

- [3] *A. Chinone, Y. Huseya & M. Ohta*, Bull. chem. Soc. (Japan) **43**, 2650 (1970).
[4] *A. V. Spasov, D. Elenkov & S. Robev*, Bulgarska Akad. Nauk., Otdel. Geol.-Geograf. Khim. Nauk., Izvest. Khim. Inst. **1**, 229 (1951) [Chem. Abstr. **47**, 2153 (1953)].
[5] *R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich & H. Knupfer*, Tetrahedron **17**, 3 (1962).
[6] *J. H. Bowie & B. Nussey*, Chem. Commun. **1970**, 1565.
[7] *C. H. Krauch, J. Kuhls & H.-J. Piek*, Tetrahedron Letters **1966**, 4043.
[8] *J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen & R. Sustmann*, Chem. Ber. **100**, 60 (1967).
[9] *R. Huisgen, H. Gotthardt & R. Grashey*, Chem. Ber. **101**, 536 (1968).
[10] *R. Huisgen, M. Seidel, J. Sauer, J. W. McFarland & G. Wallbillich*, J. org. Chemistry **24**, 892 (1959).
[11] *R. R. Fraser, Gurudata & K. E. Haque*, J. org. Chemistry **34**, 4118 (1969).
[12] *R. Huisgen*, Angew. Chem. **75**, 604 (1963).
[13] *C. Wintner*, Tetrahedron Letters **1970**, 2275.
[14] *C. S. Angadiyavar, K. B. Sukumaran & M. V. George*, Tetrahedron Letters **1971**, 633.

130. Synthese und Auftrennung von racemischen, isomeren Desoxo-demethylcassain-Derivaten

I. Mitteilung über Cassain-Analoga

von **H. Hauth** und **D. Stauffacher**¹⁾

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(26. IV. 71)

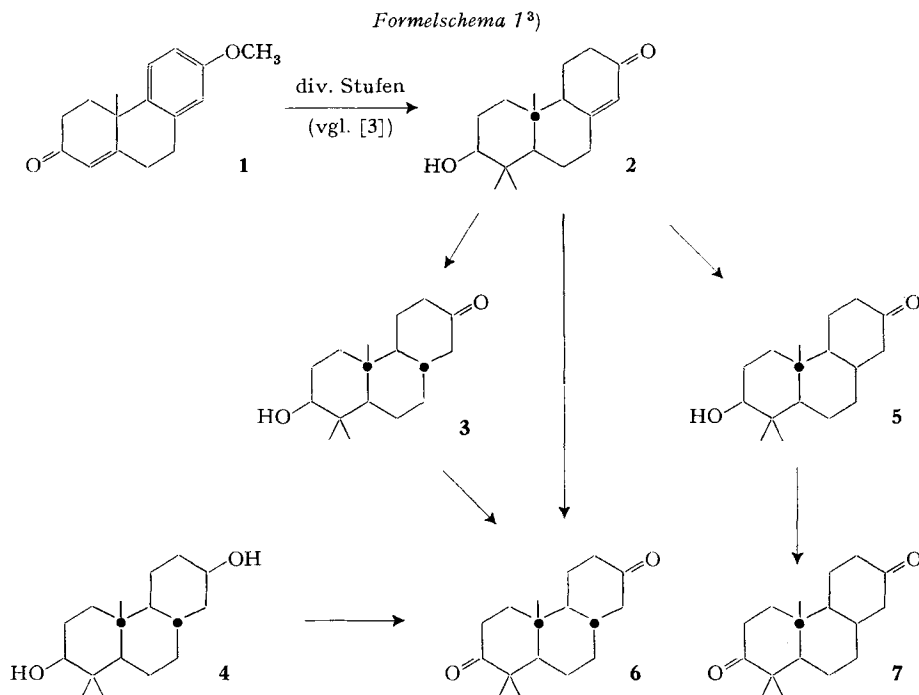
Summary. For the synthesis of analogues of *Erythrophleum* alkaloids the tricyclic ketones **3** (*trans-anti-trans*) and **5** (*trans-anti-cis*) were prepared. Reaction of **3** and **5** with triethyl phosphonoacetate led to a mixture of *cis/trans* compounds, which could be separated in a preparative scale into the uniform racemic isomers **8** and **9**, **22** and **23**, respectively. Transesterification of these compounds gave the corresponding 2-dimethylamino-ethyl esters.

Im Rahmen unserer Versuche zur Synthese pharmakologisch aktiver Verbindungen vom Typ der *Erythrophleum*-Alkaloide (Diterpen-Derivate) [1] erhielten wir Stereoisomere, deren Strukturen nicht ohne weiteres erkennbar waren. Da die Resultate von allgemeinem Interesse sind, soll im folgenden über die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen berichtet werden.

Als Ausgangsmaterial für unsere Synthesen diente in erster Linie das Phenanthron **1** [2], aus dem über verschiedenen Stufen das bekannte α,β -ungesättigte Keton **2** erhalten wurde, bei dem die Ringe A/B *trans*-verknüpft sind und die OH-Gruppe äquatorial liegt [3]. Reduktion der C,C-Doppelbindung mit Lithium in Ammoniak führte zum Keton **3**. Als Nebenprodukt wurde die Dihydroxyverbindung **4** erhalten. Die *trans-anti-trans*-Ringverknüpfung von **3** und **4** ist durch Untersuchungen von *Stork* [4] über den sterischen Verlauf derartiger Reduktionen gesichert und wird auch durch die Ergebnisse bei der Synthese verschiedener Naturstoffe bestätigt [5].

¹⁾ Jetzige Adresse: *Alusuisse-Forschungsinstitut*, Neuhausen am Rheinfall.

Die katalytische Hydrierung von **2** in saurem Milieu [6] ergab hingegen das Keton **5** mit einer *trans-anti-cis*-Ringverknüpfung²⁾. Durch Oxydation von **3** und **4** bzw. **5** wurden die entsprechenden Diketone **6** bzw. **7** erhalten (vgl. Formelschema 1)³⁾.



