen in Salzsäure-Eisessig-Lösung und bei der Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid nicht verändert. Im IR.-Spektrum von IV fehlen Absorptionsbanden im Hydroxyl- und Carbonyl-Frequenzbereich (Fig. 13, Seite 427). Ferner treten im NMR.-Spektrum von IV (Fig. 3)⁹⁾, ähnlich wie in demjenigen von III (Fig. 2), die Singlett-Signale von 4 Methylgruppen auf, von welchen wiederum die eine bei 1,43 ppm auf eine Partialformel des Typus $\begin{array}{c} C \\ | \\ CH_3-C-O- \\ | \\ O- \end{array}$ hinweist. Ebenso erscheinen bei 3,31 und 3,77 ppm die für eine $-CH_2-O$ -Gruppe charakteristischen AB-Signale (Kopplungskonstante: 7 Hz). Über die endgültige Konfigurationszuteilung der Kohlenstoffatome 8 und 13 von III und IV sei auf die betreffende Diskussion im Abschnitt 6 verwiesen.

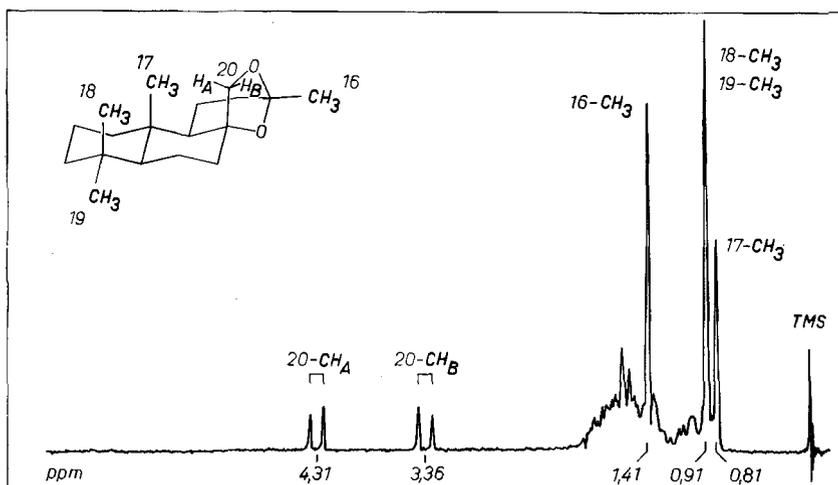


Fig. 2. NMR.-Spektrum von (13S)-8 α ,13;13,20-Dioxido-14,15-bisnor-labdan (Ketal III)

Das gleiche (1:3)-Gemisch der Ketale III und IV entstand auch, wenn man das Methylketon-epoxid XX in wasserfreier Dioxanlösung im Einschlussrohr auf 200° erhitzte. Das Resultat dieser beiden Darstellungsmethoden des Ketalgemisches beweist, dass bei der Öffnung des Epoxidringes von XX zwischen C-8 und dem Sauerstoffatom die Substitution am Kohlenstoffatom unter Konfigurations-Umkehrung ab-

²¹⁾ Vgl. R. PAPP0, D. S. ALLEN, R. U. LEMIEUX & W. S. JOHNSON, J. org. Chemistry 21, 478 (1956).

laufen kann, was die Bildung des Ketals IV ermöglicht. Die Beobachtung, dass bei beiden Methoden auch das Stereoisomere III in kleinerer Ausbeute anfällt, zeigt aber, dass entweder die Öffnung des Epoxidringes oder der Substitutionsvorgang nicht einheitlich verläuft²²⁾.

Ein einfacher, direkter Weg, der ausschliesslich zum Ketal III führt, wurde anderseits in der Behandlung von Manool (I) mit einer katalytischen Menge Osmium(VIII)-oxid und Natrium-metaperjodat im Überschuss in schwefelsaurer Dioxanlösung²¹⁾ gefunden. Die Ausbeute an III (24%) ist bei diesem einstufigen Verfahren praktisch gleich hoch wie diejenige der ergebigeren, früher beschriebenen Synthese über das Methylketon II⁷⁾. Hier, wie bei der Oxydation von II mit Kaliumpermanganat und Osmium(VIII)-oxid, scheinen diese Reagenzien infolge der grösseren Raumbeanspruchung der betreffenden Übergangszustände die exocyclische $\Delta^{8(20)}$ -Bindung in höherem Mass als Benzopersäure stereospezifisch von der α -Seite anzugreifen. Allerdings muss bei der Erklärung der Umwandlungen des Manools (I) und des Methylketons II in das Ketal III die Einschränkung beachtet werden, dass – im Gegensatz zur Behandlung von I mit Benzopersäure – ein Grossteil der dabei entstehenden Reaktionsprodukte ölige, nicht analysierbare Gemische bildete.

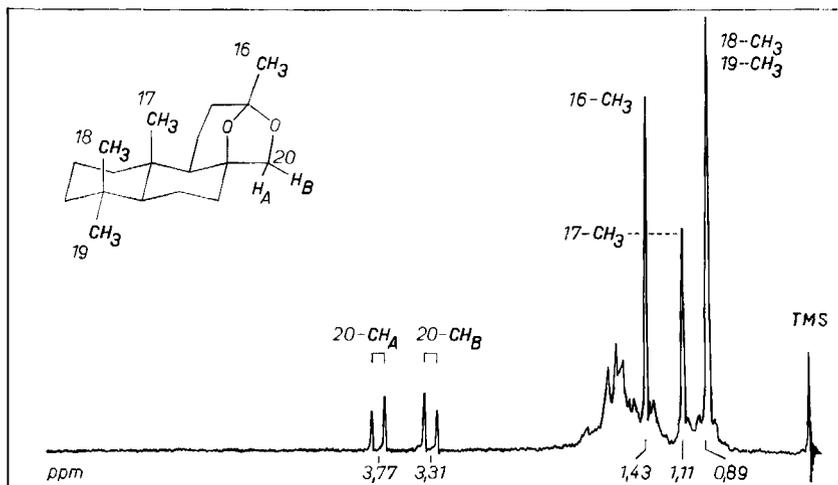


Fig. 3. NMR.-Spektrum von (13R)-8 β ,13;13,20-Dioxido-14,15-bisnor-labdan (Ketal IV)

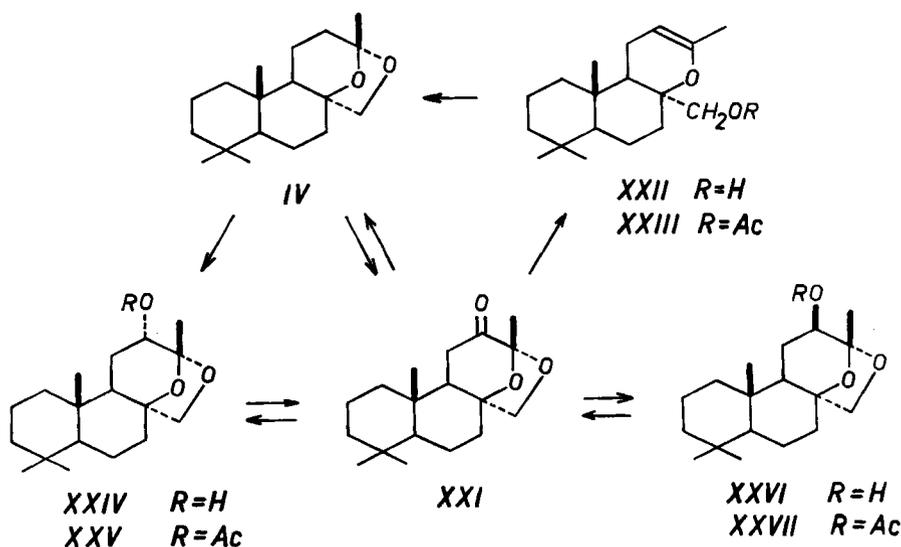
4. Oxydative Umwandlungen des Ketals IV

Wenn man das Ketal IV in siedender Eisessiglösung mit Chrom(VI)-oxid behandelte, konnte aus dem neutralen Anteil der Reaktionsprodukte chromatographisch eine Komponente $C_{18}H_{28}O_3$ isoliert werden, welche im IR.-Spektrum eine Carbonylbande bei 1734 cm^{-1} (in Schwefelkohlenstoff) aufweist²³⁾. Im NMR.-Spektrum dieser Verbindung (Fig. 4) sind immer noch die Singlett-Signale von 4 tertiär gebundenen

²²⁾ Eine eingehende, vergleichende Untersuchung dieser Isomerisierungen des Methylketon-epoxids XX wird dadurch erschwert, dass dabei stets grosse Mengen nur schwer auftrennbarer Gemische von Nebenprodukten anfallen.

²³⁾ Über weitere neutrale und saure Produkte, die bei der Oxydation des Ketals IV mit Chrom(VI)-oxid erhalten wurden, aber bei der nachfolgenden Diskussion unwesentlich sind, vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit sowie U. SCHEIDEGGER³⁾.

Methylgruppen bei 0,85, 0,89, 0,95 und 1,43 ppm sichtbar, sowie bei 3,55 und 3,98 ppm die beiden Doublett-Signale des AX-Spektrums der Methylengruppe 20. Das neue gesättigte Keton konnte als 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert und durch Reduktion nach HUANG-MINLON bei 190–210° in guter Ausbeute in das Ketal IV zurückverwandelt werden. Ein weiteres, bei dieser Reaktion in sehr kleiner Menge isoliertes Produkt $C_{18}H_{30}O_2$ entstand auf Kosten des Anteils an Ketal IV in 38-proz. Ausbeute, wenn die Reduktion bei tieferer Temperatur (165–172°) durchgeführt wurde. Es zeigte einen positiven Farbttest mit Tetranitromethan, und im IR.-Spektrum eine intensive Absorptionsbande bei 1679 cm^{-1} nebst einer Hydroxylbande bei 3600 cm^{-1} . Dieser mit IV isomere Alkohol war in siedender, alkoholischer Kalilauge beständig, liess sich aber durch Erhitzen in Diäthylenglykol-Lösung auf 230° und durch Säurekatalyse mit *p*-Toluolsulfonsäure quantitativ in das Ketal IV umwandeln. Eine einstündige Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch bei Zimmertemperatur genügte, um die Hydroxylgruppe dieser neuen Verbindung quantitativ zu verestern.



Die NMR.-Spektren des Alkohols und dessen Acetats (Fig. 5, Kurve 1 bzw. 2) lieferten in Übereinstimmung mit dem IR.-Spektrum²⁴⁾ und den besprochenen Umwandlungen den Beweis, dass es sich bei diesen Produkten um den primären Enolätheralkohol XXII bzw. das Enolätheracetat XXIII handelt²⁵⁾. So tritt im Bereich

²⁴⁾ Für charakteristische IR.-Absorptionsbanden von Enoläther-Doppelbindungen vgl. H. ROSENKRANTZ & M. GUT, *Helv.* **36**, 1000 (1953).

²⁵⁾ Die mit der Struktur XXII gut zu vereinbarende Tendenz des Enolätheralkohols, sich in Gegenwart von Säuren rasch zum intramolekularen Ketal IV zu cyclisieren, wurde auch beim Ansäuern der NMR.-Probe von XXII (in Deuteriochloroform-Lösung) mit 0,5% Trifluoressigsäure beobachtet. Der Ringschluss erfolgte sofort, und das resultierende NMR.-Spektrum war mit demjenigen des Ketals IV (Fig. 3) deckungsgleich. Diese spontane säurekatalysierte Cyclisation von XXII erinnert an die analoge Isomerisierung von z. B. Pseudosarsasapogenin zu Sarsasapogenin, und ähnlichen Umwandlungen in der Sapogenin-Reihe (I. SCHEER, R. B. KOSTIC & E. MOSETTIG, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4871 (1953); **77**, 641 (1955); vgl. L. F. FINEBERG & M. FIESER, *loc. cit.*¹⁶⁾, S. 817ff.).

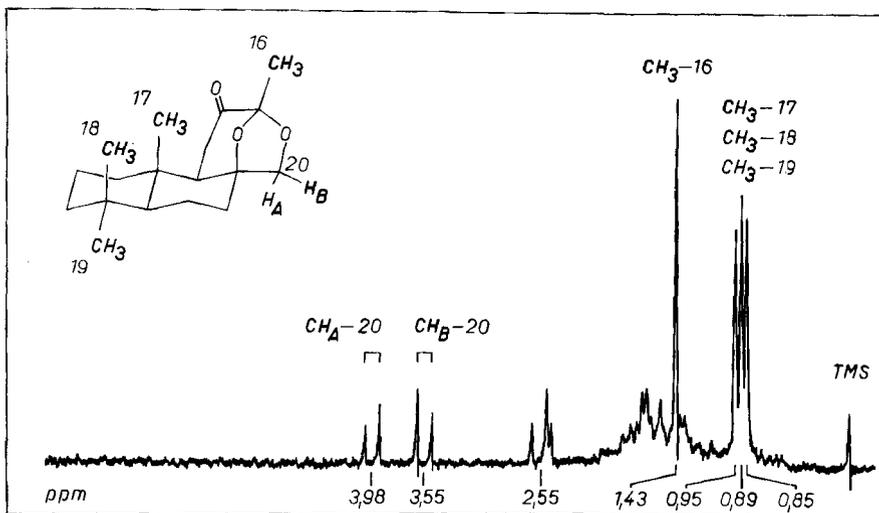


Fig. 4. NMR.-Spektrum von (13R)-8 β ,13;13,20-Dioxido-12-oxo-14,15-bisnor-labdan (Keton XXI)

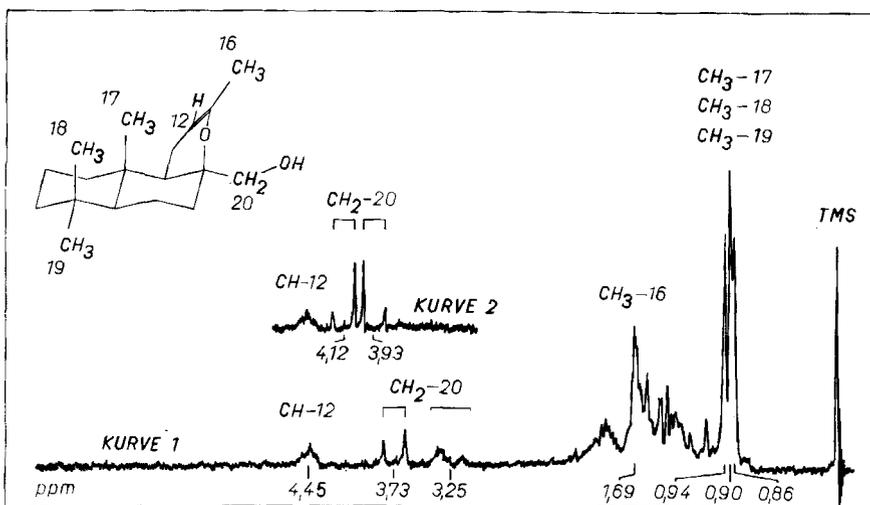


Fig. 5. Kurve 1: NMR.-Spektrum von 8 β ,13-Oxido-20-hydroxy- Δ^{12} -14,15-bisnor-labden (Enoläther-alkohol XXII)

Kurve 2: NMR.-Spektrum 8 β ,13-Oxido-20-acetoxy- Δ^{12} -14,15-bisnor-labden (Enoläther-acetat XXIII)

von ca. 4,45 ppm in beiden Spektren ein breites Signal auf, dessen chemische Verschiebung charakteristisch ist²⁶⁾ für das β -Vinylproton an C-12 des Dihydropyran-Ringes von XXII und XXIII. Ausserdem kann ein durch dieses Vinylproton leicht aufgesplittertes Signal bei 1,69 bzw. 1,66 ppm den Protonen der Methylgruppe 16 zugeschrieben werden, welche an ein ungesättigtes, mit einem Äther-Sauerstoffatom

²⁶⁾ L. M. JACKMAN, Applications of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press 1959, S. 62.

substituiertes Kohlenstoffatom gebunden ist. Der spektroskopische Beweis für das Vorliegen einer Hydroxymethyl-Gruppe im Alkohol XXII ergibt sich aus einer den beiden Protonen an C-20 entsprechenden Signalgruppe (Fig. 5, Kurve 1), die sich in ein Doublett bei 3,73 ppm (Kopplungskonstante = 11 Hz) und ein undeutlich aufgesplittertes Multipllett bei ca. 3,25 ppm gliedert. Im Spektrum des Acetats XXIII (Fig. 5, Kurve 2) sind diese Signale erwartungsgemäss nach etwas tieferem Feld verschoben und erscheinen als zwei scharfe Doublette eines AB-Spektrums bei 4,12 und 3,93 ppm (Kopplungskonstante = 11 Hz).