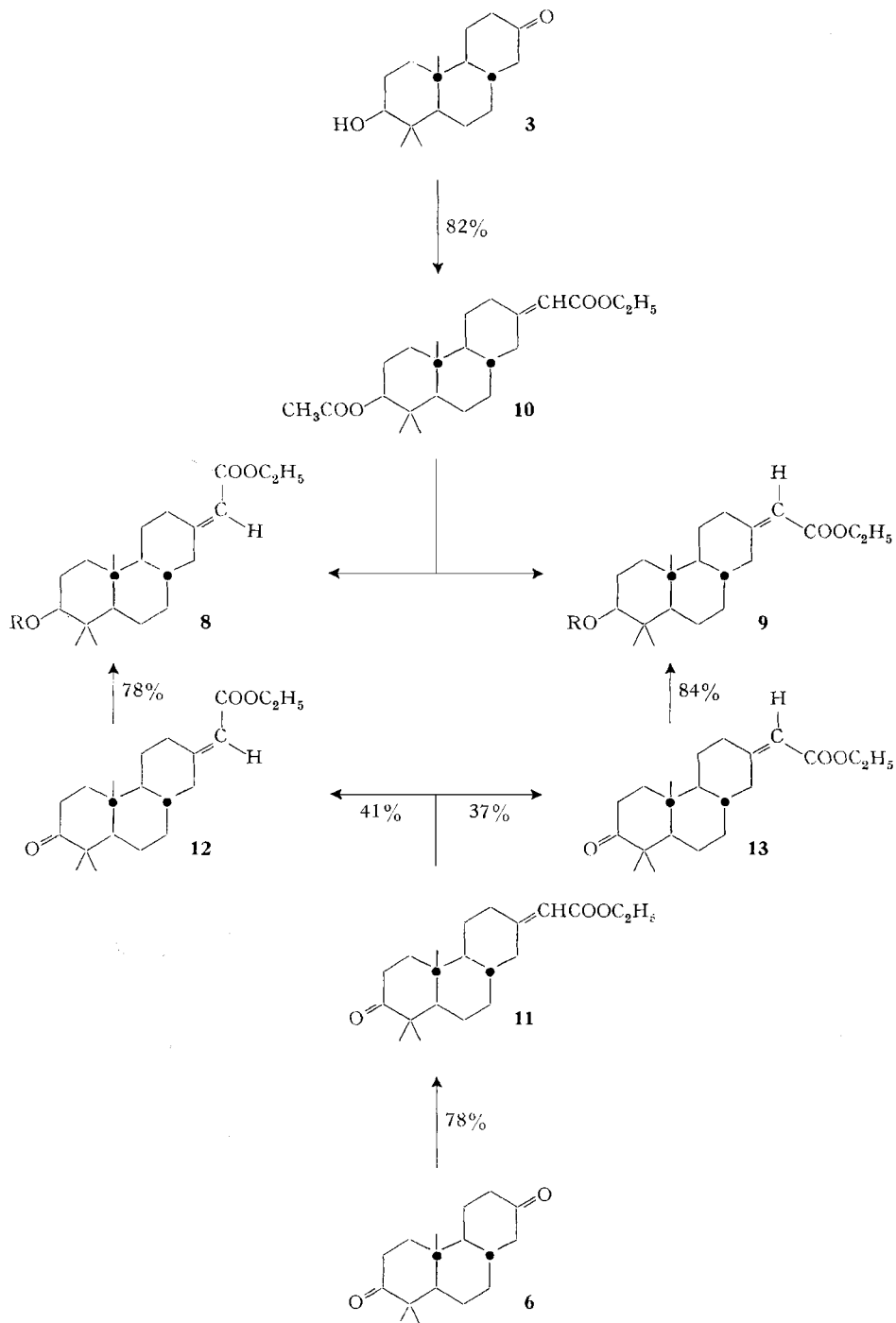
Die Einführung der für die *Erythrophleum*-Alkaloide [1] charakteristischen α,β -ungesättigten Estergruppierung durch *Reformatsky*-Reaktion führte auch unter möglichst milden Bedingungen zu Gemischen mit endo- und exocyclischer Lage der Doppelbindung. Im Gegensatz dazu ergaben Umsetzungen mit Äthoxyacetylen in Gegenwart von BF_3 [9] oder mit dem Anion des Diäthylphosphono-essigsäure-äthyl-

²⁾ Über Bestimmungen der Ringverknüpfungen tricyclischer Verbindungen mit Hilfe von NMR.-Spektren ist im Gegensatz zu denjenigen bei Dekalinen [7] und Steroiden [8] wenig bekannt. *Cis*- und *trans*-Dekaline unterscheiden sich charakteristisch im Bereich der Ringprotonen; bei unseren tricyclischen Verbindungen sind derart generelle Unterschiede nicht zu erkennen.

Wir beobachteten bei Modellverbindungen das NMR.-Signal (CDCl_3) der CH_3 -Gruppe bei der *trans-anti-trans*-Verbindung I bei 0,81 ppm, dasjenige der entsprechenden *trans-anti-cis*-Verbindung II bei 1,06 ppm³⁾. Detaillierte Untersuchungen an Perhydrophenanthren-Derivaten mit mehreren Methylgruppen stehen noch aus.



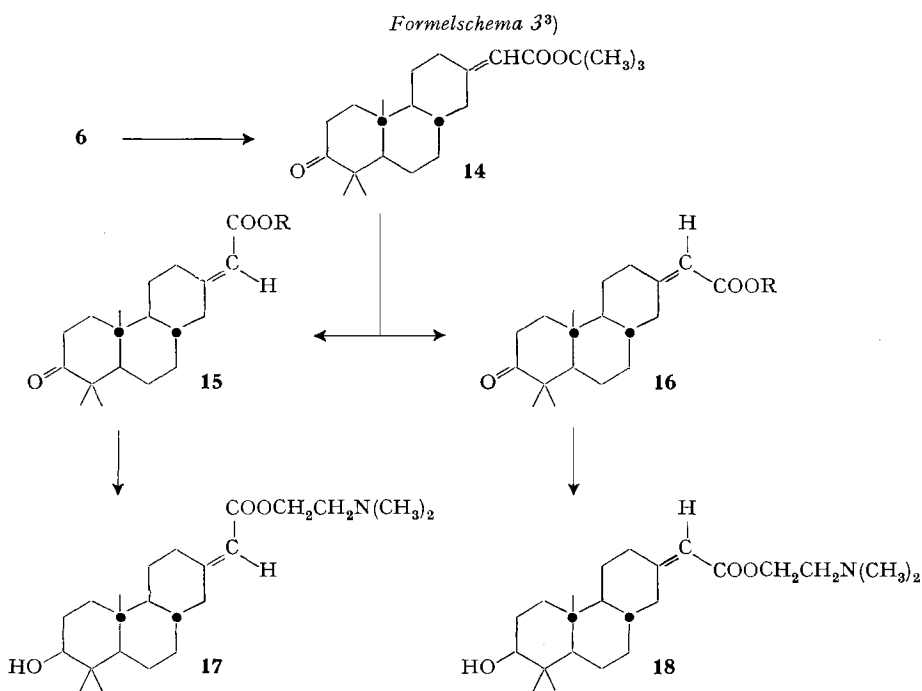
³⁾ Es wurde jeweils nur ein Antipode gezeichnet. Die Kennzeichnung der relativen Lage des Protons an C(10a) (Phenanthren-Numerierung) bzw. C(8) (Steroid-Numerierung) zur angulären (axialen) Methylgruppe (Ringverknüpfung) erfolgte durch den Punkt.

Formelschema 2³)

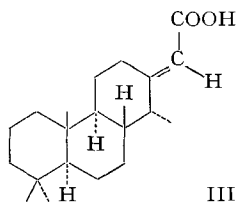
esters [10] bezüglich der Lage der Doppelbindung einheitliche Produkte. So erhielt man durch Umsetzung von **3** den gewünschten α,β -ungesättigten Ester als 1:1-Gemisch der beiden Stereoisomeren **8** und **9** (s. Formelschema 2)⁴⁾.

Das Isomerengemisch der entsprechenden Acetylverbindungen **10** liess sich chromatographisch auftrennen. Wesentlich besser konnte das Gemisch der Ketoester aufgetrennt werden, das aus dem Diketon **6** direkt durch Umsetzung mit dem Anion von Diäthylphosphono-essigsäure-äthylester erhalten wurde. Die sterisch gehinderte Ketogruppe in 2-Stellung (Phenanthrennumerierung) kam hingegen erst mit Äthoxyacetylen [9] zur Reaktion (vgl. Formelschema 2).

In allen Fällen entstanden die Isomeren im Verhältnis von ca. 1:1. Im Gegensatz zu *Kaneko & Okazaki* [14], die mit ähnlichen Verbindungen arbeiteten, konnten wir das Isomerenverhältnis durch veränderte Reaktionsbedingungen, Einsatz anderer Basen oder anderer Lösungsmittel praktisch nicht beeinflussen.