Die Isolierung des Enoläther-alkohols XXII gab einen wichtigen Hinweis dafür, dass bei der Oxydation des Ketals IV mit Chrom(VI)-oxid die Carbonylgruppe in Stellung 12 eingeführt wurde, und dem anfallenden Keton daher die Formel XXI zukommt²⁷⁾. Bei der Reduktion von XXI nach HUANG-MINLON dürften die beiden Verbindungen IV und XXII aus demselben C(-12)-Anion entstanden sein, das seinerseits als Zwischenstufe bei der Spaltung des intermediär gebildeten Hydrazons von XXI resultiert. Die Stabilisierung dieses Anions führt entweder durch Protonanlagerung zu IV oder durch Elimination der benachbarten, axial am Tetrahydropyran-Ring gebundenen C(-13)-O-Bindung zu XXII.

Für die Oxydation in Stellung 12 des Ketals IV mit Chrom(VI)-oxid in siedender Essigsäure kann dann eine Erklärung gefunden werden, wenn man annimmt, dass ihr unter diesen Reaktionsbedingungen die Öffnung der zweiten C(-13)-O-Bindung des intramolekularen Ketalsystems vorausgeht unter Ausbildung der tertiären Alkohole *b* oder *c*²⁸⁾. Chrom(VI)-oxid kann sich dann an die Doppelbindung des hypothetischen Zwischenproduktes *b* z. B. in der Art anlagern, wie dies für Kaliumpermanganat¹⁹⁾ und Osmium(VIII)-oxid³⁰⁾ bei der Reaktion mit Doppelbindungen angenommen wird. Wird in dem so gebildeten cyclischen Chrom(IV)-ester *d* die C(-13)-O-Cr-Bindung infolge einer intramolekularen Substitution mit dem Sauerstoffatom an C-8 geöffnet, so resultiert der instabile Chrom(IV)-ester *e*, welcher als direkte Vorstufe des Ketons XXI gelten darf. Derselbe Ester *e* kann aber auch aus dem Oxonium-alkohol *c* durch eine direkte Oxydation der hier allylischen Methylengruppe 12 entstehen³¹⁾.

Die Reduktion des Ketons XXI mit Natriumborhydrid lieferte ein Gemisch, das chromatographisch in die stereoisomeren Alkohole XXIV und XXVI im Mengenverhältnis 1:7 aufgetrennt werden konnte. Die Veresterung von XXIV und XXVI mit

²⁷⁾ Die Lage der Carbonylbande bei 1734 cm^{-1} im IR.-Spektrum des Ketons XXI stimmt gut überein mit den Carbonyl-Frequenzen von 23-Oxo-sapogeninen, die ein ähnliches heterocyclisches Sechsringketon-System aufweisen und überdies auf analoge Art durch Oxydation von Steroid-Sapogeninen mit Chrom(VI)-oxid hergestellt wurden (vgl. R. E. MARKER & A. C. SHABICA, J. Amer. chem. Soc. 64, 813 (1942)). So absorbiert z. B. 23-Oxo-neotigogenin bei 1732 cm^{-1} (in Schwefelkohlenstoff) (R. K. CALLOW & P. N. MASSY-BERESFORD, J. chem. Soc. 1957, 4482).

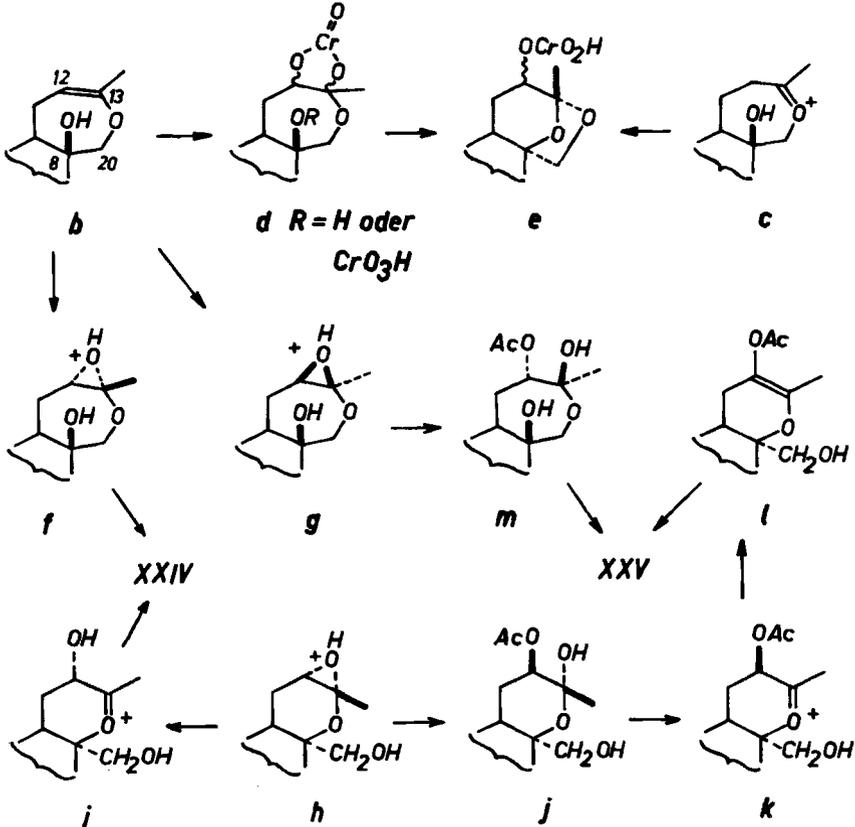
²⁸⁾ Vgl. die von R. B. WOODWARD, F. SONDHEIMER & Y. MAZUR, J. Amer. chem. Soc. 80, 6693 (1958), formulierte reversible Ketal-Öffnung von Sapogeninen in Gegenwart von Säure.

²⁹⁾ Die hier als Zwischenprodukte postulierten tertiären Alkohole *b* und *c* werden dem primären Alkohol XXII bzw. dem *c* entsprechenden primären Oxonium-alkohol wegen ihrer grösseren Beständigkeit gegenüber Chrom(VI)-oxid vorgezogen.

³⁰⁾ Vgl. W. A. WATERS¹³⁾.

³¹⁾ Sowohl für die Einführung einer tertiären Hydroxylgruppe in Stellung 20 von Cyclopseudo-isosapogeninen [M. E. WALL & H. A. WALENS, J. Amer. chem. Soc. 77, 5661 (1955); 80, 1984 (1958)] und von Pseudo-isosapogeninen [R. K. CALLOW & V. H. T. JAMES, Chemistry & Ind. 1956, 112; vgl. L. F. FIESER & M. FIESER, *loc. cit.*¹⁶⁾], wie auch für die Oxydation von Δ^7 -Steroiden mit Chrom(VI)-oxid [L. F. FIESER & *al.*, *loc. cit.*¹⁹⁾] wurde ein analoger Mechanismus diskutiert; vgl. auch M. A. DAVIS & W. J. HICKINBOTTOM, J. chem. Soc. 1958, 2205, und W. A. MOSHER, F. W. STEFFGEN & P. T. LANSBURY, J. org. Chemistry 26, 670 (1961).

Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch führte zu den Acetaten XXV und XXVII, die durch Hydrolyse mit methanolischer Kalilauge wieder die entsprechenden Ausgangsalkohole ergaben. Zudem liessen sich beide Alkohole durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid in Essigsäure quantitativ in das Keton XXI zurückführen. Die Zuteilung der in den Formeln XXIV und XXVI wiedergegebenen Konfiguration des Kohlenstoff-



atoms 12 dieser Alkohole beruht einerseits auf der Annahme, dass bei der Reduktion des Ketons XXI der Angriff des Hydrid-Ions an C-12 bevorzugt von der konkaven Seite des [1,2,3]-Dioxa-bicyclooctan-Systems her erfolgt, da die Carbonylgruppe auf der konvexen Seite durch die Methylgruppe 17 sterisch stark abgeschirmt wird. Daher sollte der als Hauptprodukt isolierte Alkohol die axial am Tetrahydropyran-Ring gebundene Hydroxylgruppe (XXVI), und das Nebenprodukt die äquatoriale Hydroxylgruppe (XXIV) besitzen. Andererseits kann anhand der NMR.-Spektren der beiden Acetate XXV und XXVII dieselbe Konfigurationszuteilung am Kohlenstoffatom 12 vorgenommen werden. Die Grössenordnung der Konstanten, die das Proton an C-12 (H_X) infolge Spin-Spin-Kopplung mit den beiden nicht äquivalenten Protonen an C-11 (H_A und H_B) aufweist, ist vergleichbar mit den von CONROY³²⁾ errechneten Wer-

³²⁾ H. CONROY, in *Advances in Organic Chemistry*, Vol. II, Interscience Publishers, Inc. 1960, S. 265.

ten der Kopplungskonstanten (vgl. Tab. 1), die sich auf Grund der diedralen Winkel zwischen H_X und H_A bzw. H_B an dem in der Sessel-Konstellation angenommenen Tetrahydropyran-Ring von XXV und XXVII bestimmen lassen (vgl. Raumformeln n und o).

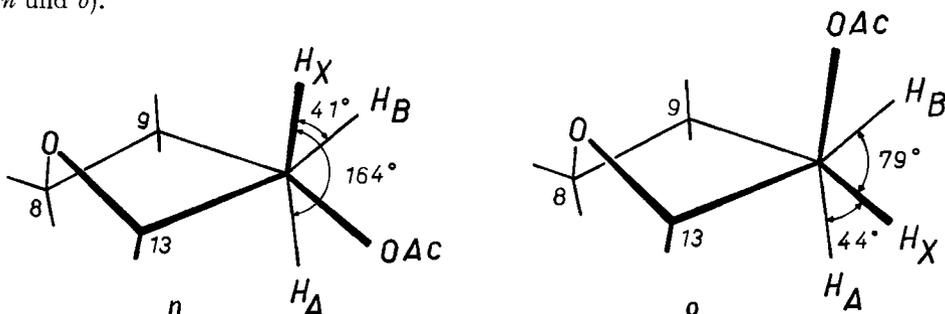


Tabelle 1. *Kopplungskonstanten des Protons an C-12 mit denjenigen an C-11.* Die berechneten Werte wurden der von CONROY ermittelten Kurve B, Fig. 14³³⁾, entnommen auf Grund der an DREIDING-Modellen³³⁾ gemessenen diedralen Winkeln.

	Acetat XXV (n)		Acetat XXVII (o)	
	Berechnet	Gemessen	Berechnet	Gemessen
J_{AX} (Hz)	10,4	ca. 9,5	4,0	6
J_{BX} (Hz)	5,4	ca. 6,5	0	1

Das Resultat einer weiteren Oxydationsreaktion – Erhitzen des Ketals IV in 10-proz. Peressigsäure auf 90° während $1\frac{1}{2}$ Stunden – lieferte schliesslich einen zusätzlichen Beweis für die 12-Stellung der Oxo-Funktion des Ketons XXI. Es konnten aus dem dabei anfallenden rohen Gemisch chromatographisch der Alkohol XXIV sowie dessen O-Acetyl-Derivat XXV abgetrennt werden³⁴⁾. Die Einführung einer Hydroxy- bzw. Acetoxy-Gruppe in das Ketal IV mit Peressigsäure ist nur unter der Voraussetzung verständlich, dass auch hier intermediär ein Enoläther-alkohol (b oder XXII) auftritt. Da interessanterweise der Alkohol XXIV durch Erhitzen in Eisessig nicht zu XXV acetyliert werden konnte, dürften die beiden Produkte der Oxydation von IV mit Persäure sehr wahrscheinlich auf zwei verschiedenen Wegen entstanden sein.

Wenn man annimmt, dass durch die Anlagerung eines OH^+ -Ions an die Doppelbindung aus b die beiden stereoisomeren Epoxid-Kationen f und g , aus XXII jedoch nur das Epoxid-Kation h gebildet werden³⁵⁾, stehen prinzipiell folgende Mechanismen für die Umwandlung $\text{IV} \rightarrow \text{XXIV} +$

³³⁾ A. S. DREIDING, *Helv.* **42**, 1339 (1959).

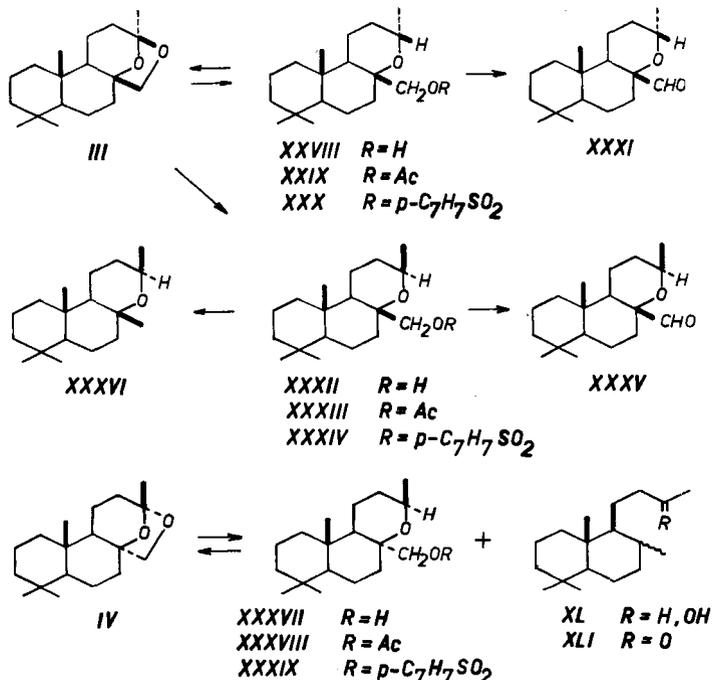
³⁴⁾ Über weitere, Lactongruppierungen aufweisende Produkte, welche bei der Peressigsäure-Oxydation von IV in kleiner Menge isoliert wurden, vgl. den experimentellen Teil dieser Arbeit sowie U. SCHEIDEGGER³⁾.

³⁵⁾ Diese Annahme dürfte schon wegen der sterischen Abschirmung der Δ^{12} -Bindung durch die Methylgruppe 17 berechtigt sein. Zusätzlich ist beim Enoläther-alkohol XXII noch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass hier der sterische Verlauf der Persäure-Oxydation durch die räumlich nahe Hydroxylgruppe beeinflusst werden kann. Eine solche sterische Kontrolle der Epoxydation wurde z. B. von H. B. HENBEST & R. A. L. WILSON, *J. chem. Soc.* **1957**, 1958, bei der Herstellung von $1\beta, 2$ -Oxido- 3β -hydroxy-Steroiden aus den entsprechenden Allylalkoholen nachgewiesen.

XXV zur Diskussion: Eine intramolekulare S_N2 -Substitution an C-13 von *f* mit dem β -ständigen Sauerstoffatom an C-8 führt direkt zum Alkohol XXIV. Dieser ist aber ebenfalls aus dem Zwischenprodukt *h* zugänglich, wenn hier der Epoxidring geöffnet wird, und sich die resultierende Oxonium-Verbindung *i* zum ursprünglichen intramolekularen Ketalssystem cyclisiert³⁶). Aus dem Epoxid-Kation *h* ist ferner auch die Bildung des Acetats XXV möglich. So führt der Angriff eines Acetat-Anions an C-12 von *h* zum diaxialen α -Glykol-Derivat *j*, welches u. a. unter Ausstossung der tertiären Hydroxylgruppe über die Oxonium-Verbindung *k* das Enolacetat *l* liefern kann. Aus dem letzteren ergibt sich die Verbindung XXV leicht durch eine *trans*-Addition der primären Hydroxylgruppe an die Enol-Doppelbindung. Schliesslich ist die Entstehung von XXV auch denkbar, wenn das an C-12 und C-13 zu *f* stereoisomere Epoxid-Kation *g* durch ein Acetat-Anion unter Ausbildung des Dihydroxy-acetats *m* gespalten wird. Dieses dürfte sich im sauren Reaktionsmilieu leicht zum Acetoxy-äther XXV kondensieren.

5. Die Hydrogenolyse der Ketale III und IV

Die im Abschnitt 4 besprochenen Oxydationsversuche mit dem Ketal IV lieferten erwartungsgemäss sehr ähnliche Resultate wie analoge Umsetzungen bei den Steroid-Sapogeninen. Um diese Übereinstimmung im chemischen Verhalten der beiden intramolekularen Ketal-Systeme noch weiter zu überprüfen, wurden die stereoisomeren Manool-Abkömmlinge III und IV in saurer Lösung in Gegenwart von Platin-Katalysator reduziert.



Die Reduktion des Ketals III in Eisessiglösung wurde nach 44 Stunden und einer Aufnahme von 0,64 Äquivalent Wasserstoff unterbrochen. Die chromatographische Auftrennung des Reaktionsgemisches ergab nebst unverändertem Ausgangsmaterial die zwei an C-13 stereoisomeren primären Oxido-alkohole XXVIII und XXXII

³⁶⁾ Dieser Schritt findet z. B. eine Parallele in der von R. K. CALLOW & *al.*³¹⁾ beschriebenen Oxydation von Pseudohecogenin mit Persäure zu (20S)-20-Hydroxy-cyclopseudohecogenin.

($C_{18}H_{32}O_2$) im Mengenverhältnis 5:7. Das Ketal IV hingegen war unter diesen Bedingungen stabil und nahm erst nach Zugabe von 1,5% konzentrierter Salzsäure im Verlauf von 40 Stunden 1,55 Äquivalente Wasserstoff auf. Da das IR.-Spektrum des resultierenden Rohproduktes sowohl Hydroxyl- wie Acetat-Banden bei 3600, 1735 und 1240 cm^{-1} aufwies, wurde das Gemisch mit methanolischer Kalilauge verseift. Die Chromatographie des anfallenden Hydrolysats lieferte ausser wenig unverändertem Ausgangsmaterial 3 Teile des primären Oxido-alkohols XXXVII ($C_{18}H_{32}O_2$) und 2 Teile des einwertigen Alkohols XL ($C_{18}H_{34}O$). Die hydrogenolytische Spaltung der Ketale III und IV zu den Oxido-alkoholen XXVIII und XXXII bzw. XXXVII besitzt wiederum Parallelen in der reduktiven Öffnung von Sapogenin-Ketalen unter analogen Reaktionsbedingungen³⁷⁾. Eine Ausnahme bildet einzig die interessante Hydrogenolyse von IV zum Alkohol XL, die zusätzlich die reduktive Entfernung einer Sauerstoff-Funktion einschliesst.

Die Struktur der Verbindungen XXVIII, XXXII, XXXVII und XL wurde auf folgendem Weg bewiesen. Die zweistündige Behandlung der primären Oxido-alkohole XXVIII, XXXII und XXXVII mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch bei Zimmertemperatur genügte, um quantitativ die kristallinen O-Acetyl-Derivate XXIX und XXXIII sowie das ölige Derivat XXXVIII herzustellen. Aus den Estern XXIX und XXXIII konnten durch Hydrolyse mit methanolischer Kalilauge wieder die unveränderten Ausgangsalkohole XXVIII und XXXII regeneriert werden. Das Vorliegen einer primären Hydroxymethyl-Gruppe in den Oxido-alkoholen XXVIII und XXXII wird durch das Ergebnis der Oxydation dieser Verbindungen mit Chrom(VI)-oxid in Pyridin bewiesen. Es resultierten dabei die kristallinen Aldehyde XXXI und XXXV, die durch IR.-Absorptionsbanden bei 2680 und 1728 bzw. 2710 und 1723 cm^{-1} charakterisiert sind³⁸⁾.

Da sich die aus dem Ketal III erhaltenden Isomeren XXVIII und XXXII offensichtlich nur bezüglich der Konfiguration am Kohlenstoffatom 13 (räumliche Lage des neu eingeführten Wasserstoffatoms) unterscheiden, wurden die beiden Verbindungen mit Blei (IV)-acetat in absolutem Benzol behandelt³⁹⁾ in der Annahme, dass nur derjenige Oxido-alkohol, welcher an C-13 ein zur β -Hydroxymethyl-Gruppe *cis*-ständiges Wasserstoffatom trägt, nach dieser Methode oxydativ zum ursprünglichen Ketal III cyclisiert werden kann^{40) 41)}. Tatsächlich lieferte nur einer der stereois-

³⁷⁾ R. E. MARKER & E. ROHRMANN, J. Amer. chem. Soc. 61, 846 (1939).

³⁸⁾ Die Oxydation des Oxido-alkohols XXXVII mit Chrom(VI)-oxid in Pyridin ergab eine ölige, gegen Tetrannitromethan ungesättigt reagierende Verbindung, welche im IR.-Spektrum nebst den für Aldehyde typischen Banden bei 2680 und 1735 cm^{-1} auch eine solche von mittlerer Intensität bei 1677 cm^{-1} (in Schwefelkohlenstoff) aufweist. Die Struktur dieses Produktes wurde bisher noch nicht näher untersucht.

³⁹⁾ G. CAINELLI, M. LJ. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, Helv. 42, 1124 (1959).

⁴⁰⁾ Die Blei(IV)-acetat-Oxydation einwertiger Alkohole wurde erstmals von P. F. BEAL & J. E. PIKE, Chemistry & Ind. 1960, 1505, zur Darstellung eines intramolekularen Acetals durch Substitution am α -Kohlenstoffatom eines Tetrahydrofuran-Ringes verwendet.

⁴¹⁾ Es liegen bis heute noch keine Resultate vor, die beweisen, dass eine solche Cyclisation die erwähnte *cis*-Stellung bedingt. Immerhin ist bekannt, dass 3α -Hydroxy-17 β -acetoxy-5 β -androstan, das eine solche relative Stellung der Hydroxylgruppe und des Wasserstoffatoms an C-9 aufweist, einen Ringschluss zum $3\alpha,9$ -Äther bei der Behandlung mit Blei(IV)-acetat eingehen kann; vgl. H. IMMER, M. LJ. MIHAILOVIĆ, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGER, Experientia 16, 530 (1960); Helv. 45 (1962), im Druck.

meren Oxido-alkohole (XXVIII) unter diesen Reaktionsbedingungen in 50-proz. Ausbeute das Ketal III. Ebenso konnte der Oxido-alkohol der Ketal-IV-Reihe (XXXVII) in das Ketal IV zurückverwandelt werden. Auf Grund der diskutierten Annahme spricht dieser selektive Ringschluss der Hydrogenolysen-Produkte bei XXVIII und XXXVII für die *cis*-Stellung, und somit bei XXXII für die *trans*-Stellung des Wasserstoffatoms am C-13 zur 8-Hydroxymethyl-Gruppe.

Im folgenden konnte das aus dem Oxido-alkohol XXXII hergestellte Tosylat XXXIV mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem Desoxy-äther $C_{18}H_{32}O$ reduziert werden, welchem die Struktur XXXVI zukommt. Aus den Tosylaten XXX und XXXIX der stereoisomeren Alkohole XXVIII und XXXVII hingegen konnten unter den gleichen Reaktionsbedingungen lediglich die entsprechenden primären Oxido-alkohole zurück gewonnen werden. Der unterschiedliche Verlauf dieser reduktiven Spaltung der *p*-Toluolsulfonate XXX, XXXIV und XXXIX ist deshalb bemerkenswert, weil nur die C-O-Bindung derjenigen Methylengruppe (C-20 von XXXIV) von einem Hydrid-Ion substituiert wird, welche in 1,3-Stellung zu zwei *cis*-ständigen Methylgruppen (16 und 17) steht. Da aber die räumliche Lage der Methylgruppe 16 je nach der Konstellation des Tetrahydropyran-Ringes von XXXIV stark variieren kann, braucht hier die sterische Hinderung der Methylengruppe 20 und damit der nucleophilen Sulfonat-Substitution nicht wesentlich grösser zu sein als diejenige bei den Tosylaten XXX und XXXIX.

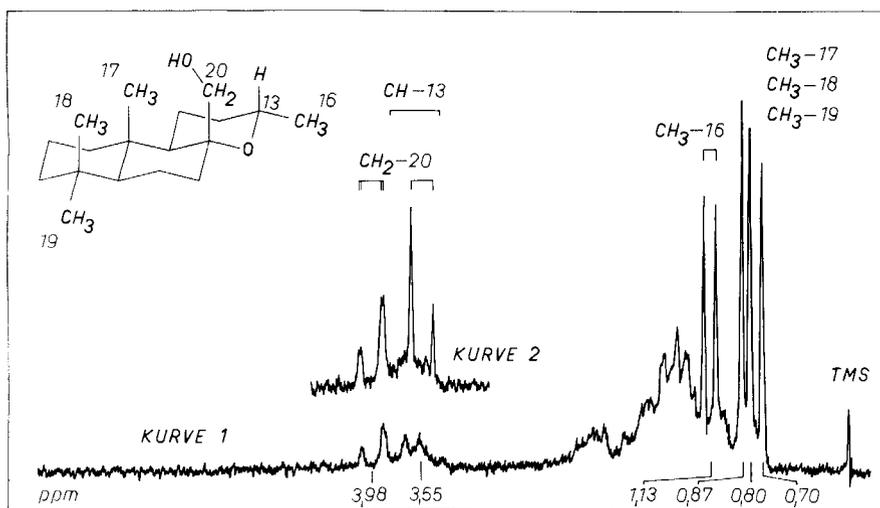


Fig. 6. NMR.-Spektrum von (13S)-8 α ,13-Oxido-20-hydroxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-alkohol XXVIII)

Kurve 1 = in $CDCl_3$ -Lösung

Kurve 2 = nach Zugabe von ca. 0,5% CF_3COOH

Der Strukturbeweis für den Tetrahydro-alkohol XL wurde dadurch erbracht, dass man dieses Produkt der Hydrogenolyse von XXXVII mit Chrom(VI)-oxid in Pyridin zu einem Keton oxydierte, das im IR.-Spektrum eine Carbonylbande bei 1718 cm^{-1} aufweist und ein Semicarbazon lieferte. Das NMR.-Spektrum dieses Produktes be-

weist dessen Struktur XLI und damit für den Alkohol die Struktur XL, indem unter den Singlett-Signalen von insgesamt 4 Methylgruppen ein solches bei 2,05 ppm die Methylketon-Gruppe charakterisiert, und überdies ein Doublett bei 0,90 ppm

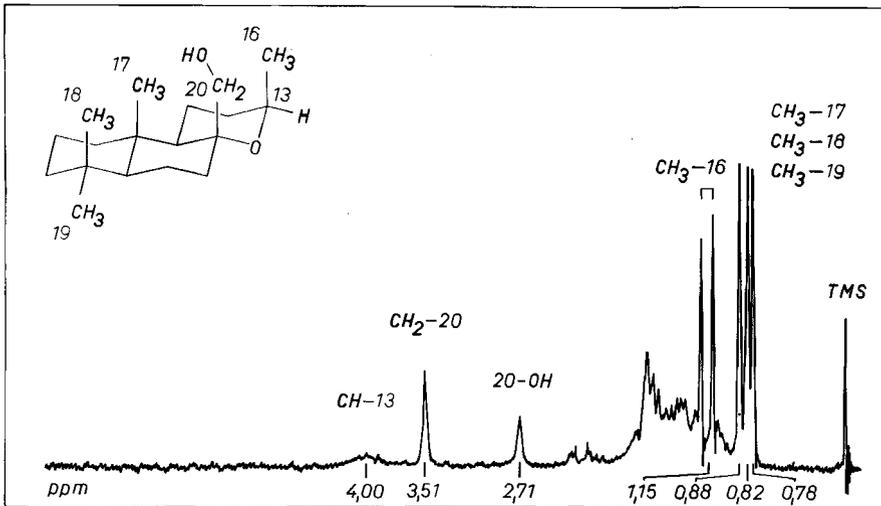


Fig. 7. NMR.-Spektrum von (13R)-8 α ,13-Oxido-20-hydroxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-alkohol XXXII)⁴²⁾

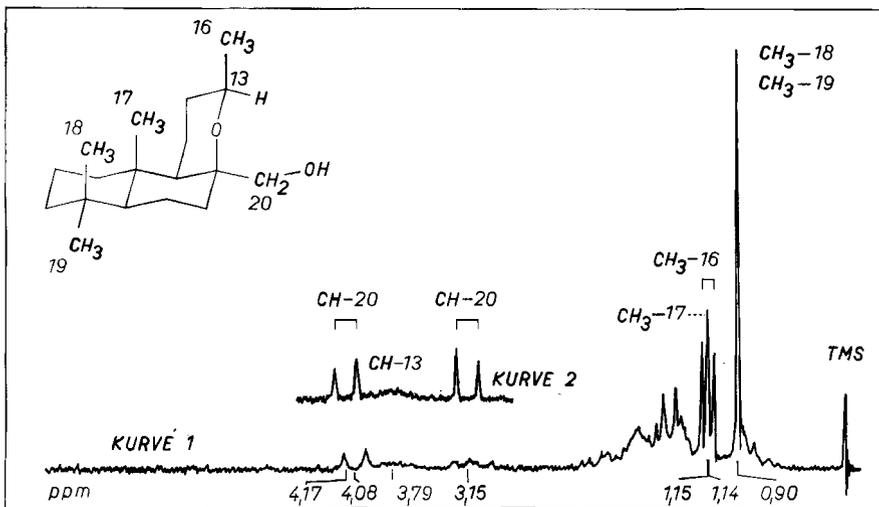


Fig. 8. NMR.-Spektrum von (13R)-8 β ,13-Oxido-20-hydroxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-alkohol XXXVII)

Kurve 1 = in CDCl_3 -Lösung

Kurve 2 = nach Zugabe von ca. 0,5% CF_3COOH

⁴²⁾ Die Sessel-Konstellation des Tetrahydropyran-Ringes in der sterischen Formel von XXXII ist willkürlich gewählt worden.

(Kopplungskonstante: 6 Hz) das Vorliegen einer fünften Methylgruppe vom Typus >CH-CH_3 anzeigt.

Die NMR.-Spektren der drei Oxido-alkohole XXVIII (Fig. 6), XXXII (Fig. 7) und XXXVII (Fig. 8) sind mit den chemisch abgeleiteten Strukturen gut vereinbar. In allen drei Spektren tritt neben den Singlett-Signalen der Methylgruppen 17, 18 und 19 im Bereich von 0,70–1,15 ppm je ein Doublett (Kopplungskonstante: 6 Hz) bei 1,13, 1,15 bzw. 1,15 ppm auf, welches in jedem Fall der Methylgruppe 16 zugeschrieben werden muss. Ebenso ist zwischen 3,5 und 4,0 ppm das flache Signal des C(13)-Protons sichtbar. Die Protonen der Methylengruppe 20 der Oxido-alkohole

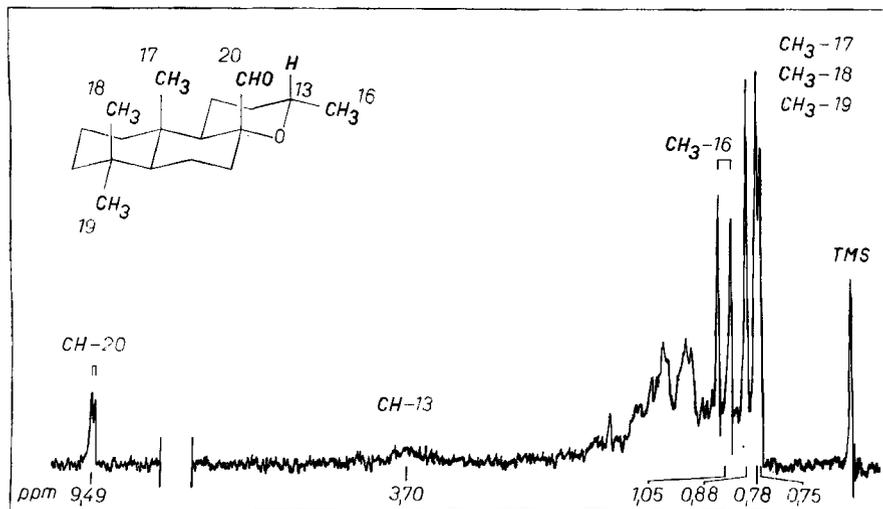


Fig. 9. NMR.-Spektrum von (13S)-8 α ,13-Oxido-20-oxo-14,15-bisnor-labdan (Aldehyd XXXI)

XXVIII, XXXII und XXXVII geben Anlass zu Signalen im Bereich von 3,1–4,2 ppm. Während in der Verbindung XXXII diese beiden Protonen ein Singlett bei 3,51 ppm (Fig. 7) verursachen, sind die entsprechenden Protonen der Oxido-alkohole XXVIII und XXXVII magnetisch unterschiedlich abgeschirmt. Sie sind in beiden Fällen gekennzeichnet durch ein unscharfes Doublett bei 3,98 (Fig. 6, Kurve 1) bzw. 4,08 ppm (Fig. 8, Kurve 1) und ein undeutlich strukturiertes Multiplett bei ca. 3,55 bzw. ca. 3,15 ppm⁴³). Durch Ansäuern der Deuteriochloroform-Lösung der NMR.-Proben mit Trifluoressigsäure werden diese Signalgruppen zu den zwei Doubletts eines AB- (XXVIII; Fig. 6, Kurve 2) bzw. AX-Spektrums (XXXVII; Fig. 8, Kurve 2) mit je einer Kopplungskonstante von 11 Hz vereinfacht, wie dies auch schon im Falle des ungesättigten Alkohols VII (Fig. 1, Abschnitt 2) beobachtet worden ist. In den NMR.-Spektren von allen drei 20-Acetoxy-Derivaten XXIX, XXXIII und XXXVIII erscheinen die Protonensignale von C-20 als AB-Gruppe (Kopplungskonstante: 11 Hz) bei etwas tieferem Feld⁴⁴).

⁴³) Vgl. das ähnliche Spektrum des Enoläther-alkohols XXII (Fig. 5, Kurve 1, Abschnitt 4).