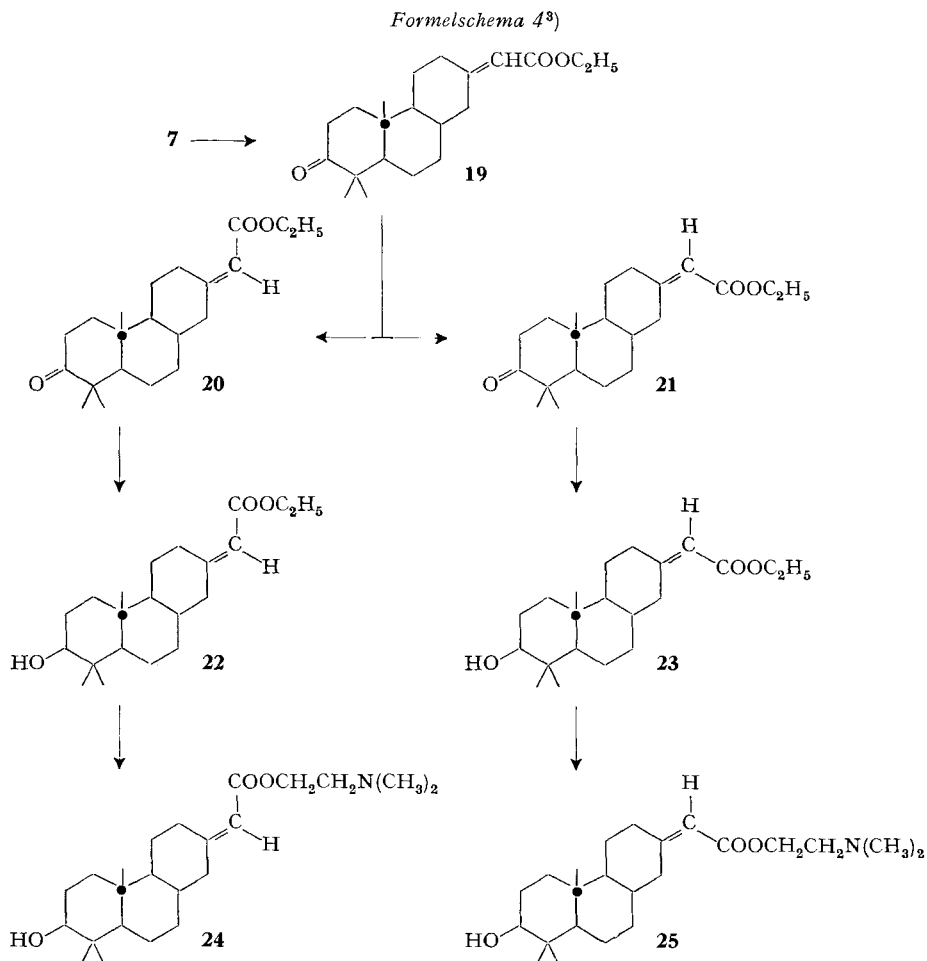


⁴⁾ Isomere dieser Art werden nach der *Cahn-Ingold-Prelog*-Regel [11] als *seqtrans* und *seqcis*, bzw. nach neueren Vorschlägen [12] als *E* und *Z* bezeichnet. In Anlehnung an die Cassensäure (III) [13] und zur Vereinfachung der Nomenklatur bezeichnen wir unsere Verbindungen als racemische Derivate der Cassen- bzw. Isocassensäure.



Die Umsetzung des Diketons **6** mit Diäthylphosphono-essigsäure-*t*-butylester [15] ergab ebenfalls nur ein 1:1-Gemisch **14** der beiden Stereoisomeren. In diesem Falle aber kristallisierte der Oxodemethylcassensäureester **15** ($R = C(CH_3)_3$) direkt aus dem Isomerengemisch. Auf diese Weise wurden für uns die Stereoisomeren **15** und **16** präparativ zugänglich. Diese Butylester besitzen darüber hinaus noch einen weiteren Vorteil. Die Überführung der Äthylester **8** und **9** in die gesuchten Dimethylamino-äthylester **17** und **18** gelang wohl durch basenkatalysierte Umesterung, wobei aber Gefahr bestand, dass die semicyclische Doppelbindung in den Ring wandert. Das gleiche Problem besteht bei der Verseifung des Äthylesters zur freien Säure. Die *t*-Butylgruppe lässt sich dagegen säurekatalytisch und schonend abspalten. Veresterung der Ketosäure über das Säurechlorid und anschließende Reduktion der Ketogruppe führt in guten Ausbeuten zu den sterisch einheitlichen Verbindungen **17** bzw. **18** vom Typ der *Erythrophleum*-Alkaloide (vgl. Formelschema 3).

Analog wurden entsprechende Verbindungen der *trans-anti-cis*-Reihe hergestellt (vgl. Formelschema 4).



Über die Konfiguration der beschriebenen Stereoisomeren und ihre Zuordnung wird in einer nachfolgenden Mitteilung berichtet.

Über die Resultate der pharmakologischen Prüfung soll an anderer Stelle zusammenfassend berichtet werden.

Experimenteller Teil

Die *Smp.* wurden z.T. im *Kofler*-Block, z.T. im *Büchi*-Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt und sind korrigiert. Für die *Elementaranalysen* wurden die Substanzen bei den angegebenen Temperaturen 1 Stunde im Hochvakuum getrocknet. – Die *UV.-Spektren* wurden in Äthanol mit einem *UV.-Spektrographen*, Modell *Beckman* DK2, aufgenommen. Die *IR.-Spektren* wurden mit einem *Perkin-Elmer-IR.-Spektrographen*, Mod. 21, aufgenommen. Soweit nichts anderes angegeben, diente Methylenechlorid als Lösungsmittel. Die *NMR.-Spektren* wurden mit einem *Varian*-Kernresonanzspektrographen A-60 aufgenommen (Lösungsmittel: CDCl_3). Die Lage der Signale ist in δ (ppm) angegeben, als Bezugssubstanz diente Tetramethylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0$). Die beigefügte Anzahl H wurde durch elektronische Integration ermittelt. Es bedeuten: *S* = Singulett, *D* = Dublett, *T* = Triplett, *Q* = Quadruplett, *M* = Multipllett, *b* = breit. – Die *Chromatogramme* wurden nach der Durchlaufmethode an Kieselgel 0,02–0,5 mm der Fa. *Merck*, Darmstadt, durchgeführt.

I. Perhydrophenanthrone. – 1. *7-Hydroxy-4b,8,8-trimethyl-2-perhydrophenanthron*-(trans-anti-trans) (**3**). 14,8 g (2,13 Mol) Lithium wurden portionenweise unter Feuchtigkeitsausschluss, Überleiten von N_2 und Rühren zu 4 l flüssigem Ammoniak gegeben. Zur dunkelblauen Lösung wurde sofort eine Lösung von 70 g (0,267 Mol) **2** in 1,6 l abs. Tetrahydrofuran zügig laufengelassen. Nach dreistündigem Rühren bei -50° wurde mit 120 g NH_4Cl versetzt und aus dem nunmehr farblosen Gemisch das Ammoniak über Nacht abdestilliert. Den Rückstand engte man im Vakuum ein und extrahierte mit Methylenechlorid erschöpfend. Waschen der organischen Phase mit 2N NaHCO_3 und Wasser, Trocknen und Einengen ergab 66,4 g braunrotes, dickflüssiges Öl, das an der 25-fachen Menge Kieselgel chromatographiert wurde. Durch Elution mit Äther-Petroläther 1:1 und anschließende Kristallisation aus Aceton-Äther wurden total 47,1 g (66,8% d.Th.) **3** vom *Smp.* 115–118° erhalten. Zur Analyse wurde erneut aus Aceton-Äther umkristallisiert und bei 60° getrocknet: farblose Nadeldrusen vom *Smp.* 117–120°. *NMR.-Spektrum*: u. a. Signale bei 0,83, 0,87, 1,02 (*S/C-CH}_3*/je 3H); ca. 3,1–3,6 (*M/CH-OH*/1H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (264,4) Ber. C 77,2 H 10,7 O 12,1% Gef. C 71,1 H 10,4 O 12,2%

Aus der Mutterlauge konnten mit Methanol-Aceton 4,2 g der *Dihydroxyverbindung* **4** kristallisiert werden. Zur Analyse wurde aus Methanol-Aceton umkristallisiert und bei 100° getrocknet: farblose feine Nadeln vom *Smp.* 199–200°. *NMR.-Spektrum*: u. a. Signale bei 0,81 (*S/C-CH}_3*/6H); 0,98 (*S/C-CH}_3*/3H); ca. 3,0–3,8 (*M/CH-OH*/2H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (266,9) Ber. C 76,6 H 11,4 O 12,0% Gef. C 76,8 H 11,3 O 12,1%

2. *2,7-Dioxo-1,1,4a-trimethyl-perhydrophenanthren*-(trans-anti-trans) (**6**). – a) *Aus Hydroxyketon* **3**. Eine Lösung von 30 g (0,114 Mol) **3** in 230 ml Eisessig wurde unter Kühlung auf 10° innerhalb 30 Min. mit 83,5 ml einer 10-proz. Lösung von CrO_3 in 90-proz. Essigsäure versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit wenig Äthanol zerstört und das Gemisch i. V. eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Äther verteilt, die ätherische Phase nacheinander mit ges. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation des Rückstandes aus Aceton-Äther ergab 25,3 g **6** vom *Smp.* 130–133°. Weitere 1,5 g **6** wurden durch Chromatographie des Mutterlaugen-Rückstands an der 50-fachen Menge Kieselgel und Elution mit Petroläther-Äther 7:3 erhalten. Totalausbeute an **6**: 26,8 g (90,1%). Zur Analyse wurde erneut aus Aceton umkristallisiert und bei 50° getrocknet: farblose Blättchen vom *Smp.* 133–134°. *UV.-Spektrum*: Maximum bei 286 nm ($\log \epsilon = 1,64$). *IR.-Spektrum*: u. a. Bande bei 1710 cm^{-1} . *NMR.-Spektrum*: u. a. Signale bei 1,03, 1,07, 1,11 (*S/C-CH}_3*/je 3H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (262,4) Ber. C 77,8 H 10,0% Gef. C 77,9 H 9,8%

b) *Aus Dihydroxyverbindung* **4**. Eine Lösung von 1,33 g (5 mMol) **4** in 15 ml Eisessig wurde unter Eiskühlung mit 7,3 ml einer 10-proz. CrO_3 -Lösung in 90-proz. Essigsäure versetzt und analog

I/2a behandelt. Die Kristallisation aus Aceton-Äther ergab 0,72 g (54,9%) farblose Kristalle vom Smp. 129–131°, die in allen Belangen mit **6** identisch waren.

c) Aus *Hydroxyketon 2*. 70 g (0,267 Mol) **2** wurden, wie unter I/1 beschrieben, mit 14,8 g (2,13 Mol) Lithium in 4 l flüssigem Ammoniak reduziert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Die erhaltenen 68,3 g dunkelbraunes Öl wurden in 550 ml Eisessig gelöst, unter Eiskühlung langsam mit 265 ml einer 10-proz. CrO_3 -Lösung in 90-proz. Essigsäure versetzt und analog I/2 a) behandelt. Die Kristallisation aus Aceton ergab direkt 42,8 g **6** vom Smp. 127–130°. Der Mutterlaugen-Rückstand wurde an der 40-fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei die Elution mit Petroläther-Äther 7:3 weitere 3,9 g **6** ergab. Totalausbeute an **6**: 46,7 g (66,7%).

3. *7-Hydroxy-4b,8,8-trimethyl-2-perhydrophenanthron-(trans-anti-cis) (5)*. 60 g (228 mMol) Keton **2** in 600 ml Äthanol und 50 ml 2N HCl wurden zu 6 g vorhydriertem Palladium (10-proz. auf Aktivkohle) gegeben und unter intensivem Rühren bei Zimmertemperatur hydriert. Die Hydrierung kam nach ca. 60 Min. zum Stillstand. Man filtrierte anschliessend sofort vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Rotationsverdampfer ab. Die Lösung des Rückstands in Methylenchlorid wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation aus Aceton ergab 33,2 g (55,1%) **5** vom Smp. 149–151°. Aus der Mutterlauge konnten durch Chromatographie an Kieselgel mit Petroläther-Äther 1:1 noch weitere 3,0 g **5** eluiert werden. Totalausbeute an **5**: 36,2 g (59,9%). Zur Analyse wurde erneut aus Aceton umkristallisiert und bei 100° getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 149–151°. UV.-Spektrum: Maximum bei 283,5 nm ($\log \epsilon = 1,36$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3700 cm^{-1} (OH), 1708 cm^{-1} (C=O). NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,83 (S/C— $\text{CH}_3/3\text{H}$); 1,01 (S/C— $\text{CH}_3/6\text{H}$); ca. 3,0–3,5 (M/CH—OH/1H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (269,9) Ber. C 77,2 H 10,7 O 12,1% Gef. C 77,2 H 10,6 O 12,0%

4. *2,7-Dioxo-1,1,4a-trimethyl-perhydrophenanthren-(trans-anti-cis) (7)*. Eine Lösung von 30 g (113 mMol) Hydroxyketon **5** in 490 ml Eisessig wurde unter Eiskühlung mit 84 ml einer 10-proz. CrO_3 -Lösung in 90-proz. Essigsäure versetzt und analog I/2a behandelt. Die Kristallisation des Rohproduktes aus Aceton/Äther ergab total 25,6 g (86,1%) **7** vom Smp. 97–100°. Zur Analyse wurde erneut aus Aceton-Äther umkristallisiert und bei 60° getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 98–100°. UV.-Spektrum: Maximum bei 286 nm ($\log \epsilon = 1,65$). IR.-Spektrum: u. a. Bande bei 1700 cm^{-1} (C=O). NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 1,08, 1,11, 1,18 (S/C— $\text{CH}_3/3\text{H}$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (262,4) Ber. C 77,8 H 10,0 O 12,2% Gef. C 77,9 H 9,8 O 12,1%

II. trans-anti-trans-Verbindungen. – 1. *Gemisch der rac.-3-Acetoxy-14-demethyl-cassensäure/isocassensäure-äthylester (10)*. Zu einer Suspension von 375 mg (15,5 mMol) NaH in 50 ml abs. Dimethylformamid tropfte man unter Feuchtigkeitsausschluss und Überleiten von N_2 bei Zimmertemperatur innerhalb 60 Min. eine Lösung von 3,5 g (15,5 mMol) Diäthylphosphono-essigsäure-äthylester in 50 ml abs. Dimethylformamid. Die schwach gelbe, klare Lösung wurde nach weiteren 30 Min. Rühren innerhalb 90 Min. bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 3,83 g (12,5 mMol) des Acetylderivates von **3** in 75 ml abs. Dimethylformamid versetzt. Nach 5-stdg. Rühren wurde das Gemisch mit Wasser versetzt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die ätherische Lösung wurde 5mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Pyridin nachacetyliert, aufgearbeitet und aus Äther-Petroläther kristallisiert: 3,84 g (81,6%) kristallines Isomerengemisch **10** vom Smp. 120–140°.