⁴⁴) Im NMR.-Spektrum sowohl des Alkohols XXVIII (Fig. 6) wie dessen Acetats XXIX fällt auf, dass die bei tieferem Feld auftretenden Doublett-Signale (bei 3,98 bzw. 4,37 ppm) noch zusätzlich in je mindestens zwei Linien um ca. 1 Hz aufgespalten werden.

In den NMR.-Spektren der beiden Aldehyde XXXI und XXXV lassen sich u.a. nebst den Signalen der 4 Methylgruppen (16, 17, 18 und 19) und des Protons an C-13 diejenigen der Aldehyd-Protonen erkennen. Bemerkenswert ist dabei, dass das entsprechende Signal von XXXI bei 9,49 ppm in zwei durch 1,5 Hz getrennte Linien gespalten ist, während der stereoisomere Aldehyd XXXV nur durch ein Singlett bei 9,30 ppm charakterisiert ist. Diese kleine Signal-Aufspaltung des Protons einer angular gebundenen Aldehydgruppe dürfte auf eine «long range» Spin-Spin-Kopplung mit einem um mindestens vier Bindungen entfernten Proton zurückzuführen sein⁴⁵⁾46).

Schliesslich findet die vorgeschlagene Struktur XXXVI des Desoxy-äthers ihre Bestätigung auch im NMR.-Spektrum, indem u.a. zusätzlich zu den Signalen der Methylprotonen an C-16, -17, -18 und -19 und des Protons an C-13 ein neues Singlett bei 1,15 ppm auftritt, welches der Methylgruppe 20 zuzuordnen ist.

6. Die Stereochemie der Ketale III und IV

Beim Vergleich der NMR.-Spektren der Ketale III und IV fällt auf, dass zwar das eine, sechs Protonen umfassende Singlett, welches zwei von den drei Methylgruppen 17, 18 und 19 zuzuschreiben ist, bei beiden Stereoisomeren die praktisch gleiche Lage im magnetischen Feld aufweist, das Signal der dritten Methylgruppe jedoch bei IV um 0,30 ppm nach tieferem Feld verschoben ist (vgl. Tab. 2). Die Umwandlung des Ketals IV in das 12-Oxo-Derivat XXI ist mit einer Rückverschiebung dieses NMR.-Signals um 0,16–0,26 ppm⁴⁷⁾ nach höherem Feld in den Bereich der Signale der beiden andern Methylgruppen verbunden. Eine parallele spezifische Verschiebung des gleichen Signals ist auch beim Verbindungspaar XXXVII und XXII festzustellen, indem im Enoläther-alkohol XXII wiederum das betreffende Signal im Vergleich zum gesättigten Oxido-alkohol XXXVII um einen ähnlichen Betrag (0,20–0,28 ppm⁴⁷⁾) nach höherem Feld verschoben ist. Für diese unterschiedliche magnetische Abschirmung der Protonen an der einen Methylgruppe kann dann eine Erklärung gefunden werden, wenn vorausgesetzt wird, dass *das Wasserstoffatom an C-9 von Manool (I) und damit von allen hier besprochenen Derivaten tatsächlich α -ständig ist*⁴⁾. Unter Berücksichtigung dieser Annahme sind für die beiden Ketale nur zwei Raumformeln möglich.

Die Einführung einer Carbonylfunktion in Stellung 12 hat bei dem einen der Stereoisomeren (vgl. Fig. 4) zur Folge, dass die Methylprotonen an C-17 über die Ebene der Carbonyl-Doppelbindung innerhalb des konischen Bereichs zu liegen kommen, in welchem auf Grund der diamagnetischen Anisotropie der Carbonylgruppe die beobachtete Verschiebung des C(-17)-Signals nach höherem Feld zu erwarten ist⁴⁸⁾.

⁴⁵⁾ Vgl. analoge Kopplungen von Aldehyd-Protonen bei D. R. DAVIS, R. P. LUTZ & J. D. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc. 83, 246 (1961), und P. NÄGELI, Diss. ETH, Zürich 1961. Über andere «long range» Kopplungen berichten z. B. J. MEINWALD & A. LEWIS, J. Amer. chem. Soc. 83, 2769 (1961), F. A. L. ANET, Canad. J. Chemistry 39, 2262 (1961), und H. WEHRLI, M. S. HELLER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. 44, 2162 (1961).

⁴⁶⁾ Herrn Dr. L. M. JACKMAN, Imperial College of Science and Technology, London, danken wir für die Diskussion dieses Spektrums.

⁴⁷⁾ Die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der Signale der Methylgruppen 17, 18 und 19 sind bei diesen Verbindungen zu klein, um eine zuverlässige Zuordnung der einzelnen Signale zu gestatten.

⁴⁸⁾ L. M. JACKMAN, *loc. cit.*²⁶⁾, S. 122 ff.

Da sowohl der Oxido-alkohol XXXVII als der Enoläther-alkohol XXII Umwandlungsprodukte desselben Ketals sind und deshalb die gleiche Konfiguration an C-8 besitzen, ist auch hier die Verschiebung eines Methyl-Signals beim Übergang XXXVII \rightarrow XXII möglicherweise auf einen ähnlichen magnetischen Anisotropie-Effekt der Δ^{12} -Bindung⁴⁸⁾ des Enoläther-alkohols XXII auf die Protonen der Methylgruppe 17 zurückzuführen. Auf Grund dieser Anschauung sollten die Verbindungen der Ketal-IV-Reihe die $8\beta, 13$ -Oxido-Struktur, und diejenigen der Ketal-III-Reihe die $8\alpha, 13$ -Oxido-Struktur besitzen, wie dies auch auf der Basis der Formel I anhand der weitgehend stereospezifischen Reaktionen II \rightarrow III⁷⁾ und I \rightarrow V abgeleitet wurde. Mit dieser Konfigurationszuteilung ist ebenfalls die Verschiebung der $\text{CH}_3(-17)$ -Signale der Ketal-IV-Gruppe (mit Ausnahme der Produkte XXI und XXII) gegenüber denjenigen der an C-8 stereoisomeren Verbindungen um mindestens 0,30 ppm nach tieferem Feld vereinbar. Hier kann der Grund für die verminderte magnetische Abschirmung wieder in einem «long range» Effekt der Anisotropie der zusätzlich in axialer 1,3-Stellung zu C-17 fixierten C(-8)-O-Bindung der Ketal-IV-Reihe liegen. Das $\text{CH}_3(-17)$ -Signal des ungesättigten Alkohols VII erscheint zwar bei relativ hohem Feld (mindestens 1,03 ppm⁴⁷⁾), doch dürfte auch dieser Verbindung unter Berücksichtigung ihrer Entstehung aus dem $8\alpha, 20$ -Oxido-manool (V) die $8\beta, 13$ -Oxido-Struktur zukommen (vgl. a).

Tabelle 2. Die chemischen Verschiebungen der Methylgruppen 17, 18 und 19 bei einigen Verbindungen der Ketal-III- und -IV-Reihe

Verbindung	CH ₃ -17	CH ₃ -18 und -19	
	ppm	ppm	
Ketal III (Fig. 2, Abschnitt 3)	0,81	0,91	
Ketal IV (Fig. 3, Abschnitt 3)	1,11	0,89	
Keton XXI ⁴⁷⁾ (Fig. 4, Abschnitt 4)	0,95	0,89	0,85
Oxido-alkohol XXVIII ⁴⁷⁾ (Fig. 6, Abschnitt 5)	0,87	0,80	0,70
Oxido-alkohol XXXVII (Fig. 8, Abschnitt 5)	1,14	0,90	
Enoläther-alkohol XXII ⁴⁷⁾ (Fig. 5, Kurve 1, Abschnitt 4)	0,94	0,90	0,86

In beiden Ketalen besitzt ferner dasjenige Proton an C-20, welches exocyclisch an das [1, 2, 3]-Dioxa-bicyclo-System gebunden ist, eine analoge räumliche Umgebung. Dies gilt jedoch nicht für das endocyclische Protonenpaar, da im Ketal III das endocyclische Proton zusätzlich der in 1,3-Stellung fixierten axialen Methylgruppe 17 benachbart ist. Demzufolge dürfte den exocyclischen Protonen der beiden Ketal-systeme (vgl. H_B in Fig. 2-4) das bei höherem Feld auftretende Doublett zukommen,

welches stets eine nahezu unveränderte chemische Verschiebung zeigt, und den endocyclischen Protonen die Doublett-Signale, die bei tieferer, stark variierender Feldstärke (vgl. H_A in Fig. 2–4) erscheinen.

7. Schlussbetrachtungen

Die beiden stereoisomeren Ketale III und IV zeichnen sich – im Gegensatz zu allen besprochenen Umwandlungsprodukten dieser Verbindungen – durch einen praktisch gleichwertigen, ausserordentlich kraftvollen Geruch vom Ambra-Typus aus⁴⁹⁾. Interessanterweise zeigen sie zudem ausgesprochen spezifische anosmische Effekte, die meistens nur bei dem einen oder andern der beiden Stereoisomeren auftreten, so dass bezüglich der Geruchswahrnehmung vier Personen-Gruppen unterschieden werden können: solche, die keine oder beide Ketale riechen, und solche, die nur den Geruch von einem der beiden Isomeren wahrnehmen. Sollte diese bemerkenswerte Selektivität auch bei niederen Tieren anzutreffen sein, so wäre vielleicht eine Möglichkeit geboten, in genetischer Hinsicht interessante Studien der Geruchswahrnehmung mittels der Ketale III und IV in Angriff zu nehmen.

Der Firma FIRMENICH & CIE., Genf, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) angegeben. Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$). Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *t* (Triplet), *m* (Multiplett), *b* (breites, nicht strukturiertes Signal); die in Klammern angefügten Zahlen betreffen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl.

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zugeschmolzenen Kapillare im Ölbad bestimmt. Als Sdp. sind die Badtemperaturen angegeben. Die spez. Drehungen wurden, falls nicht anders erwähnt, in Chloroformlösung in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die nicht sublimierten Analysenpräparate trocknete man im Hochvakuum 48 Std. je nach Smp. bei 25–100°. Wenn nicht näher beschrieben, wurde wie folgt aufgearbeitet: Aufnahme des Reaktionsgemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zum Neutralpunkt und Eindampfen der über wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung im Rotationsverdampfer. Zur Chromatographie wurde, wenn nicht anders erwähnt, neutrales Aluminiumoxid (WOELM) der Aktivität II (3% Wasserzusatz) verwendet. Bei den Dünnschichtchromatogrammen gelangte als Träger Kieselgel G «MERCK» zur Verwendung; der Nachweis der Substanzflecken erfolgte durch Besprühen der getrockneten Kieselgelschicht mit 50-proz. Schwefelsäure.

A. Oxydation von Manool (I) mit Benzopersäure

Benzopersäure-Oxydation von Manool (I). 2,9 g Manool (I) wurden in 400 ml Chloroform gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 1,66 g Benzopersäure in Chloroform versetzt. Der Reaktionsverlauf wurde durch Titration von Proben der bei 0° gehaltenen Lösung verfolgt (vgl. Fig. 10). Nach Aufnahme von einem Äquivalent Sauerstoff (nach 5 Std.) wurde die überschüssige Persäure durch Zugabe von wässriger Kaliumjodid-Lösung zerstört, das Gemisch im Vakuum auf 50 ml eingengt und in Äther aufgenommen. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Sodalösung konnten 2,96 g eines Öls isoliert werden, in dessen IR.-Spektrum die Bande bei 890 cm^{-1} (exocyclische Doppelbindung) fehlt. Das Rohprodukt wurde an der 30fachen Menge Alu-

⁴⁹⁾ Wir danken Herrn Dr. M. STOLL, FIRMENICH & CIE., Genf, bestens für die Geruchseinschätzung der Ketale III und IV. Die in der Arbeit H. R. SCHENK & al.⁷⁾ (vgl. auch Proc. chem. Soc. 1961, 10, 130) erwähnte Charakterisierung der Ketale III und IV als «Ambra-Riechstoffe» muss durch die Bezeichnung «Riechstoffe vom Ambra-Typus» ersetzt werden.

miniumoxid chromatographiert und die Auftrennung mittels Dünnschichtchromatographie (Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)) überprüft. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch wurde zuerst ein Gemisch von zwei Verbindungen (145 mg) eluiert, welches sich nach nochmaliger Chromatographie an der 30fachen Menge Aluminiumoxid in eine erste ölige Fraktion (64 mg), die nicht weiter untersucht wurde, und in ein kristallines Produkt (75 mg) auftrennen liess. Nach dreimaliger Kristallisation desselben aus Äther-Pentan und Hochvakuum-Sublimation wurde eine konstant bei 121–122° schmelzende Probe erhalten. $[\alpha]_D = -64^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 3460, 3065, 1637, 989 und 904 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CDCl_3 ; Fig. 1, Kurve 1)⁹⁾: $\delta = 6,19/2d/J_{AX} = 18$ Hz, $J_{BX} = 10,7$ Hz (1) CH_X -14; $5,20/2d/J_{AB} = 1,4$ Hz (1) CH_A -15; $5,07/2d$ (1) CH_B -15; ca. $3,3/m$ (2) CH_2 -20; $1,25/s$ (3) CH_3 -16; $1,03/s$ (3) CH_3 -17; $0,92 + 0,82/2s$ (3+3) CH_2 -18 und -19; nach Zugabe von ca. 0,5% CF_3COOH (Fig. 1, Kurve 2): $\delta = 3,54 + 3,18/2d/J = 12$ Hz (2) CH_2 -20; $3,04/s$ (1) 20-OH.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Ber. C 78,38 H 11,18% Gef. C 78,29 H 11,22%

Es handelt sich um (13R)-8 β ,13-Oxido-20-hydroxy- Δ^{14} -labden (VII).

Nach diesen beiden Produkten begann mit demselben Lösungsmittel-Gemisch die Elution eines Öls, dessen letzter Rest erst mit Äther herausgelöst wurde (total 2,320 g). Zur Analyse wurde das Produkt zweimal im Kragenkolben im Hochvakuum destilliert. Sdp. 130–132°/0,07 Torr. $[\alpha]_D = -8^\circ$ ($c = 0,9$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 3510, 3100, 1648, 993 und 917 cm^{-1} . Gas-Chromatogramm (vgl. Fig. 11)¹⁴⁾: Kolonnenfüllung: 1% SE-30 auf Gaschrome P; Temperatur: 163°; Gasgeschwindigkeit am Kolonnenanfang: 3 Min./inch; Gasdruck am Kolonnenanfang: 20 p.s.i.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Ber. C 78,38 H 11,18% Gef. C 78,28 H 11,05%

Es liegt ein ca. (16:1)-Gemisch von 8 α ,20- und 8 β ,20-Oxido-manool (V + VI) vor (vgl. die Resultate der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion dieses Gemisches).

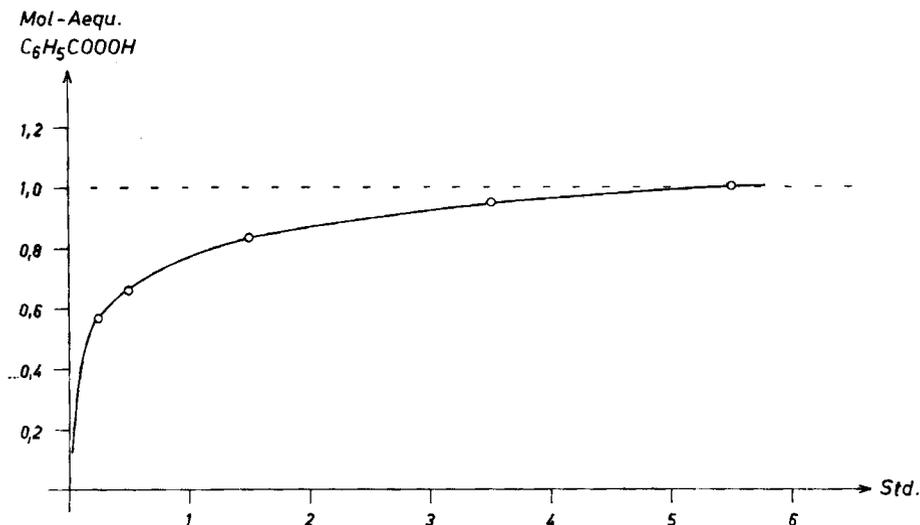


Fig. 10. Verbrauch an Benzopersäure bei der Oxydation von Manool (I)

Reduktion von 8,20-Oxido-manool (V + VI) mit Lithiumaluminiumhydrid⁵⁰⁾. 1,115 g des öligen (16:1)-Gemisches von 8 α ,20- (V) und 8 β ,20-Oxido-manool (VI) in 50 ml abs. Äther wurden nach der Zugabe von 1,3 g Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml abs. Äther 3 Std. zum Sieden erhitzt. Unter Eiskühlung wurde das Reaktionsgemisch darauf tropfenweise mit 5 ml Wasser versetzt und mit verd. Schwefelsäure bis pH = 3 angesäuert. Das durch Ätherextraktion erhaltene Rohprodukt (1,113 g) wurde in zwei aufeinanderfolgenden Chromatogrammen an einer je 50-

⁵⁰⁾ Teilweise bearbeitet von Herrn E. ALTENBURGER, Diplomarbeit ETH, Zürich 1961.

fachen Menge Aluminiumoxid absorbiert. Die Fraktionierung der beiden stereoisomeren Alkohole liess sich mittels Dünnschichtchromatographie (Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)) überführen. Benzol-Äther-(3:1)-Gemisch eluierte 64 mg Kristalle, welche nach mehrfacher Kristallisation aus Äther-Hexan konstant bei 97–98° schmolzen. $[\alpha]_D = +12^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Absorptionsspektrum (Nujol): Banden bei 3360, 3080, 1640, 995 und 915 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (22 mg in 0,6 ml

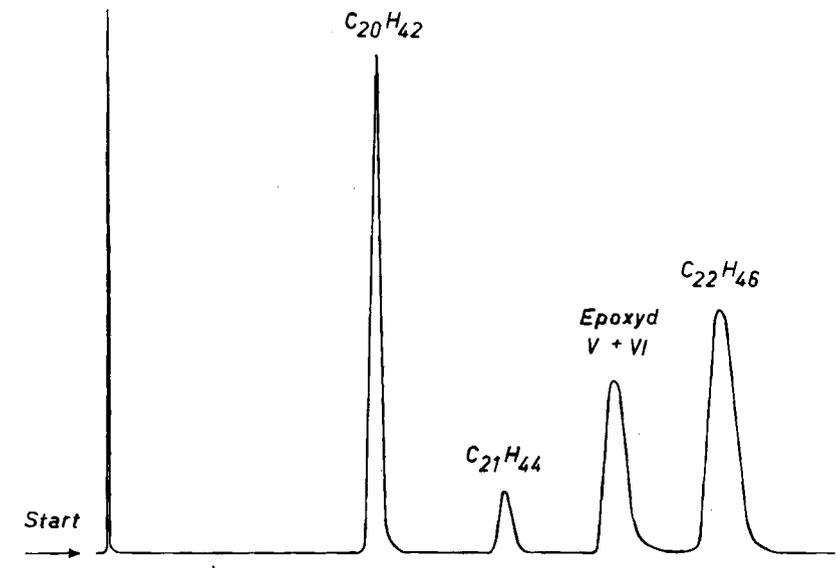


Fig. 11. Gas-Chromatogramm des (16:1)-Gemisches von V + VI zusammen mit $n\text{-C}_{20}\text{H}_{42}$, $n\text{-C}_{21}\text{H}_{44}$ und $n\text{-C}_{22}\text{H}_{46}$ ¹⁴⁾

CCl_4 CDCl_3 -(1:1)): $\delta = 5,88/2d/J_{AX} = 17,4$ Hz⁵¹⁾, $J_{BX} = 10,3$ Hz (1) CH_X -14; $5,13/2d/J_{AB} = 2$ Hz (1) CH_A -15; $4,98/2d$ (1) CH_B -15; ca. $1,8/b$ (2) 8β - + 13-OH; $1,24/s$ (3) CH_3 -16; $1,07 + 0,94 + 0,86 + 0,84/4s$ (je 3) CH_3 -17, -18, -19 und -20.

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,67 H 11,77%

Es handelt sich um 8-epi-Sclareol (IX).

Die späteren Fraktionen, eluiert mit Benzol-Äther-(3:1)-Gemisch und mit Äther, enthielten 1,010 g eines Produktes, welches aus Methylchlorid-Hexan umkristallisiert wurde; konstanter Smp.: 103–104°. $[\alpha]_D = -5^\circ$ ($c = 1,0$). NMR.-Spektrum (57 mg in 0,45 ml CCl_4 - CDCl_3 -(1:1)): $\delta = 5,90/2d/J_{AX} = 17,4$ Hz⁵¹⁾, $J_{BX} = 10,2$ Hz (1) CH_X -14; $5,13/2d/J_{AB} = 2$ Hz (1) CH_A -15; $4,91/2d$ (1) CH_B -15; ca. $3,3/b$ (2) 8α - + 13-OH; $1,22/s$ (3) CH_3 -16; $1,13 + 0,87(3+3) + 0,78(6)/3s$ CH_3 -17, -18, -19 und -20.

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,97 H 11,68%

Nach Smp., Mischprobe, spez. Drehung und IR.-Spektrum (Nujol; Banden bei 3230, 3080, 1642, 986 und 910 cm^{-1}) liegt Sclareol (VIII) vor.

(13S)-8-Oxo-13-hydroxy-20-nor-labda n (Hydroxyketon XII). 1,2 g Manool (I) wurden in 60 ml abs. Benzol in Gegenwart von 500 mg Palladiumkohle-Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte während 20 Min. konstant und brach nach Aufnahme von 1 Äquivalent ab. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung lieferte nach dem Eindampfen 1,212 g eines Öls, das im Kragenkolben destilliert wurde. Sdp. 134–136°/0,01 Torr. Nach einigen Tagen kristallisierte das Produkt und schmolz bei 57–58°. IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 3620, 3080, 1645 und 890

⁵¹⁾ Vgl. die Bezeichnung der Vinylprotonen in Fig. 1, Abschnitt 2.

cm^{-1} . NMR.-Spektrum (41 mg in 0,4 ml CCl_4): $\delta = \text{ca. } 5,3/b$ (ca. 0,3) CH-7; $4,76 + 4,51/2b$ (ca. 0,6) CH_2 -20.

Es liegt ein Gemisch von *14,15-Dihydro-manool* (X) und seinen Δ^7 - und Δ^8 -Doppelbindungs-Isomeren vor.

Dieses nicht weiter gereinigte Gemisch (1 g) wurde mit 1,5 g Osmium(VIII)-oxid in 100 ml abs. Äther und 100 ml Pyridin 72 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln gehalten. Das darauf mehrmals mit Benzol zur Trockne eingedampfte Reaktionsprodukt wurde zur Umesterung mit 10 g Mannit in 260 ml 2N Natronlauge, 200 ml Äthanol und 105 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde anschliessend im Rotationsverdampfer etwas eingengt, in Äther aufgenommen und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen.

700 mg des so erhaltenen kristallinen Rohproduktes (total 1,1 g), das u. a. (13S)- $8\alpha,13,20$ -Trihydroxy-labdan (XI) enthielt, wurden in 85 ml Methanol und 23 ml Pyridin gelöst, mit 3,5 g Perjodsäure in 17 ml Wasser versetzt und 40 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde darauf mit Äther extrahiert und die organische Phase mit verd. Natronlauge gewaschen. Man isolierte 658 mg Öl, welches an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch konnten 337 mg kristallines Hydroxyketon XII isoliert werden, das nach Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)) einheitlich war. Nach dreimaliger Kristallisation aus Äther-Hexan betrug der Smp. $76-77^\circ$. $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 0,9$). IR.-Spektrum (CHCl_3): Banden bei 3600 und 1702 cm^{-1} ; (Nujol): Banden bei 3380 , 1708 und 1690 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$ Ber. C 77,49 H 11,64% Gef. C 77,69 H 11,54%

14,15-Dihydro-8-epi-sclareol (XIII). - a) Durch Hydrierung von *8-epi-Sclareol* (IX). Eine Lösung von 100 mg der Verbindung IX in 10 ml Äthanol wurde in Gegenwart von 100 mg Platin-Katalysator hydriert. Die Aufnahme von 1 Äquivalent Wasserstoff war nach 4 Min. beendet. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand (102 mg) zweimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert. Smp. $115,5-116^\circ$. $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum (Nujol): Bande bei 3380 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (31 mg in 0,4 ml CDCl_3): $\delta = 1,18 + 1,15/2s$ (3+3) CH_3 -16 und -20; $0,98 + 0,88 + 0,80/3s$ (je 3) CH_3 -17-, 18 und -19; $0,90/t/f = \text{ca. } 7 \text{ Hz}$ (3) CH_3 -15.

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$ Ber. C 77,36 H 12,34% Gef. C 77,00 H 12,19%

b) Aus (13S)-*8-Oxo-13-hydroxy-20-nor-labdan* (Hydroxyketon XII). 81 mg des Hydroxyketons XII in 15 ml abs. Äther wurden einer Lösung von Methylmagnesiumjodid (aus 300 mg Magnesium) in 25 ml abs. Äther und 3,5 ml abs. Tetrahydrofuran zugefügt und das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Eis und vorsichtigem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde das Produkt mit Äther extrahiert. Es resultierten 84 mg Kristalle, die an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurden. Nebst wenig unverändertem Ausgangsmaterial (XII), eluiert mit Benzol-Äther-(9:1), konnten mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch 70 mg Kristalle isoliert werden, die durch Umlösen aus Äther-Hexan und Sublimation im Hochvakuum gereinigt wurden. Das bei $115-116^\circ$ schmelzende Präparat war nach Mischprobe, $[\alpha]_D$ ($+13^\circ$) und IR.-Spektrum mit dem unter a) beschriebenen *14,15-Dihydro-8-epi-sclareol* (XIII) identisch.

Behandlung von *8,20-Oxido-manool* (V+VI) mit *p-Toluolsulfonsäure*. 500 mg des öligen (16:1)-Gemisches von $8\alpha,20$ - (V) und $8\beta,20$ -Oxido-manool (VI) wurden mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml abs. Benzol 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das in Äther aufgenommene Reaktionsprodukt wurde mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und darauf 480 mg eines öligen Rohproduktes erhalten, welches an der 50fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Benzol und Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch wurden 110 mg Kristalle eluiert, welche nach Umlösen aus Äther-Hexan konstant bei $121-122^\circ$ schmolzen und nach Mischprobe, $[\alpha]_D$ (-64°) und IR.-Spektrum mit (13R)- $8\beta,13$ -Oxido-20-hydroxy- Δ^{14} -labden (ungesättigter Alkohol VII) identisch waren.

Katalytische Hydrierung von (13R)- $8\beta,13$ -Oxido-20-hydroxy- Δ^{14} -labden (ungesättigter Alkohol VII). 200 mg des ungesättigten Alkohols VII wurden in 20 ml Äthanol gelöst und in Gegenwart von 160 mg 10-proz. Palladiumkohle-Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 8 Min. beendet und betrug 1,3 Äquivalente Wasserstoff. Die Lösung wurde vom Katalysator

abfiltriert, im Vakuum eingedampft, und der kristalline Rückstand (204 mg) an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert. Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierte 109 mg Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Pentan konstant bei 129–130° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = -59^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum (Nujol): Bande bei 3460 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (34 mg in 0,35 ml CDCl_3): $\delta = \text{ca. } 3,33/b$ (2) CH_2 -20; 1,13/s (3) CH_3 -16; 1,00/s (3) CH_3 -17; 0,93+0,81/2s (3+3) CH_3 -18 und -19; 0,91/t/J = ca. 7 Hz (3) CH_3 -15; nach Zugabe von ca. 0,5% CF_3COOH : $\delta = 3,35/s$ (2) CH_2 -20.

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,70 H 11,72%

Es liegt (13S)-8 β ,13-Oxido-20-hydroxy-labdan (Dihydro-Derivat XIV) vor.

Elution mit Äther lieferte ein zweites kristallines Produkt (94 mg), das zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurde. Smp. 126–127°. $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 1,13$). IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 3540 und 3200 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$ Ber. C 77,36 H 12,34% Gef. C 77,40 H 12,16%

Es handelt sich um 8 β ,20-Dihydroxy-labdan (Tetrahydro-Derivat XV).

Behandlung von 8 β ,20-Dihydroxy-labdan (Tetrahydro-Derivat XV) mit Perjodsäure. 10 mg des α -Glykols XV, gelöst in 2 ml Methanol und 0,5 ml Pyridin, wurden mit 60 mg Perjodsäure in 0,5 ml Wasser versetzt und 45 Min. bei Zimmertemperatur gehalten. Der Äther-Extrakt der Reaktionslösung wurde mit ges. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt und lieferte darauf 10 mg eines neutralen Öls, welches im IR.-Spektrum (CHCl_3) eine Bande bei 1703 cm^{-1} zeigte.

(13R)-8 β ,13-Oxido-14 ξ ,15,20-trihydroxy-labdan (Trihydroxy-äther XVI). 300 mg des ungesättigten Alkohols VII wurden mit 450 mg Osmium(VIII)-oxid in je 40 ml abs. Äther und Pyridin 64 Std. im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehengelassen. Darauf kochte man den mehrmals mit Benzol zur Trockne eingedampften Osmiumester zur Umesterung mit 3,2 g Mannit in 80 ml 2N Natronlauge, 60 ml Äthanol und 32 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch im Rotationsverdampfer eingeengt, in Äther aufgenommen und die organische Lösung mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es resultierten 302 mg Kristalle, die zweimal aus Äthanol-Heptan umgelöst wurden. Konstanter Smp. 182–183°. $[\alpha]_D = -45^\circ$ ($c = 1,1$, in Äthanol). IR.-Absorptionsspektrum (Nujol): Banden bei 3400–3280 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$ Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,51 H 10,63%

(13R)-8 β ,13;14 ξ ,20-Dioxido-14-hydroxy-15-nor-labdan (Halbacetal XVII). 210 mg des Triols XVI wurden in 25 ml Methanol und 7 ml Pyridin gelöst, mit 1,1 g Perjodsäure in 5 ml Wasser versetzt und 40 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde darauf in Äther aufgenommen und mit verd. Natronlauge gewaschen. Das als Rohprodukt isolierte Öl (188 mg) filtrierte man durch die 10fache Menge Aluminiumoxid. Die resultierenden Kristalle liessen sich aus Äther-Hexan umkristallisieren und im Hochvakuum sublimieren. Smp. 127–128°. $[\alpha]_D = +45^\circ$ ($c = 1,2$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 3400 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 73,98 H 10,46% Gef. C 73,99 H 10,44%

(13R)-8 β ,13;14,20-Dioxido-14-oxo-15-nor-labdan (δ -Lacton XVIII). Man oxydierte 117 mg des Halbacetals XVII in 5 ml Eisessig, indem man während 5 Min. eine Lösung von 40 mg Chrom(VI)-oxid in 5 ml 90-proz. Essigsäure zutropfte und darauf das Gemisch $3\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur hielt. Nach Zugabe von wenig Methanol wurde die in 50 ml Wasser aufgenommene Lösung mit Kaliumcarbonat neutralisiert und in Äther aufgenommen. Das kristalline Rohprodukt (95 mg) wurde zur Analyse zweimal aus Äther-Pentan kristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 119–120°. $[\alpha]_D = +90^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 1750 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ Ber. C 74,47 H 9,87% Gef. C 74,48 H 9,89%

B. Herstellung der stereoisomeren Ketale III und IV

8 α ,20-Oxido-14 ξ ,15-dihydroxy-14,15-dihydro-manool (Trihydroxy-epoxid XIX). 1,78 g des öligen (16:1)-Gemisches von 8 α ,20- (V) und 8 β ,20-Oxido-manool (VI) wurden in 200 ml Äther und 200 ml Pyridin gelöst und mit 2,5 g Osmium(VIII)-oxid versetzt. Man hielt dieses Reaktionsgemisch 72 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln und dampfte es dann im Vakuum ein. Der zurückbleibende ölige Osmiumsäure-ester wurde zur Umesterung mit 20 g Mannit in einem Ge-

misch von 500 ml 2_N Natronlauge, 360 ml Äthanol und 200 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Aus dem mit Natriumchlorid gesättigten Reaktionsgemisch liessen sich mit Äther 1,92 g eines gelben Öls extrahieren, welches aus Methylenchlorid-Hexan 1,31 g farblose Kristalle lieferte, die nach mehrfacher Kristallisation konstant bei 118–119° schmolzen. $[\alpha]_D = +10^\circ$ ($c = 1,13$). IR.-Spektrum (CS₂): Bande bei 3450 cm⁻¹.

C₂₀H₃₆O₄ Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,47 H 10,77%

8 α , 20-Oxido-13-oxo-14, 15-bisnor-labdan (Methylketon-epoxid XX). – a) Aus 8 α , 20-Oxido-14 ξ , 15-dihydroxy-14, 15-dihydro-manool (Trihydroxy-epoxid XIX). 200 mg des reinen Trihydroxy-epoxids XIX wurden in 65 ml Methanol und 6 ml Pyridin gelöst und zusammen mit einer Lösung von 1,1 g Perjodsäure in 5 ml Wasser 45 Min. bei Zimmertemperatur gehalten. Durch Extraktion des Reaktionsgemisches mit Äther konnten 165 mg eines farblosen Öls gewonnen werden, das im Kragenkolben destilliert wurde. Sdp. 148–150°/0,02 Torr. $[\alpha]_D = +9^\circ$ ($c = 1,7$). IR.-Spektrum (CS₂): Bande bei 1710 cm⁻¹.