2. *Trennung des Isomerengemisches 10.* – a) *rac.-3-Acetoxy-14-demethyl-cassensäure-äthylester (8; R = CH_3CO)*. Fraktionierte Kristallisation des Rohgemisches von **10** mit Aceton-Äther ergab ein einheitliches Kristallinat. Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert und bei 80° getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 138–141°. UV.-Spektrum: Maximum bei 222,5 nm ($\log \epsilon = 4,45$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1722, 1708 und 1650 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,83, 0,87 (S/C— $\text{CH}_3/3$ bzw. 6H); 1,27 T, 4,17 Q ($-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2,05 (S/— $\text{OCOCH}_3/3\text{H}$); 3,7–4,1 (M/C(12)—H/1H); 4,3–4,7 (M/CH— $\text{OCOCH}_3/1\text{H}$); 5,57 (bS/C=C—H/1H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (376,5) Ber. C 73,4 H 9,6 O 17,0% Gef. C 73,5 H 9,8 O 16,9%

b) *rac.-3-Acetoxy-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (9; R = CH_3CO)*. Der Rückstand der Mutterlauge aus der fraktionierten Kristallisation (vgl. II/2a) wurde an der 60-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die Elution mit Benzol-Petroläther (7:3) ergab ein farbloses Öl, aus dem mit Äther-Petroläther farblose Kristalle vom Smp. 143–145° erhalten wurden. Zur Analyse

wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 75° getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 144–145°. UV.-Spektrum: Maximum bei 223,5 nm ($\log \epsilon = 4,23$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1720, 1705 und 1645 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,82, 0,87 (S/C—CH₃/3 bzw. 6H); 1,28 T, 4,17 Q (—COOCH₂CH₃); 2,05 (S/—OCOCH₃/3H); 3,6–4,0 (M/C(14)—H/1H); 4,2–4,7 (M/CH—OCOCH₃/1H); 5,60 (bS/C=C—H/1H).

C₂₃H₃₆O₄ (376,5) Ber. C 73,4 H 9,6 O 17,0% Gef. C 73,6 H 9,5 O 17,2%

3. Gemisch der rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure/isocassensäure-äthylester (**11**). Analog II/1 wurde eine Suspension von 6,9 g (0,29 Mol) NaH in 250 ml abs. Dimethylformamid zunächst mit einer Lösung von 67,3 g (0,3 Mol) Diäthylphosphono-essigsäure-äthylester in 400 ml abs. Dimethylformamid, anschliessend mit einer Lösung von 52,5 g (0,2 Mol) **6** in 400 ml abs. Dimethylformamid tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde nach 2,5 Std. Rühren bei Zimmertemperatur mit 100 ml Eiswasser versetzt und mit Äther-Petroläther (1:1) erschöpfend extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen blieben 69 g **11** als öliger Rückstand.

4. Trennung des Isomerengemisches **11**. – a) rac.-3-Oxo-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (**13**). 69,0 g **11** (vgl. II/3) wurden an 2 kg Kieselgel chromatographiert. Die Elution mit je 16 l Petroläther bzw. Petroläther-Äther (95:5) ergab geringe Mengen Verunreinigung. Mit Petroläther-Äther (9:1) wurden in den ersten 8 Fraktionen (à 2 l) kristallisierende Fraktionen eluiert, die laut DC. einheitlich waren. Diese vereinigten Fraktionen ergaben bei der Kristallisation aus Äther-Petroläther 8,11 g farblose Kristalle vom Smp. 93–97°. – Durch wiederholte Chromatographie der Mischfraktionen und Mutterlaugen konnten total 27,3 g **13** isoliert werden. Zur Analyse wurde in sehr wenig Äther aufgenommen, durch Zusatz von Petroläther kristallisiert und bei 60° getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 96–98°. UV.-Spektrum: Maximum bei 222,5 nm ($\log \epsilon = 4,22$); Schulter bei 300 nm ($\log \epsilon = 1,38$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1708, 1702 und 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,98, 1,05, 1,08 (S/C—CH₃/je 3H); 1,27 T, 4,17 Q (—COOCH₂CH₃); 3,7–4,0 (M/C(14)—H/1H); 5,62 (bS/C=C—H/1H).

C₂₁H₃₂O₃ (332,5) Ber. C 75,9 H 9,7% Gef. C 75,9 H 9,5%

b) rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure-äthylester (**12**). – Bei weiterer Elution (vgl. II/4a) mit Petroläther-Äther (9:1) enthielten die folgenden 12 2-l-Fraktionen Substanzgemische, worauf mit dem gleichen Gemisch **12** eluiert wurde. Die Kristallisation aus Äther-Petroläther ergab 4,38 g farblose Kristalle vom Smp. 80–82°. – Durch wiederholte Chromatographie der Mischfraktionen und Mutterlaugen konnten total 24,6 g **12** isoliert werden. Zur Analyse wurde erneut aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 60° getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 81–82°. UV.-Spektrum: Maximum bei 222 nm ($\log \epsilon = 4,22$); Schulter bei 300 nm ($\log \epsilon = 1,37$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1705, 1700 und 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,98, 1,05, 1,08 (S/C—CH₃/je 3H); 1,27 T, 4,17 Q (—COOCH₂CH₃); 3,7–4,1 (M/C(12)—H/1H); 5,62 (bS/C=C—H/1H).

C₂₁H₃₂O₃ (322,5) Ber. C 75,9 H 9,7% Gef. C 75,9 H 9,9%

5. rac.-3-Hydroxy-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (**9**; R = H). Zu einer Lösung von 1,66 g (5 mMol) rac.-3-Oxo-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (**13**) in 30 ml abs. Methanol wurden unter Überleiten von N₂ bei Zimmertemperatur 246 mg (6,25 mMol) NaBH₄ in 2 Portionen gegeben, wobei es zu einer Gasentwicklung und einem leichten Temperaturanstieg kam. Nach 4 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wurde mit 10 ml Eiswasser versetzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert. Waschen der organischen Phase mit 2N HCl, Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und wieder Wasser, Trocknen und Einengen ergab 1,72 g gelbliches Öl. Durch Kristallisation aus Äther-Petroläther wurden daraus 1,30 g (77,9%) farblose Kristalle vom Smp. 99–101° erhalten. Zur Analyse wurde erneut aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 75° getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 102–103°. UV.-Spektrum: Maximum bei 222,5 nm ($\log \epsilon = 4,23$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3620, 1708 und 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,80, 0,98 (S/C—CH₃/6 bzw. 3H); 1,27 T, 4,17 Q (—COOCH₂CH₃); 3,0–3,4 (M/CH—OH/1H); 3,65–3,95 (M/C(14)—H/1H); 5,62 (bS/C=C—H/1H).

C₂₁H₃₄O₃ (334,5) Ber. C 75,4 H 10,2 O 14,3% Gef. C 75,7 H 10,5 O 14,4%

6. rac.-3-Hydroxy-14-demethyl-cassensäure-äthylester (**8**; R = H). Eine Lösung von 1,66g (5 mMol) rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure-äthylester (**12**) in 30 ml abs. Methanol wurde unter Überleiten von N₂ bei Zimmertemperatur mit 246 mg (6,25 mMol) NaBH₄ in 2 Portionen versetzt und analog II/5 behandelt. Durch Kristallisation des öligen Rückstandes aus Äther-Petroläther wurden 1,40 g (83,7%) farblose Kristalle vom Smp. 114–117° erhalten. Zur Analyse wurde erneut aus

Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 60° getrocknet: farblose Prismen vom Smp. 117–118°. UV.-Spektrum: Maximum bei 222 nm ($\log \epsilon = 4,26$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3600, 1708 und 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,80, 0,98 ($S/C-CH_3/6$ bzw. 3H); 1,27 T, 4,15 Q ($-COOCH_2CH_3$); 3,0–3,5 ($M/CH-OH/1H$); 3,6–4,1 ($M/C(12)-H/1H$); 5,60 ($bS/C=C-H/1H$).