C₁₈H₃₀O₂ Ber. C 77,65 H 10,86% Gef. C 77,50 H 10,70%

b) Aus dem (16:1)-Gemisch von 8 α , 20-(V) und 8 β , 20-Oxido-manool (VI). Eine Lösung von 1,01 g des Epoxid-Gemisches (V + VI) in 30 ml Dioxan und 10 ml Wasser wurde mit 25 mg Osmium(VIII)-oxid versetzt und während 10 Min. intensiv gerührt, worauf unter weiterhin starkem Rühren während 30 Min. 4 g Natrium-metaperjodat portionenweise zugegeben wurden. Nach 2 Std. hatte sich das anfänglich dunkle Reaktionsgemisch entfärbt. Die Ätherextraktion desselben lieferte 821 mg eines dunkel gefärbten Öls, das nach zweimaliger Destillation im Kragenkolben (Sdp. 148–150°/0,02 Torr) auf Grund der spez. Drehung und des IR.-Spektrums als das unter a) erhaltene Methylketon-epoxid XX identifiziert werden konnte.

Wurde das vorliegende Öl mit einer kristallinen Probe von XX²⁰⁾ angeimpft, so kristallisierte das ganze Präparat durch (Smp. 33,5–34,5°).

Isomerisierung von 8 α , 20-Oxido-13-oxo-14, 15-bisnor-labdan (Methylketon-epoxid XX). – a) Mit *p*-Toluolsulfonsäure. Eine Lösung von 860 mg der rohen Verbindung XX und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 100 ml abs. Benzol wurde 5 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen nahm man die Reaktionslösung in Äther auf, wusch mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und dampfte die getrocknete organische Phase ein. Es resultierten 851 mg Öl, welches an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Petroläther und Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch wurden insgesamt 413 mg eines kristallinen Gemisches eluiert, welches noch einmal an der 50fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Die Trennung in zwei Komponenten konnte anhand der Smp. der einzelnen Fraktionen verfolgt werden. Auch die mittleren Mischfraktionen mit tiefem Smp. liessen sich durch zwei nachfolgende analoge Chromatogramme vollständig zerlegen. Mit Petroläther konnten so zuerst 284 mg (13R)-8 β , 13; 13, 20-Dioxido-14, 15-bisnor-labdan (Ketal IV) isoliert werden, welches nach Kristallisation aus Hexan bei –25° konstant bei 121–122° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = -9^\circ$ ($c = 1,09$). IR.-Spektrum (CS₂): Banden u. a. bei 1365, 1232, 1145, 1111, 1039, 1027, 1005, 951, 849 und 831 cm⁻¹ (Fig. 13). NMR.-Spektrum (53 mg in 0,45 ml CDCl₃, Fig. 3)⁹⁾: $\delta = 3,77|d|J = 7$ Hz (1) 20-CH_A; $3,31|d|J = 7$ Hz (1) 20-CH_B; 1,43/s (3) CH₃-16; 1,11/s (3) CH₃-17; 0,89/s (6) CH₃-18 + CH₃-19.

C₁₈H₃₀O₂ Ber. C 77,65 H 10,86% Gef. C 77,63 H 10,74%

Aus den späteren Fraktionen resultierten schliesslich noch 110 mg Kristalle, die aus Hexan bei –25° umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurden. Nach Smp. (115–116°), Mischprobe, $[\alpha]_D$ (+31°, $c = 1,08$) und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 12) war das Präparat mit (13S)-8 α , 13; 13, 20-Dioxido-14, 15-bisnor-labdan (Ketal III) identisch.

b) Im Bombenrohr. 206 mg destilliertes Methylketon-epoxid XX wurden in 10 ml abs. Dioxan in Gegenwart von Siedesteinen in ein Bombenrohr eingeschmolzen und dieses 6 Std. auf 200° erhitzt⁵²⁾. Nach dem Eindampfen der Lösung wurde der kristalline Rückstand (204 mg) an der 50fachen Menge Aluminiumoxid mit Petroläther in 2 kristalline Fraktionen aufgetrennt, die mittels Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum als die Ketale IV (69 mg) und III (22 mg) identifiziert wurden.

⁵²⁾ Vgl. PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER & A. B. KULKARNI, Helv. 37, 1822 (1948).

Behandlung von Ketal IV mit Salzsäure in Essigsäurelösung. 150 mg Ketal IV wurden in 5 ml Wasser, 4 ml Eisessig und 1 ml Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser und Neutralisation mit Kaliumhydrogencarbonat isolierte man durch Ätherextraktion 145 mg eines kristallinen Produktes, das nach Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Hexan-Aceton-(9:1)), Smp. (118–119°) und Mischprobe einheitlich und mit *Ausgangsmaterial (IV)* identisch war.

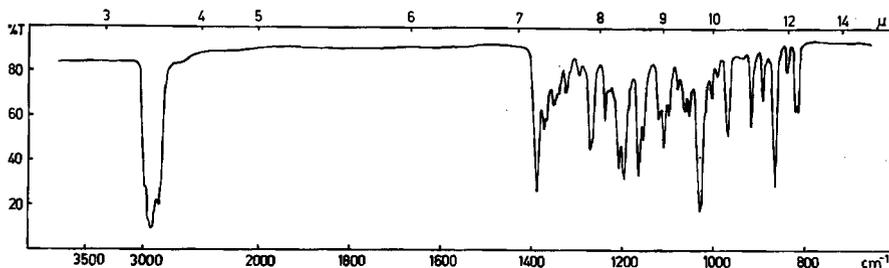


Fig. 12. IR.-Spektrum von (13S)-8 α ,13,13,20-Dioxido-14,15-bisnor-labdan (Ketal III)

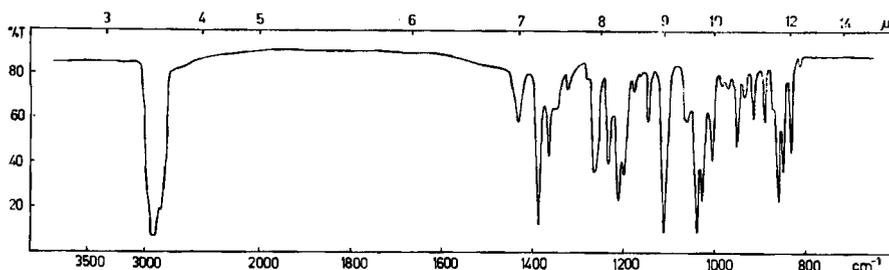


Fig. 13. IR.-Spektrum von (13R)-8 β ,13,13,20-Dioxido-14,15-bisnor-labdan (Ketal IV)

Behandlung von Ketal IV mit Lithiumaluminiumhydrid. Nach 3stündigem Kochen von 100 mg Ketal IV mit 120 mg Lithiumaluminiumhydrid in 15 ml abs. Dioxan wurde das Reduktionsmittel mit Äthylacetat und Wasser zerstört und durch Ätherextraktion 99 mg Kristalle erhalten, welche nach Smp. (117–119°), Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Hexan-Aceton-(9:1)) einheitlich und mit *Ausgangsmaterial (IV)* identisch waren.

Oxydation von Manool (I) mit Osmium(VIII)-oxid und Natrium-meta-perjodat. 1 g Manool (I) wurde in 30 ml Dioxan und 10 ml 1N Schwefelsäure gelöst und nach Zugabe von 30 mg Osmium (VIII)-oxid 10 Min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf während 30 Min. portionenweise mit 8 g Natrium-meta-perjodat versetzt und dann bis zur vollständigen Entfärbung der anfänglich dunkelbraun-violetten Lösung weitergerührt (ca. 2 Std.). Diese wurde darauf auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Es resultierten dabei 1,01 g hellbraunes Öl. Bei der Chromatographie desselben an 30 g Aluminiumoxid konnten mit Petroläther 274 mg teilweise kristalline Fraktionen eluiert werden. Diese wurden nochmals an der 50fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petroläther 230 mg Kristalle isoliert werden konnten. Die durch dreimalige Kristallisation aus Hexan bei -25° und Hochvakuum-Sublimation gereinigten Nadeln schmolzen konstant bei 115–116°. $[\alpha]_D^{25} = +31^{\circ}$ ($c = 1,08$). IR.-Spektrum (CS_2 ; vgl. Fig. 12): Banden u. a. bei 1238, 1163, 1153, 1119, 1107, 1096, 1027, 965, 835, 817 und 811 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (60 mg in 0,5 ml $CDCl_3$; Fig. 2⁹): $\delta = 4,31/d|J = 7$ Hz (1) 20- H_A ; 3,36/ $d|J = 7$ Hz (1) 20- H_B ; 1,41/s (3) CH_3 -16; 0,91/s (6) CH_3 -18 + CH_3 -19; 0,81/s (3) CH_3 -17. Auf Grund des Vergleichs der IR.-Spektren und einer Mischprobe mit einem authentischen Präparat handelt es sich um (13S)-8 α ,13,13,20-Dioxido-14,15-bisnor-labdan (Ketal III).

In den Eluaten beider Chromatogramme konnte kein stereoisomeres Ketal IV nachgewiesen werden.

C. Oxydative Umwandlungen des Ketals IV

Oxydation von Ketal IV mit Chrom(VI)-oxid. 400 mg Ketal IV wurden in 24 ml Eisessig gelöst und in der Siedehitze während 4 Min. tropfenweise mit einer Lösung von 400 mg Chrom(VI)-oxid in 90-proz. Essigsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde weitere 3 Min. gekocht, dann rasch abgekühlt und nach Zugabe von wenig Methanol im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man nahm den Rückstand in Äther auf, schüttelte die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie ein. Auf diese Weise resultierten 328 mg eines neutralen Rohproduktes, das an Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Die Petroläther-Eluate enthielten 112 mg unverändertes *Ausgangsmaterial (IV)*. Mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch konnten 62 mg Kristalle isoliert werden, die aus Äther-Hexan umkristallisiert wurden und konstant bei 156–157° schmolzen. $[\alpha]_D = -94^\circ$ ($c = 1,25$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 1734 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (35 mg in 0,4 ml $CDCl_3$; vgl. Fig. 4): $\delta = 3,98/d/J_{AB} = 7$ Hz (1) CH_A-20 ; 3,55/d (1) CH_B-20 ; 2,55/m (2) CH_2-11 ; 1,43/s (3) CH_3-16 ; 0,95+0,89+0,85/3s (je 3) CH_3-17 , -18 und -19.

$C_{18}H_{28}O_3$ Ber. C 73,93 H 9,65% Gef. C 73,70 H 9,66%

Es liegt (13R)-8 β ,13;13,20-Dioxido-12-oxo-14,15-bisnor-labdan (Keton XXI) vor.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXI: Nach viermaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol schmolz das Derivat konstant bei 192–193°. UV.-Spektrum (C_2H_5OH): $\lambda_{max} = 364 \mu\mu$, $\log \epsilon = 4,35$.

$C_{21}H_{32}O_6N_4$ Ber. C 61,00 H 6,83 N 11,86% Gef. C 60,89 H 6,79 N 11,92%

Aus dem wässrigen alkalischen Auszug der Ätherlösung wurden nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure und Extraktion mit Äther 91 mg saure Produkte erhalten, aus denen bei der Chromatographie an Silicagel mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch 32 mg einer kristallinen *Säure* isoliert werden konnten, welche nach fünfmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan konstant bei 171–172° schmolz. $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c = 1,0$). $pK_M^{CS} = 5,13$. Äquivalentgewicht: Ber. 280; Gef. 284. IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 3150–2630, 1788 und 1725 cm^{-1} .

$C_{16}H_{24}O_4$ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,57 H 8,77%

Reduktion des Ketons XXI nach HUANG-MINLON. – a) 120 mg des Ketons XXI wurden in 5 ml Äthanol und 15 ml Diäthylenglykol gelöst und mit 5 g Hydrazinhydrat versetzt. Man kochte das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss, gab dann 2,5 g festes Kaliumhydroxyd zu und erhitzte weitere 30 Min. unter Rückfluss. Es wurde darauf solange Lösungsmittel abdestilliert, bis der Sdp. 190° erreicht hatte. Das Gemisch wurde schliesslich noch 5 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei die Siedetemperatur bis auf 210° anstieg. Das praktisch quantitativ in den Rückflusskühler sublimierte Reaktionsprodukt (111 mg) wurde mehrmals mit Benzol im Vakuum eingedampft und darauf an Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert. Petroläther eluierte 94 mg einer kristallinen Fraktion, die nach Umlösen aus Hexan bei –25° konstant bei 120–121° schmolz und anhand der Mischprobe, $[\alpha]_D$ (–9°, $c = 1,0$) und IR.-Spektrum als (13R)-8 β ,13;13,20-Dioxido-14,15-bisnor-labdan (Ketal IV) identifiziert wurde.

Mit Äther konnten noch 14 mg eines kristallinen Produktes (Enoläther-alkohol XXII, vgl. b) isoliert werden.

b) Bei einem analogen Ansatz wie unter a) wurde das Abdestillieren des Lösungsmittels schon bei einer Siedetemperatur von 165° unterbrochen, worauf nach weiteren 5 Std. eine Endtemperatur von 172° erreicht wurde. Das so aus 700 mg Ausgangsmaterial XXI erhaltene Rohprodukt wurde chromatographisch in 255 mg Ketal IV (mit Petroläther) und 248 mg des oben in kleinerer Menge erhaltenen Produktes getrennt. Nach sechsmaliger Kristallisation aus Äther-Hexan schmolz dieses konstant bei 139–140°, wobei allerdings im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)) noch eine nicht abtrennbare Verunreinigung mit Ketal IV nachweisbar war. Tetranitromethanprobe: gelbe Färbung. $[\alpha]_D = -44^\circ$ ($c = 0,9$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 3600, 3040 und 1679 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (31 mg in 0,4 ml $CDCl_3$): $\delta = ca.$ 4,45/b (1) $CH-12$; 3,73/d/J = 11 Hz (1) $CH-20$; ca. 3,25/bd/J = ca. 11 Hz (1) $CH-20$; 1,69/–s CH_3-16 ; 0,94/s (3) CH_3-17 ; 0,90+0,86/2s (6) CH_3-18 + CH_3-19 . Bei Zugabe von 0,5% CF_3COOH erfolgte Ketal-Ringschluss, und es resultierte ein mit demjenigen von IV deckungsgleiches NMR.-Spektrum (Fig. 3).

$C_{18}H_{30}O_2$ Ber. C 77,65 H 10,86% Gef. C 77,72 H 10,84%

Es handelt sich um *8β, 13-Oxido-20-hydroxy-Δ¹²⁻¹⁴, 15-bisnor-labden (Enoläther-alkohol XXII)*. *8β, 13-Oxido-20-acetoxy-Δ¹²⁻¹⁴, 15-bisnor-labden (Enoläther-acetat XXIII)*. 40 mg Enoläther-alkohol XXII wurden in 2 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2 ml Acetanhydrid 1 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Öl (42 mg) wurde im Hochvakuum destilliert: Sdp. 120°/0,05 Torr. $[\alpha]_D = -11^\circ$ ($c = 0,94$). IR.-Spektrum (CS₂): Banden bei 3040, 1740, 1689 und 1240 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (25 mg in 0,35 ml CCl₄); Fig. 5, Kurve 2): $\delta = \text{ca. } 4,46/b$ (1) CH-12; $4,12 + 3,93/2d/j$ = 11 Hz (2) CH₂-20; $2,08/s$ (3) 20-OCOCH₃; $1,66/s$ (3) CH₃-16; $0,94/s$ (3) CH₃-17; $0,89 + 0,86/s$ (3+3) CH₃-18 und -19.

C₂₀H₃₂O₃ Ber. C 74,96 H 10,06% Gef. C 74,73 H 9,97%

Basische Behandlung des Enoläther-alkohols XXII. 20 mg des Enoläther-alkohols XXII wurden in 10 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach der Aufarbeitung erhaltenen Kristalle (19 mg) unterschieden sich in Smp., Mischprobe und Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Hexan-Aceton-(9:1)) nicht vom *Ausgangsmaterial (XXII)*.

Cyclisation des Enoläther-alkohols XXII zum Ketal IV (vgl. NMR.-Spektrum von XXII nach der Zugabe von CF₃COOH). – a) 20 mg des Enoläther-alkohols XXII wurden mit 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml abs. Benzol 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Extraktion der Reaktionslösung mit Äther und Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung erhielt man ein kristallines Rohprodukt (20 mg), welches nach Dünnschichtchromatographie (Fließmittel: Hexan-Aceton-(9:1)), Smp. (119–120°) und Mischprobe ausschliesslich aus *Ketal IV* bestand.

b) 30 mg des Enoläther-alkohols XXII wurden in 10 ml Diäthylenglykol und 5 ml Äthanol erhitzt; dabei wurde solange Lösungsmittel abdestilliert, bis der Sdp. des Gemisches auf 230° gestiegen war. Bei dieser Temperatur wurde 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das kristalline Rohprodukt war nach Dünnschichtchromatogramm einheitlich und bestand nach Smp. (120–121°) und Misch-Smp. aus *Ketal IV*.