$C_{21}H_{34}O_3$ (334,5) Ber. C 75,4 H 10,2 O 14,3% Gef. C 75,4 H 10,1 O 14,4%

7. *rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure/isocassensäure-t-butylester (14)*. Zu einer Suspension von 3,0 g (125 mMol) NaH in 180 ml abs. Dimethylformamid wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und Überleiten von N_2 eine Lösung von 27,5 g (125 mMol) Diäthylphosphono-essigsäure-*t*-butylester in 180 ml abs. Dimethylformamid derart getropft, dass die Temperatur der Mischung 25° nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend das gelbe, klar gewordene Gemisch innerhalb 45 Min. bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 21,8 g (83,5 mMol) 2,7-Dioxo-1,1,4a-trimethyl-perhydrophenanthren-(*trans-anti-trans*) (**6**) in 300 ml abs. Dimethylformamid versetzt. Das dunkelgelbe Gemisch wurde nach 4,5 Std. Rühren bei Raumtemperatur mit 100 ml Eiswasser versetzt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft: 33 g gelbes Öl. Dieses Öl wurde an der 25-fachen Menge Kieselgel chromatographiert: Durch Elution mit ca. 15 l Petroläther wurden Verunreinigungen entfernt, während mit ca. 15 l Petroläther-Äther-Gemisch 9:1 28 g reines Isomerengemisch erhalten wurde.

Zur Auftrennung in die einzelnen Isomeren wurde eine klar filtrierte Petrolätherlösung des Isomerengemischs auf ca. 140 ml eingengt und nach Animpfen zur Kristallisation bei Raumtemperatur stehengelassen. Abfiltrieren und Nachwaschen mit kaltem Petroläther ergab 9,10 g *rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure-t-butylester (15; R = $-C(CH_3)_3$)* vom Smp. 126–129°. Zur Analyse wurde erneut aus Petroläther umkristallisiert und bei 75° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 128–130°. UV.-Spektrum: Maximum bei 221,5 nm ($\log \epsilon = 4,28$); Schulter bei 270 nm ($\log \epsilon = 2,40$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1700 und 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,98, 1,05, 1,08 ($S/C-CH_3/je$ 3H); 1,47 ($S/C(CH_3)_3/9H$); 3,90 ($M/C(12)-H/1H$); 5,55 ($bS/C=C-H/1H$).

$C_{23}H_{26}O_3$ (360,5) Ber. C 76,6 H 10,1 O 13,3% Gef. C 76,9 H 10,1 O 13,6%

Die erste Petroläther-Mutterlauge wurde auf ca. 100 ml eingengt, angeimpft und bei Raumtemperatur und anschliessend bei 0° stehengelassen. Abfiltrieren und Nachwaschen mit kaltem Petroläther ergab 3,86 g *rac.-3-Oxo-14-demethyl-isocassensäure-t-butylester (16; R = $-C(CH_3)_3$)* vom Smp. 104–106°. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert und 2 Std. bei 80° getrocknet: farblose Nadeln vom Smp. 105–107°. UV.-Spektrum: Maximum bei 222 nm ($\log \epsilon = 4,27$); Schulter bei 260 nm ($\log \epsilon = 2,67$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1700 und 1649 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,98, 1,05, 1,08 ($S/C-CH_3/je$ 3H); 1,48 ($S/C(CH_3)_3/9H$); 3,85 ($M/C(14)-H/1H$); 5,56 ($bS/C=C-H/1H$).

$C_{23}H_{26}O_3$ (360,5) Ber. C 76,6 H 10,1 O 13,3% Gef. C 76,6 H 10,0 O 13,6%

Durch Chromatographie der Rückstände der verbliebenen Mutterlauge an der 50-fachen Menge Kieselgel können weitere Mengen Reinsubstanz isoliert werden. Während durch die Elution mit Petroläther-Äther 95:5 geringe Mengen Verunreinigungen entfernt wurden, erhielt man mit Petroläther-Äther 9:1 zunächst reines **15** ($R = -C(CH_3)_3$) und nach wenigen Mischfraktionen weitere Mengen **16** ($R = -C(CH_3)_3$).

Totalausbeute an **15** ($R = -C(CH_3)_3$): 11,50 g (38,2%); an **16** ($R = -C(CH_3)_3$): 8,75 g (29,1%).

8. *Verseifung der t-Butylester 15, 16 (R = $-C(CH_3)_3$)*. – a) *rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure (15; R = H)*. Eine Lösung von 10 g *rac.-3-Oxo-14-demethyl-cassensäure-t-butylester (15; R = $-C(CH_3)_3$)* in 75 ml 80-proz. Trifluoressigsäure wurde bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach ca. 15 Min. wurde auf Eis gegossen, mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab aus Aceton 7,5 g (88,7%) **15** ($R = H$) in farblosen Kristallen vom Smp. 218–220°. Zur Analyse wurde aus Aceton-Äther umkristallisiert und bei 120° getrocknet: farblose, feine Nadelchen vom Smp. 219–220°. UV.-Spektrum: Maximum bei 221 nm ($\log \epsilon = 4,18$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3500, 1690, 1640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,98, 1,05, 1,08 ($S/C-CH_3/je$ 3H); 3,6–4,1 ($M/C(12)-H/1H$); 5,67 ($bS/C=C-H/1H$).

$C_{19}H_{28}O_3$ (304,4) Ber. C 75,0 H 9,3 O 15,8% Gef. C 75,3 H 9,0 O 15,5%

b) rac.-3-Oxo-14-demethyl-isocassensäure (**16**; $R = H$). Analog II/8a wurden 10 g **16** ($R = -C(CH_3)_3$) verseift und ergaben 7,3 g (86,5%) **16** ($R = H$). Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert und bei 120° getrocknet: farblose Nadeln vom Smp. 228–230°. UV.-Spektrum: Maximum bei 221 nm ($\log \epsilon = 4,18$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3500, 1690, 1640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,98, 1,05, 1,08 (S/C—CH₃/je 3H); 3,83 (M/C(14)—H/1H); 5,65 (S/C=C—H/1H).

$C_{19}H_{28}O_3$ (304,4) Ber. C 75,0 H 9,3 O 15,8% Gef. C 74,8 H 9,3 O 15,4%

9. rac.-7-Desoxo-14-demethyl-cassain (**17**). - a) rac.-3-Dehydro-7-desoxo-14-demethyl-cassain (**15**; $R = CH_2CH_2N(CH_3)_2$). Eine Suspension von 6,08 g (20 mMol) **15** ($R = H$) in 130 ml abs. Benzol wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und Überleiten von N₂ mit 3,06 ml (22 mMol) Triäthylamin versetzt. Zur nunmehr klaren Lösung wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 1,56 ml (22 mMol) Thionylchlorid in 20 ml abs. Benzol getropft, dann wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, anschliessend erneut mit einem Eisbad gekühlt und zum Gemisch eine Lösung von 4,48 g (50 mMol) 2-Dimethylamino-äthanol und 3,06 ml (22 mMol) Triäthylamin in 30 ml Benzol getropft. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Eiswasser versetzt, mit Äther verdünnt, die organische Phase dreimal mit 2N HCl extrahiert und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten salzsauren und wässrigen Phasen wurden unter Eiskühlung ammoniakalisch gestellt und mit Methylchlorid erschöpfend extrahiert, getrocknet, bei 40° Badtemperatur eingedampft und der Rückstand aus Äther-Petroläther kristallisiert: 5,60 g (74,7%); Smp. 115–117°. Zur Analyse wurde erneut aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 75° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 116–117°. UV.-Spektrum: Maximum bei 223,5 nm ($\log \epsilon = 4,27$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1700 und 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,97, 1,05, 1,08 (S/C—CH₃/je 3H); 2,03 (S/N(CH₃)₂/6H); 2,58, 4,20 (T/—COO—CH₂—CH₂—N= /je 2H); 3,90 (M/C(12)—H/1H); 5,67 (S/C=C—H/1H).

$C_{23}H_{37}NO_3$ (375,6) Ber. C 73,6 H 9,9 N 3,7% Gef. C 73,8 H 10,2 O 4,0%

Hydrogenmaleinat von **15** ($R = CH_2CH_2N(CH_3)_2$). Aus Aceton-Äther kristallisiert und bei 100° getrocknet: farblose Nadeln vom Smp. 169–170°.

$C_{27}H_{41}NO_7$ (491,6) Ber. C 66,0 H 8,4 O 22,8% Gef. C 65,8 H 8,4 O 22,8%

b) rac.-7-Desoxo-14-demethyl-cassain (**17**). Eine Lösung von 12 g (32 mMol) **15** ($R = -CH_2CH_2N(CH_3)_2$) in 100 ml Methanol wurde bei 5° mit 1,51 g (40 mMol) NaBH₄ reduziert. Nach 60 Min. wurde mit wenig Eis versetzt, schonend eingeeengt und mit Methylchlorid extrahiert. Kristallisation des Rückstandes aus Äther-Petroläther ergab 9,51 g (78,7%) **17**, Smp. 111–113°. Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert und bei 80° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 112–114°. UV.-Spektrum: Maximum bei 223 nm ($\log \epsilon = 4,34$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3620, 1710, 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,80, 0,98 (S/C—CH₃/6/3H); 2,30 (S/N(CH₃)₂/6H); 2,60, 4,20 (T/—O(CH₂)₂N= /je 2H); 3,20 (M/—CHOH/1H); 3,90 (M/C(12)—H/1H); 5,64 (S/C=C—H/1H).

$C_{23}H_{39}NO_3$ (377,6) Ber. C 73,2 H 10,4 O 12,7% Gef. C 73,1 H 10,5 O 12,5%

10. rac.-7-Desoxo-14-demethyl-isocassain (**18**). - a) rac.-3-Dehydro-7-desoxo-14-demethyl-isocassain (**16**; $R = -CH_2CH_2N(CH_3)_2$). 6,08 g (20 mMol) **16** ($R = H$) wurden analog II/9a mit Thionylchlorid und 2-Dimethylamino-äthanol umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt kristallisierte aus Äther-Petroläther: 4,41 g (58,7%), Smp. 70–73°. UV.-Spektrum: Maximum bei 223 nm ($\log \epsilon = 4,28$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1700 und 1645 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: weist im Unterschied zur Verbindung **15** ($R = -CH_2CH_2N(CH_3)_2$) das Signal für C(14)—H bei 3,85 auf.

$C_{23}H_{37}NO_3$ Ber. C 73,6 H 9,9 N 3,7 O 12,8%
(375,6) Gef. „ 73,3 „ 10,0 „ 3,9 „ 12,6%

b) rac.-7-Desoxo-14-demethyl-isocassain (**18**). Die Reduktion erfolgte analog II/9b. Ausbeute: 8,75 g (72,5%) farbloses Öl, das bisher nicht kristallisiert werden konnte. - UV.-Spektrum: Maximum bei 227 nm ($\log \epsilon = 4,26$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3610, 1707, 1648 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: unterscheidet sich vom Spektrum von **17** nur durch das Signal für C(14)—H bei 3,80.

Hydrochlorid von **18**: Aus Methanol-Aceton kristallisiert und bei 100° getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 235–238°.

$C_{23}H_{40}ClNO_3$ Ber. C 66,7 H 9,7 Cl 8,6 N 3,4 O 11,6%
(414,0) Gef. „ 66,4 „ 9,6 „ 8,7 „ 3,6 „ 11,7%

III. trans-anti-cis-Verbindungen. – 1. *Gemische der rac.-3-Oxo-8-epi-14-demethyl-cassensäure/isocassensäure-äthylester (19)*. 4,84 g (0,202 Mol) NaH in 150 ml abs. Dimethylformamid wurden nach Zugabe von 45,2 g (0,202 Mol) Diäthylphosphono-essigsäure-äthylester in 200 ml abs. Dimethylformamid analog II/1 mit einer Lösung von 36 g (0,134 Mol) **7** in 400 ml abs. Dimethylformamid zur Reaktion gebracht. Nach 2,5 Std. wurde in üblicher Weise aufgearbeitet: 45 g gelbbraunes Öl.

2. *Isomerenentrennung.* – a) *rac.-3-Oxo-8-epi-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (21)*. Die zweimalige Kristallisation des Isomergemisches **19** aus Aceton-Äther ergab 15,55 g einheitliches **21** vom Smp. 128–130°. Durch Chromatographie der Mutterlauge (s. u.) konnten noch weitere Mengen dieser Verbindung isoliert werden; Gesamtausbeute 18,9 g (42,4%) **21**. Zur Analyse wurde aus Aceton-Petroläther umkristallisiert und bei 75° getrocknet: farblose, feine Nadeln vom Smp. 128–130°. UV.-Spektrum: Maximum bei 223,5 nm ($\log \epsilon = 4,22$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1700 und 1640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 1,07, 1,16 (S/C—CH₃/6 bzw. 3H); 1,27 T, 4,15 Q (—COOCH₂CH₃); 3,1–3,7 (M/C(14)—H/1H); 5,68 (bS/C=C—H/1H).

C₂₁H₃₂O₃ (332,5) Ber. C 75,9 H 9,7 O 14,4% Gef. C 75,8 H 9,6 O 14,1%

b) *rac.-3-Oxo-8-epi-14-demethyl-cassensäure-äthylester (20)*. Die Mutterlauge (III/2a) aus der fraktionierten Kristallisation von **21** wurde an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Nach der Elution mit 50 l Petroläther-Äther (95:5) ergab die Elution mit 16 l Petroläther-Äther (90:10) einheitliches **20**, das aus Äther-Petroläther kristallisierte: Smp. 82–83°. Aus den Mutterlauen konnten neben geringen Mengen **21** weitere Mengen dieser Verbindung isoliert werden; insgesamt 17,6 g (39,5%) **20**. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 50° getrocknet: farblose Blättchen vom Smp. 82–83°. UV.-Spektrum: Maximum bei 224 nm ($\log \epsilon = 4,19$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1700 und 1640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 1,06, 1,10 (S/C—CH₃/3 bzw. 6H); 1,27 T, 4,16 Q (—COOCH₂CH₃); ca. 2,9–3,4 (M/C(12)—H/1H); 5,72 (bS/C=C—H/1H).