Reduktion von Keton XXI mit Natriumborhydrid. Eine Lösung von 400 mg des Ketons XXI in 100 ml Methanol-Wasser-(9:1)-Gemisch wurde nach Zugabe von 400 mg Natriumborhydrid 3 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Aus dem Ätherextrakt der Reaktionslösung resultierten 403 mg eines kristallinen Gemisches, das an Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch wurden 29 mg unverändertes *Ausgangsmaterial (XXI)* zurück-erhalten. Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und Benzol eluierten 317 mg eines Präparates, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan konstant bei 115–116° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = +4^\circ$ ($c = 1,0$). Oxydationsgeschwindigkeit mit CrO₃ in Essigsäure (26°)⁵³): $k^* = 4,50$. IR.-Spektrum(CS₂): Bande bei 3610 cm⁻¹.

C₁₈H₃₀O₃ Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,35 H 10,16%

Es liegt (*12R, 13R*)-*8β, 13, 13, 20-Dioxido-12-hydroxy-14, 15-bisnor-labdan (Alkohol XXVI)* vor.

Mit Äther liessen sich 44 mg eines Produktes isolieren, welches nach dreimaliger Kristallisation aus Äther-Hexan konstant bei 135–136° schmolz. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum sublimiert. $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($c = 1,1$). Oxydationsgeschwindigkeit mit CrO₃ in Essigsäure (26°)⁵³): $k^* = 0,63$. IR.-Spektrum (CS₂): Bande bei 3580 cm⁻¹.

C₁₈H₃₀O₃ Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,36 H 10,21%

Es handelt sich um (*12S, 13R*)-*8β, 13, 13, 20-Dioxido-12-hydroxy-14, 15-bisnor-labdan (Alkohol XXIV)*.

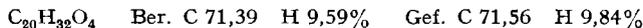
Behandlung des Alkohols XXIV mit Eisessig. 10 mg des Alkohols XXIV wurden in 2 ml Eisessig 1½ Std. auf 90° erhitzt und die Lösung darauf mehrmals im Vakuum mit Benzol eingedampft. Der kristalline Rückstand war nach IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel: Hexan-Aceton-(9:1)) mit dem *Ausgangsmaterial (XXIV)*-identisch.

Oxydation des Alkohols XXIV mit Chrom(VI)-oxid. Eine Lösung von 14 mg des Alkohols XXIV in 2 ml Eisessig wurde mit 6,5 mg Chrom(VI)-oxid in 2 ml 90-proz. Essigsäure versetzt und 3 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Nach der Aufarbeitung resultierten 14 mg eines neutralen Produktes, welches in einem Petroläther-Benzol-(2:1)-Gemisch durch die 30fache Menge Alumi-

⁵³) J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, Helv. 38, 1529 (1955).

niumoxid filtriert wurde. Man isolierte so 11 mg Kristalle, die aus Hexan umkristallisiert wurden. Smp. 155–156°. Nach Mischprobe und IR.-Spektrum handelt es sich um das *Keton XXI*.

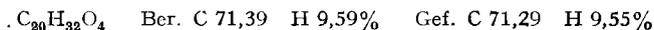
(12S, 13R)-8β, 13, 13, 20-Dioxido-12-acetoxy-14, 15-bisnor-labdan (*Acetat XXV*). 42 mg des Alkohols XXIV wurden in 6 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 24 Std. bei Zimmertemperatur stehend gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf wiederholt im Vakuum zur Trockne eingedampft und ergab 43 mg Kristalle, welche zur Reinigung zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurden. Konstanter Smp.: 144–145°. $[\alpha]_D^{+5}$ ($c = 1,3$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1740 und 1248 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (50 mg in 0,5 ml CCl_4): $\delta = 4,70/2d/J_{AX} = ca. 9,5 Hz/J_{BX} = ca. 6,5 Hz$ (1) CH_X-12 ; $3,69 + 3,31/2d/J = 7 Hz$ (1+1) CH_2-20 ; $2,01/s$ (3) $12-OCOCH_3$; $1,28/s$ (3) CH_3-16 ; $1,15/s$ (3) CH_3-17 ; $0,90/s$ (6) CH_3-18 und -19 (vgl. Tab. 1, Partialformel *n*).



Alkalische Hydrolyse des Acetats XXV. 200 mg des Acetats XXV wurden in 20 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab 172 mg eines Produktes, das nach Kristallisation aus Äther-Hexan bei 134–135° schmolz. Nach Mischprobe und IR.-Spektrum lag der *Alkohol XXIV* vor.

Oxydation des Alkohols XXVI mit Chrom(VI)-oxid. 20 mg Substanz wurden in 3 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 9,5 mg Chrom(VI)-oxid in 3 ml 90-proz. Essigsäure $1\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Die Lösung wurde darauf mit 5 ml Methanol versetzt und im Vakuum eingedampft. Bei der Aufarbeitung des Rückstandes resultierten 20 mg Kristalle, die durch Umlösen aus Hexan und Hochvakuum-Sublimation gereinigt wurden. Smp. 154–155°. Das Präparat erwies sich auf Grund der Mischprobe und des IR.-Spektrums mit dem *Keton XXI* identisch.

(12R, 13R)-8β, 13, 13, 20-Dioxido-12-acetoxy-14, 15-bisnor-labdan (*Acetat XXVII*). Eine Lösung von 50 mg des Alkohols XXVI in 6 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch wurde nach 40stündigem Stehen bei Zimmertemperatur in Äther aufgenommen. Nach der Aufarbeitung wurde das resultierende Rohprodukt (57 mg) zweimal aus Äther-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Konstanter Smp.: 157–158°. $[\alpha]_D -42^\circ$ ($c = 1,2$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1735 und 1245 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (22 mg in 0,4 ml CCl_4): $\delta = 4,46/2d/J_{AX} = 6 Hz/J_{BX} = 1 Hz$ (1) CH_X-12 ; $3,63 + 3,24/2d/J = 7 Hz$ (1+1) CH_2-20 ; $2,01/s$ (3) $12-OCOCH_3$; $1,28/s$ (3) CH_3-16 ; $1,11/s$ (3) CH_3-17 ; $0,90/s$ (6) CH_3-18 und -19 (vgl. Tab. 1, Partialformel *o*).



Alkalische Hydrolyse des Acetats XXVII. 30 mg des Acetats XXVII wurden in 10 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 27 mg eines kristallinen Präparates, welches nach Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem *Alkohol XXVI* identisch war.

Oxydation von Ketal IV mit Peressigsäure. Eine Lösung von 1 g des Ketals IV in 150 ml 10-proz. Peressigsäure wurde $1\frac{1}{2}$ Std. unter Feuchtigkeitsausschluss auf 90° erhitzt. Die Lösung wurde darauf im Vakuum auf ca. 50 ml Volumen eingengt und nach Zugabe von 100 ml Wasser mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Die Aufarbeitung ergab nach Waschen des Ätherextrakts mit wässriger Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung 1,024 g eines Öls, das nach kurzer Zeit erstarrte. Die Trennung dieses Gemisches durch Chromatographie an der 100fachen Menge Silicagel und Kontrolle der einzelnen Fraktionen mittels Dünnschichtchromatographie (Fließmittel: Hexan-Aceton-(4:1)) ergab 4 Komponenten. Die mit Benzol eluierten Fraktionen enthielten 3 Verbindungen (739 mg), welche zusammen an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurden. Mit Petroläther erhielt man so 288 mg Kristalle vom Smp. 119–121°, die sich nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum als unverändertes *Ausgangsmaterial (IV)* erwiesen. Mit Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch konnten 274 mg eines Produktes isoliert werden, das nach Kristallisation aus Äther-Hexan bei 144–145° schmolz und anhand von Mischprobe, $[\alpha]_D^{+5}$ und IR.-Spektrum als das *Acetat XXV* identifiziert werden konnte. Die dritte Verbindung wurde mit Benzol eluiert (177 mg). Nach Kristallisation aus Äther-Pentan (Smp. 133–134°) erwies sie sich auf Grund des IR.-Spektrums, des Misch-Smp. und der spez. Drehung als *Alkohol XXIV*.

Die vierte Verbindung war in den mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemischen aus der Silicagel-Säule eluierten Fraktionen als Öl (196 mg) enthalten. Es wurde 4 Std. in 10 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch acetyliert und das resultierende ölige Rohprodukt an der 30fachen Menge saurem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Benzol erhielt man 205 mg Kristalle, die aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurden. Konstanter Smp.: 102-103°. $[\alpha]_D = -11^\circ$ ($c = 1,2$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1788 (γ -Lacton), 1753 und 1230 cm^{-1} (Acetat). NMR.-Spektrum (32 mg in 0,45 ml CCl_4): u. a. $\delta = 3,97/d/J = 11,5$ Hz (1), $3,82/d/J = 11,5$ Hz (1), $C_{asymm.}-CH_2-OAc$ (?); 2,07/s (3) CH_3COO- ; 0,93/s (9) $CH_3-17, -18$ und -19.

$C_{18}H_{28}O_4$ Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 69,92 H 9,08%

Bei einem zweiten analogen Versuch wurde die essigsäure Lösung nicht mit Kaliumcarbonat neutralisiert, sondern direkt in Äther aufgenommen und diese Lösung mit Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser bis zum Neutralpunkt gewaschen. Nach Dünnschichtchromatogramm enthielt das rohe Reaktionsgemisch u. a. ebenfalls den Alkohol XXIV und das Acetat XXV.

D. Hydrogenolyse der Ketale III und IV

Hydrogenolyse des Ketals III. 2 g Substanz wurden in 100 ml Eisessig in Gegenwart von 1 g Platin-Katalysator unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Nachdem innerhalb von 44 Std. 0,64 Äquivalent Wasserstoff aufgenommen worden war, befreite man die Lösung vom Katalysator durch Filtration und neutralisierte nach Zugabe von 100 ml Wasser mit Kaliumcarbonat. Nach der Aufarbeitung resultierten 1,98 g eines kristallinen Gemisches, das an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Petroläther wurden 354 mg unverändertes Ausgangsmaterial (III) regeneriert. Mit Äther liess sich ein Gemisch von zwei isomeren Alkoholen herauswaschen, welches durch wiederholte Chromatographie an der 50fachen Menge Aluminiumoxid getrennt werden konnte. Mit Benzol wurde zuerst (13R)-8 α ,13-Oxido-20-hydroxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-alkohol XXXII) eluiert, von dem insgesamt 725 mg isoliert werden konnten. Nach dreimaliger Kristallisation aus Äther-Hexan und Sublimation im Hochvakuum schmolz das Präparat konstant bei 90-91°. $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 1, 2$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 3520 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (50 mg in 0,4 ml $CDCl_3$; Fig. 7): $\delta = ca. 4,0/b$ (1) CH-13; 3,51/s (2) CH_2-20 ; 2,71/s (1) 20-OH; 1,15/d/J = 6 Hz (3) CH_3-16 ; 0,88+0,82+0,78/3 s (je 3) $CH_3-17, -18$ und -19.

$C_{18}H_{32}O_2$ Ber. C 77,09 H 11,50 Gef. C 77,03 H 11,45%

In den späteren Benzolfractionen konnten insgesamt 501 mg (13S)-8 α ,13-Oxido-20-hydroxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-alkohol XXVIII) isoliert werden, das aus Äther-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurde; konstanter Smp.: 123-124°. $[\alpha]_D = -5^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 3560 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (25 mg in 0,4 ml $CDCl_3$, Fig. 6, Kurve 1): $\delta = 3,98/d/J = 11$ Hz (1) + ca. 3,6/b (2) CH_2-20 und CH-13; 1,13/d/J = 6 Hz (3) CH_3-16 ; 0,87+0,80+0,70/3 s (je 3) $CH_3-17, -18$ und -19. Nach Zugabe von ca. 0,5% CF_3COOH (Fig. 6, Kurve 2): u. a. $\delta = 3,98/2d/J = ca. 1$ Hz, 11 Hz (1) + 3,55/d/J = 11 Hz (1) CH_2-20 ; ca. 3,6/b (1) CH-13.

$C_{18}H_{32}O_2$ Ber. C 77,09 H 11,50% Gef. C 76,91 H 11,33%

(13S)-8 α ,13-Oxido-20-acetoxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-acetat XXIX). 80 mg Oxido-alkohol XXVIII wurden in 6 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 2 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Das im Vakuum mehrmals mit Benzol zur Trockne eingedampfte Rohprodukt (92 mg) wurde in einer Petroläther-Benzol-(4:1)-Lösung durch die 30fache Menge Aluminiumoxid filtriert und der Rückstand des Filtrats zweimal aus Hexan umkristallisiert; konstanter Smp.: 63-64°. $[\alpha]_D = +3^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1736 und 1241 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CCl_4): $\delta = 4,37/2d/J = ca. 1$ Hz, 11 Hz + 3,95/d/J = 11 Hz (2) CH_2-20 ; ca. 3,52/b (1) CH-13; 1,97/s (3) 20- $OCOCH_3$; 0,98/d/J = 6 Hz (3) CH_3-16 ; 0,85+0,79+0,76/3 s (je 3) $CH_3-17, -18$ und -19.

$C_{20}H_{34}O_3$ Ber. C 74,49 H 10,63% Gef. C 74,43 H 10,44%

Alkalische Hydrolyse des Oxido-acetats XXIX. 20 mg Substanz wurden 1 Std. in 3 ml 5-proz. Kalilauge gekocht. Das Produkt dieser Verseifung wurde anhand des Smp., der Mischprobe und des IR.-Spektrums als Oxido-alkohol XXVIII identifiziert.

(13S)-8 α ,13-Oxido-20-tosyloxy-14,15-bisnor-labdan (Tosylat XXX). 300 mg Oxido-alkohol XXVIII und 300 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wurden in 5 ml Pyridin 18 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde darauf auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen, und die organische Lösung mit verd. Schwefelsäure und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Das ölige Rohprodukt reinigte man durch Filtration in Petroläther-Benzol-(2:1)-Lösung durch die 30fache Menge Aluminiumoxid. Der Rückstand des Filtrats (446 mg) zeigte nach der Kristallisation aus Äther-Hexan und Sublimation im Hochvakuum einen konstanten Smp. von 102–103°. $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 1601, 1369 und 1182 cm^{-1} . UV.-Spektrum ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} bei 226 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,05$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}$ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,14 H 8,80%

Behandlung von Tosylat XXX mit Lithiumaluminiumhydrid. 195 mg Tosylat XXX wurden mit 250 mg Lithiumaluminiumhydrid in 35 ml abs. Dioxan 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige Reduktionsmittel wurde darauf durch tropfenweise Zugabe von Wasser unter Eiskühlung zerstört und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Es resultierten 124 mg Kristalle vom Smp. 121–122°, die nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem Oxido-alkohol XXVIII identisch waren.

(13S)-8 α ,13-Oxido-20-oxo-14,15-bisnor-labdan (Aldehyd XXXI). 200 mg Chrom(VI)-oxid wurden in 2 ml Pyridin suspendiert und nach 10 Min. zu einer Lösung von 120 mg Oxido-alkohol XXVIII in 3 ml Pyridin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur gerührt, dann mit 5 ml Methanol versetzt und mit Äther extrahiert. Die mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschene Ätherlösung wurde aufgearbeitet und das resultierende Rohprodukt in Petroläther-Benzol-(9:1)-Lösung durch die 30fache Menge Aluminiumoxid filtriert. Man erhielt so 88 mg eines Präparates, das aus Äther-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert wurde; konstanter Smp. 71–72°. $[\alpha]_D = -48^\circ$ ($c = 1,3$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 2680 und 1728 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CCl_4 , Fig. 9): $\delta = 9,49/d/J = 1,5$ Hz (1) CH-20; ca. 3,7/b (1) CH-13; 1,05/d/J = 6 Hz (3) CH₃-16; 0,88 + 0,78 + 0,75/3s (je 3) CH₃-17, -18 und -19.

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$ Ber. C 77,65 H 10,86% Gef. C 77,49 H 10,92%

(13R)-8 α ,13-Oxido-20-acetoxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-acetat XXXIII). 80 mg Oxido-alkohol XXXII wurden in 6 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch 2 Std. bei Zimmertemperatur gehalten und das Gemisch vor der Aufarbeitung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man filtrierte das kristalline Rohprodukt (98 mg) in Petroläther-Benzol-(4:1)-Lösung durch Aluminiumoxid. Das aus Pentan umkristallisierte Präparat wurde im Hochvakuum sublimiert und zeigte einen konstanten Smp. von 95–96°. $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 1,2$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1735 und 1237 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CCl_4): $\delta = 4,24 + 3,74/2d/J = 11,5$ Hz (2) CH₂-20; ca. 3,7/b (1) CH-13; 1,95/s (3) 20-OCOCH₃; 0,97/d/J = 6 Hz (3) CH₃-16; 0,85 + 0,80/2s (3+6) CH₃-17, -18 und -19.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 74,49 H 10,63% Gef. C 74,26 H 10,48%

Alkalische Hydrolyse des Oxido-acetats XXXIII. 20 mg Substanz wurden 1 Std. in 3 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt konnte anhand des Smp., der Mischprobe und des IR.-Spektrums als Oxido-alkohol XXXII identifiziert werden.