C₂₁H₃₂O₃ (332,5) Ber. C 75,9 H 9,7 O 14,4% Gef. C 75,1 H 9,5 O 14,2%

3. *rac.-3-Hydroxy-8-epi-14-demethyl-cassensäure-äthylester (22)*. Analog II/5 wurde eine Lösung von 1,66 g (5 mMol) **20** in 30 ml abs. Methanol mit 246 mg (6,25 mMol) NaBH₄ reduziert. Nach 3 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt wurde an der 60-fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei die Elution mit Petroläther-Äther (8:2) eine einheitliche Substanz ergab, die aus Äther-Petroläther kristallisierte: 1,38 g (82,5%) **22**, farblose Kristalle vom Smp. 87–89°. Zur Analyse wurde erneut aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 50° getrocknet: farblose Nadeln vom Smp. 89–91°. UV.-Spektrum: Maximum bei 226,5 nm ($\log \epsilon = 4,15$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3620, 1700 und 1640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,80, 0,95, 1,00 (S/C—CH₃/je 3H); 1,26 T, 4,15 Q (—COOCH₂CH₃); ca. 2,7–3,4 (M/CH—OH und C(12)—H/2H); 5,68 (bS/C=C—H/1H).

C₂₁H₃₄O₃ (334,5) Ber. C 75,4 H 10,2 O 14,3% Gef. C 75,3 H 10,2 O 14,3%

4. *rac.-3-Hydroxy-8-epi-14-demethyl-isocassensäure-äthylester (23)*. Analog III/3 wurden 1,66 g (5 mMol) **21** in 30 ml abs. Methanol mit 246 mg (6,25 mMol) NaBH₄ umgesetzt. Kristallisation des Rohproduktes aus Äther-Petroläther ergab 1,49 g (89,1%) **23** vom Smp. 90–93°. Zur Analyse wurde erneut aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 50° getrocknet: farblose Würfel vom Smp. 92–93°. UV.-Spektrum: Maximum bei 225 nm ($\log \epsilon = 4,27$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3620, 1700 und 1642 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,83, 1,00, 1,05 (S/C—CH₃/je 3H); 1,26 T, 4,15 Q (—COOCH₂CH₃); ca. 3,0–3,6 (M/CHOH und C(14)—H/2H); 5,67 (bS/C=C—H/1H).

C₂₁H₃₄O₃ (334,5) Ber. C 75,4 H 10,2 O 14,3% Gef. C 75,6 H 10,3 O 14,2%

5. *rac.-7-Desoxo-8-epi-14-demethyl-cassain (24)*. Eine Lösung von 980 mg (2,93 mMol) **22** und 80 mg (1,45 mMol) pulverisiertem KOH in 30 ml 2-Dimethylamino-äthanol wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach 15 Std. wurde im Hochvakuum schonend eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nacheinander mit Wasser, eisgekühlter 2N HCl und Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrig-salzsaurer Extrakte wurden unter Eiskühlung ammoniakalisch gestellt und mit Methylchlorid erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen blieben 855 mg (77,4%) **24** als farbloses, nicht kristallisierbares Öl, das sich in allen Kontrollen als einheitlich erwies. – UV.-Spektrum: Maximum bei 226,5 nm ($\log \epsilon = 4,20$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3610, 2770, 1705 und 1640 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a.

Signale bei 0,80, 0,95, 1,00 (*S/C*—CH₃/je 3H); 2,28 (*S/N*(CH₃)₂/6H); 2,60, 4,20 (*T*/—OCH₂CH₂N=/*je* 2H); 2,9–3,5 (*M*/CHOH, C(12)—H/2H); 5,74 (*bS/C*=C—H/1H).

Hydrochlorid von 24. Aus Methanol-Aceton kristallisiert und bei 100° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 187–190°.

$C_{23}H_{40}ClNO_3$	Ber. C 66,7	H 9,7	Cl 8,6	N 3,4	O 11,6%
(414,0)	Gef. „ 66,3	„ 10,0	„ 8,6	„ 3,5	„ 11,7%

6. rac.-7-Desoxo-8-epi-14-demethyl-isocassain (**25**). Analog III/5 wurden 1,05 g (3,14 mMol) **23** umgesetzt, die nach Aufarbeitung 940 mg (79,4%) **25** als farbloses, nicht kristallisierbares Öl ergaben. — UV.-Spektrum: Maximum bei 223 nm ($\log \epsilon = 4,10$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3610, 2780, 1710, 1642 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,83, 1,00, 1,04 (*S/C*—CH₃/je 3H); 2,28 (*S/N*(CH₃)₂/6H); 2,55, 4,20 (*T*/—OCH₂CH₂N=/*je* 2H); 3,0–3,5 (*M*/CHOH, C(14)—H/2H); 5,73 (*bS/C*=C—H/1H).

Hydrogenmaleinat von 25. Aus Methanol-Aceton kristallisiert und bei 80° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 159–162°.

$C_{27}H_{43}NO_7$	Ber. C 65,7	H 8,8	N 2,8	O 22,7%
(493,6)	Gef. „ 65,4	„ 8,4	„ 3,1	„ 22,3%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Dalma, in *Manske & Holmes*, «The Alkaloids» IV, p. 265 (1954); R. B. Morin, in *Manske & Holmes*, «The Alkaloids» X, p. 287 (1968).
- [2] F. H. Howell & D. A. H. Taylor, *J. chem. Soc.* 1958, 1248.
- [3] G. Stork, A. Meisels & J. E. Davies, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3419 (1963); R. B. Turner, O. Buchardt, E. Herzog, R. B. Morin, A. Riebel & J. M. Sanders, *ibid.* 88, 1766 (1966).
- [4] G. Stork & S. D. Darling, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 1761 (1964).
- [5] W. Nagata, T. Teresawa & T. Aoki, *Tetrahedron Letters* 1963, 865; R. E. Ireland & L. N. Mander, *ibid.* 1964, 3453; *J. org. Chemistry* 32, 689 (1967).
- [6] R. L. Augustine, *J. org. Chemistry* 23, 1853 (1958); 28, 152 (1963).
- [7] J. I. Mushey, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1146 (1961).
- [8] R. F. Zürcher, *Helv.* 44, 1380 (1961); 46, 2054 (1963).
- [9] J. F. Arens, *Adv. org. Chemistry* 2, 117 (1960).
- [10] W. S. Wadsworth jr. & W. D. Emmons, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1733 (1961).
- [11] R. S. Cahn, Sir C. Ingold & V. Prelog, *Angew. Chm.* 78, 413 (1966).
- [12] J. E. Blackwood, C. L. Gladys, K. L. Loening, A. E. Petrarca & J. E. Rush, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 509 (1968).
- [13] L. Ruzicka & G. Dalma, *Helv.* 22, 1516 (1939).
- [14] H. Kaneko & M. Okazaki, *Tetrahedron Letters* 1966, 219.
- [15] B. J. Maegerlein & F. Kagan, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 593 (1960).

131. Zur Konfiguration racemischer 14-Demethyl-cassensäure- und -isocassensäure-Derivate

2. Mitteilung über Cassain-Analoga [1]

von H. Hauth, P. Niklaus und D. Stauffacher¹⁾

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(26. IV. 71)

Summary. The structures of four synthetic isomeric analogues of cassaine were confirmed by detailed interpretation of their NMR. spectra.

Vor einiger Zeit gelang uns durch eingehende Untersuchung des NMR.-Spektrums und mit Hilfe von Vergleichssubstanzen, die noch unbekanntes sterisches Verhält-

¹⁾ Jetzige Adresse: *Alusuisse-Forschungsinstitut*, Neuhausen am Rheinfluss.