(13R)-8 α ,13-Oxido-20-tosyloxy-14,15-bisnor-labdan (Tosylat XXXIV). 300 mg Oxido-alkohol XXXII und 300 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wurden in 5 ml Pyridin 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, die Lösung dann auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit eiskalter verd. Schwefelsäure und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Man filtrierte das ölige Rohprodukt (430 mg) in Petroläther-Benzol-(2:1)-Lösung durch die 30fache Menge Aluminiumoxid und reinigte das kristalline Präparat durch zweimaliges Umlösen aus Äther-Hexan und Sublimation im Hochvakuum. Konstanter Smp. 102–103°. $[\alpha]_D = -4^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 1597, 1360 und 1180 cm^{-1} . UV.-Spektrum ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} bei 226 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,05$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}$ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 68,97 H 8,67%

Behandlung des Tosylats XXXIV mit Lithiumaluminiumhydrid. 300 mg Substanz wurden in 20 ml abs. Dioxan gelöst und nach Zugabe von 350 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Dioxan 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nachdem man das überschüssige Reduktionsmittel

durch Zutropfen von Wasser unter Eiskühlung zerstört hatte, arbeitete man das Gemisch auf und erhielt 183 mg Rohprodukt, das an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Mit Petroläther wurden 136 mg eines Öls isoliert, welches im Kragenkolben destilliert wurde; Sdp. $120^{\circ}/0,1$ Torr. $[\alpha]_D = +16^{\circ}$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1380, 1122, 1105 und 1079 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (50 mg in 0,5 ml CCl_4): $\delta = \text{ca. } 3,82/b$ (1) CH-13; $1,15/s$ (3) CH_3 -20; $1,05/d/J = 6$ Hz (3) CH_3 -16; $0,87+0,81/2s$ (3+6) CH_3 -17, -18 und -19.

$C_{18}H_{32}O$ Ber. C 81,75 H 12,20% Gef. C 82,05 H 12,09%

Es liegt (13R)-8 α ,13-Oxido-14,15-bisnor-labdan (Desoxy-äther XXXVI) vor.

Mit Benzol konnten noch 38 mg Kristalle eluiert werden, welche nach Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem Oxido-alkohol XXXII identisch waren.

(13R)-8 α ,13-Oxido-20-oxo-14,15-bisnor-labdan (Aldehyd XXXV). Man suspendierte 200 mg Chrom(VI)-oxid in 2 ml Pyridin und fügte nach 10 Min. eine Lösung von 120 mg Oxido-alkohol XXXII in 3 ml Pyridin zu. Das Gemisch wurde 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, dann mit 5 ml Methanol versetzt und aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt (118 mg) wurde in Petroläther-Benzol-(9:1)-Lösung durch die 30fache Menge Aluminiumoxid filtriert, wobei man 94 mg Kristalle erhielt. Das Produkt wurde aus Äther-Pentan umkristallisiert. Konstanter Smp. $66-67^{\circ}$. $[\alpha]_D = -144^{\circ}$ ($c = 1,4$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 2710 und 1723 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CCl_4): $\delta = 9,30/s$ (1) CH-20; ca. $3,9/b$ (1) CH-13; $1,07/d/J = 6$ Hz (3) CH_3 -16; $0,85+0,78+0,73/3s$ (je 3) CH_3 -17, -18 und -19.

$C_{18}H_{30}O_2$ Ber. C 77,65 H 10,86% Gef. C 77,92 H 11,02%

Behandlung des Oxido-alkohols XXVIII mit Blei(IV)-acetat. Man kochte 2,5 g Blei(IV)acetat, das man vorher 1 Std. im Hochvakuum getrocknet hatte, und 950 mg über Phosphor-pentoxid getrocknetes Calciumcarbonat in 90 ml abs. Benzol 15 Min. unter Rückfluss, gab dann 465 mg Oxido-alkohol XXVIII zu und kochte 17 Std. unter Rühren weiter. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde darauf filtriert und das in Äther aufgenommene Filtrat mit Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Das Rohprodukt, welches im IR.-Spektrum (CS_2) Acetatbanden von schwacher Intensität bei 1725 und 1240 cm^{-1} aufwies, wurde 1 Std. in 40 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge erhitzt. Das resultierende kristalline Gemisch chromatographierte man an der 30fachen Menge Aluminiumoxid. Die Petroläther-Fractionen ergaben 233 mg Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Hexan bei -25° bei $115-116^{\circ}$ schmolzen und anhand der Mischprobe und des IR.-Spektrums als Ketal III identifiziert werden konnten.

Behandlung des Oxido-alkohols XXXII mit Blei(IV)-acetat. 1 g Blei(IV)-acetat wurde 1 Std. im Hochvakuum getrocknet und mit 250 mg über Phosphor-pentoxid getrocknetem Calciumcarbonat in 35 ml abs. Benzol 15 Min. erhitzt. Dann wurden 300 mg Oxido-alkohol XXXII zugegeben und das Gemisch 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Man filtrierte darauf das Reaktionsgemisch und nahm das Filtrat in Äther auf. Die Äther-Lösung wurde mit wässriger Kaliumjodid- und Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Das anfallende ölige Rohprodukt (305 mg) zeigte im IR.-Spektrum starke Acetatbanden bei 1735 und 1248 cm^{-1} . Es wurde daher 1 Std. mit 20 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge in der Siedehitze hydrolysiert. So wurden 278 mg neutrales Öl erhalten, welches man an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographierte. Nebst verschiedenen öligen Fractionen, die auf Grund des Dünnschichtchromatogramms kein Ketal III enthielten und deshalb nicht näher untersucht wurden, eluierte Petroläther-Benzol-(9:1)-Gemisch 120 mg Kristalle, die nach Smp. ($89-90^{\circ}$), Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem Ausgangsalkohol XXXII identisch waren.

Hydrogenolyse von Ketal IV. 1 g Substanz wurde in 50 ml Eisessig und 0,75 ml konz. Salzsäure in Gegenwart von 750 mg Platin-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach 40 Std. waren 1,55 Äquivalente Wasserstoff absorbiert worden. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und durch Zugabe von Kaliumcarbonat neutralisiert. Nach der Aufarbeitung erhielt man ein Öl (1,12 g), das im IR.-Spektrum Banden bei 3600, 1742 und 1240 cm^{-1} zeigte. Dieses Rohprodukt wurde daher 3 Std. in 70 ml 5-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Man erhielt so 940 mg neutrales kristallines Gemisch, das an der 30fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Die Petroläther-Fractionen enthielten 112 mg unverändertes Ketal IV, während mit Äther 815 mg eines Gemisches eluiert wurde, welches durch wiederholte Chromatographie an der 50fachen Menge Aluminiumoxid in zwei kristalline Fractionen

getrennt werden konnte. Mit Benzol erhielt man insgesamt 314 mg eines Produktes, das nach der Kristallisation aus Äther-Pentan einen konstanten Smp. von 84–85° aufwies. $[\alpha]_D = +27^\circ$ ($c = 1,1$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 3610 cm^{-1} .

$C_{18}H_{34}O$ Ber. C 81,13 H 12,86% Gef. C 80,89 H 12,70%

Es liegt 13 ξ -Hydroxy-14,15-bisnor-8 ξ -labdan (Tetrahydro-alkohol XL) vor.

Mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch wurden total 490 mg Kristalle isoliert, die durch Umlösen aus Methylenchlorid-Hexan und Sublimation im Hochvakuum gereinigt wurden und konstant bei 164–165° schmolzen. $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 3570 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (30 mg in 0,5 ml $CDCl_3$; Fig. 8, Kurve 1): $\delta = 4,08/bd/J = ca. 11$ Hz (1) + 3,15/b (1) CH_2 -20; ca. 3,8/b (1) CH-13; 1,15/s (3) CH_3 -17; 1,14/d/J = 6 Hz (3) CH_3 -16; 0,90/s (6) CH_2 -18 und -19. Nach Zugabe von ca. 0,5% CF_3COOH (Fig. 8, Kurve 2): $\delta = 4,17 + 3,15/2d/J = 11$ Hz (2) CH_2 -20; ca. 3,8/b (1) CH-13.

$C_{18}H_{32}O_2$ Ber. C 77,09 H 11,50% Gef. C 76,95 H 11,55%

Es handelt sich um (13R)-8 β ,13-Oxido-20-hydroxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-alkohol XXXVII).

13-Oxo-14,15-bisnor-8 ξ -labdan (Methylketon XLI). 150 mg Tetrahydro-alkohol XL wurden in 2 ml Pyridin gelöst und mit einer Suspension von 250 mg Chrom(VI)-oxid in 4 ml Pyridin versetzt. Nachdem man das Gemisch 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt hatte, wurden 2 ml Methanol zugegeben, in Äther aufgenommen und mit verd. Natronlauge gewaschen. Das resultierende neutrale Öl wurde zur Analyse im Kragenkolben destilliert; Sdp.: 115°/0,05 Torr. $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,95$). IR.-Spektrum (CS_2): Bande bei 1718 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (47 mg in 0,5 ml CCl_4): $\delta = 2,05/s$ (3) CH_3 -16; 0,90/d/J = 6 Hz (3) CH_3 -20; 0,88 + 0,83/2s (6 + 3) CH_3 -17, -18 und -19.

$C_{18}H_{32}O_2$ Ber. C 81,75 H 12,20% Gef. C 81,62 H 12,21%

Das Semicarbazon von XLI wurde dreimal aus Äthanol-Heptan bis zum konstanten Smp. 204–205° umkristallisiert. IR.-Spektrum (Nujol): Banden bei 3470, 3120 und 1690 cm^{-1} . UV.-Spektrum (C_2H_5OH): $\lambda_{max} = 227$ m μ , $\log \epsilon = 4,07$.

$C_{19}H_{25}ON_3$ Ber. C 70,98 H 10,97% Gef. C 70,52 H 11,07%

(13R)-8 β ,13-Oxido-20-acetoxy-14,15-bisnor-labdan (Oxido-acetat XXXVIII). 90 mg Oxido-alkohol XXXVII wurden 2 Std. in 6 ml Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch bei Zimmertemperatur belassen und die Lösung darauf im Vakuum eingedampft. Das ölige Rohprodukt wurde in Petroläther-Benzol-(9:1)-Lösung durch die 30fache Menge Aluminiumoxid filtriert und das resultierende Öl (95 mg) im Sublimationsrohr bei 105°/0,02 Torr destilliert. IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1744 und 1242 cm^{-1} . NMR.-Spektrum (CCl_4): $\delta = 4,21 + 3,97/2d/J = 11$ Hz (2) CH_2 -20; ca. 3,89/b (1) CH-13; 2,02/s (3) 20-OCOCH₃; 1,14/s (3) CH_3 -17; 1,06/d/J = 6 Hz (3) CH_3 -16; 0,88/s (6) CH_2 -18 und -19.

(13R)-8 β ,13-Oxido-20-tosyloxy-14,15-bisnor-labdan (Tosylat XXXIX). 300 mg Oxido-alkohol XXXVII wurden in 3 ml Pyridin gelöst und 15 Std. mit 300 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde darauf auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert und der Extrakt mit verd. Schwefelsäure und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Man filtrierte das ölige Rohprodukt in Benzol-Lösung durch die 30fache Menge Aluminiumoxid und erhielt 447 mg eines Produktes, das nach zweimaliger Kristallisation aus Äther-Pentan konstant bei 130–131° schmolz. $[\alpha]_D = +7^\circ$ ($c = 1,2$). IR.-Spektrum (CS_2): Banden bei 1603 und 1182 cm^{-1} . UV.-Spektrum (C_2H_5OH): $\lambda_{max} = 227$ m μ , $\log \epsilon = 4,09$.

$C_{25}H_{38}O_4S$ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,13 H 8,81%

Behandlung des Tosylats XXXIX mit Lithiumaluminiumhydrid. Eine Lösung von 306 mg Tosylat XXXIX in 30 ml abs. Dioxan wurde mit 400 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Dioxan versetzt und 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Man zerstörte darauf das überschüssige Reduktionsmittel durch Zugabe von wenig Wasser unter Eiskühlung. Die Aufarbeitung lieferte 210 mg Kristalle vom Smp. 161–162°, die nach Mischprobe und IR.-Spektrum mit dem Oxido-alkohol XXXVII identisch waren.

Behandlung des Oxido-alkohols XXXVII mit Blei(IV)-acetat. 2 g Blei(IV)-acetat wurden 1 Std. im Hochvakuum getrocknet und zusammen mit 300 mg über Phosphorpentoxid getrock-

netem Calciumcarbonat in 50 ml abs. Benzol 15 Min. erhitzt. Nach der Zugabe von 500 mg Oxidoalkohol XXXVII wurde das Gemisch 24 Std. unter Rückfluss gekocht und darauf durch Celit filtriert. Das Filtrat wurde in Äther aufgenommen und die Lösung mit 5-proz. Kaliumjodid- und 10-proz. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Das resultierende Rohprodukt (510 mg) wurde an 15 g Aluminiumoxid chromatographiert. Die Petroläther-Fractionen bestanden aus 123 mg Kristallen, die nach Umlösen aus Hexan bei -25° und Sublimation im Hochvakuum bei $120-121^\circ$ schmolzen. Nach Mischprobe und IR.-Spektrum war das Präparat mit *Ketal IV* identisch.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, von Fräulein Dr. D. MEUCHE und Herrn A. WALSER aufgenommen, die IR.-Absorptionsspektren von Fräulein V. KLOPFSTEIN und den Herren R. DOHNER und F. MÜLLER. Die pK*-Messungen wurden unter der Leitung von Herrn PD Dr. W. SIMON und die Messungen der Oxydationsgeschwindigkeit mit Chrom(VI)-oxid von Herrn L. MOLDOVANYI ausgeführt. Herr H. U. MARKWALDER war für die Wiederholung zahlreicher Versuche besorgt.

SUMMARY

The degradation of manool (I) to the known intramolecular ketal III and its new stereoisomer IV is described. Structure and configuration of both stereoisomers are discussed on the basis of further chemical transformations and of the results of NMR.-spectroscopy. Both ketals possess a powerful odour of a novel amber type.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

 Errata

Helv. 44, 1360 ss. (1961), Abhandlung No. 168 von A. VAN TETS & HS. H. GÜNT-HARD, sind verschiedene Gleichungen wie folgt zu korrigieren, wobei jeweils die irrtümlichen Zahlen und Buchstaben und die dafür einzusetzenden Zeichen fett gedruckt sind.

*Falsch**Richtig*

$$k_1(L)/k_2(L') = [\sigma_1^2(\alpha)/\sigma_1^2(\alpha')] (L'/L)^2 \quad (4.1-5)$$

$$k_1(L)/k_1(L') = [\sigma_1^2(\alpha)/\sigma_1^2(\alpha')] (L'/L)^2 \quad (4.1-5)$$

$$\alpha = \sigma_1 \operatorname{tg}^{-1} \sigma_1 \approx \sigma_1^2 - 1/3 \sigma_1^4 + 0(1/5 \sigma_1^6), \quad 0 < \sigma_1 < 1 \quad (4.1-6a)$$

$$(\alpha \sigma_1^2)^{-1} = \sigma_1^{-1} \operatorname{tg} \sigma_1 \approx 1 + \frac{1}{3} \sigma_1^2 + 0\left(\frac{2}{15} \sigma_1^4\right), \quad 0 < \sigma_1 < 1 \quad (4.1-6a)$$

$$\alpha \approx \pi/2 \sigma_1^{-1} - 1/3 \sigma_1^{-2} + 0(1/5 \sigma_1^{-4}), \quad 1 < \sigma_1 < \pi/2 \quad (4.1-6b)$$

$$\alpha \sigma_1 = \operatorname{tg}(\pi/2 - \sigma_1) \approx (\pi/2 - \sigma_1) + \frac{1}{3} (\pi/2 - \sigma_1)^3 + 0\left(\frac{2}{15} (\pi/2 - \sigma_1)^5\right), \quad 0 < \pi/2 - \sigma_1 < 1 \quad (4.1-6b)$$

$$P_{r3} = D(\lambda, \infty)_n \cdot t_r [A_{1n} - e^{-k_{1n} \cdot t_r} + f(A_{1n}) g(A_{1n}) e^{-g(A_{1n}) \cdot k_{1n} \cdot t_r}] \quad (4.3-2)$$

$$P_{r3} = D(\lambda, \infty)_n \cdot t_r [A_{1n} e^{-k_{1n} \cdot t_r} + f(A_{1n}) g(A_{1n}) e^{-g(A_{1n}) \cdot k_{1n} \cdot t_r}] \quad (4.3-2)$$