

commence à augmenter pour atteindre un maximum entre 380° et 410° et pour diminuer à nouveau aux températures plus élevées.

Pour tenter d'apprécier l'ordre de grandeur des variations d'enthalpie des échantillons à forte teneur en Au, nous avons calculé le rapport surface du pic par g d'alliage. En prenant comme référence le pic de la transformation AuCu II → D et en admettant que sa surface équivaut à 390 cal at g⁻¹ (chaleur latente donnée par Orr [5]), on voit par exemple, que la surface du pic de l'échantillon No 6 est environ 32 fois plus petite, ce qui correspond à une enthalpie de transformation d'environ 12 cal at g⁻¹.

Nous attribuons cette grande sensibilité de l'ATD. au fait que, dans notre dispositif, l'échantillon est directement en contact avec le thermocouple (*cf.* figure 1).

Nous remercions le Département de Chimie Analytique et Minérale de l'Université de Genève qui a effectué les analyses par activation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. W. Batterman, J. appl. Physics [5] 28, 556 (1957).
 [2] M. Gantois, A. Pianelli & R. Faivre, C.r. hebdom. Séances Acad. Sci. 260, 3463 (1965).
 [3] M. Hansen & K. Anderko, «Constitution of Binary Alloys», p. 198, McGraw Hill, New York 1958.
 [4] A. Pianelli & R. Faivre, C.r. hebdom. Séances Acad. Sci. 245, 1537 (1957).
 [5] R. L. Orr, J. Luciat-Labry & R. Hullgren, Acta metallurg. 8, 431 (1960).

240. Zur Konfiguration von zwei isomeren *rac.*-Cassansäure-Derivaten

3. Mitteilung über Cassain-Analoga [1]

von H. Hauth und D. Stauffacher¹⁾

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(14. VIII. 71)

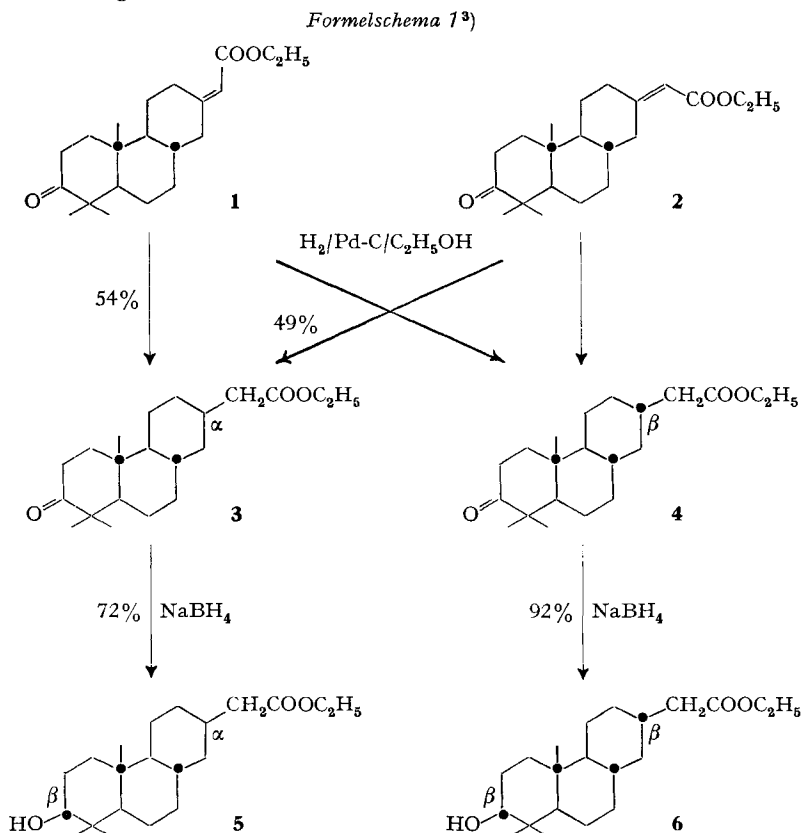
Summary. Catalytic hydrogenation of cassenic and isocassenic acid derivatives (**1** resp. **2**) led to a mixture of the two isomers **3** and **4**, which could be separated. The structures of these isomers were confirmed.

Im Rahmen unserer Versuche zur Synthese biologisch aktiver Verbindungen vom Typ der *Erythrophleum*-Alkaloide berichteten wir in vorangegangenen Mitteilungen über die Synthese einiger Grundkörper [2] und deren Konfiguration [1]. Portius & Repke [3] hatten auf Grund ihrer Untersuchungen angenommen, dass die cardiotone Wirkung der *Erythrophleum*-Alkaloide mit der α, β -ungesättigten Carbonyl-Gruppe verbunden ist. Um dies mit unseren Modellverbindungen zu überprüfen, benötigten wir Dihydro-Derivate. Als Ausgangsmaterial wählten wir dafür die beiden stereoisomeren Ketoester **1** und **2** [1] [2]. Die Hydrierung ihrer semicyclischen, konjugierten Doppelbindung mit Pd-Katalysator in Äthanol führte laut Gas-Chromatogramm zum Epimerengemisch **3/4** im Verhältnis von ca. 1:1, einem Verhältnis, das sich auch bei Zusatz von tert. Aminen (Triäthylamin, Diisopropyl-äthylamin) oder durch Hydrie-

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

nung in Triäthylamin nicht wesentlich verschob²⁾. Ein Reduktionsversuch mit Hydrazin blieb erfolglos (vgl. [4]).

Die präparative Hydrierung erfolgte mit Pd in Äthanol. Das Epimerengemisch lieferte durch fraktionierte Kristallisation zunächst in rund 50% Ausbeute gaschromatographisch reines **3**; reines **4** erhielten wir durch nachfolgende Kristallisation aus der Mutterlauge.



Weniger einfach als die Trennung war die strukturelle Zuordnung der Isomeren. Die NMR.-Spektren⁴⁾ von **3** und **4** zeigten im Bereich von 2,0–2,5 ppm Unterschiede die bei den Hydroxyverbindungen **5** und **6** noch deutlicher waren. **5** weist bei 2,15 ppm ein Dublett auf (vgl. Fig. 1), **6** bei 2,33 ppm ein Singulett (vgl. Fig. 2). Ein Wechsel der Lösungsmittel führte zu keiner Änderung der Signale, die in beiden Fällen der CH_2 -Gruppe der Seitenkette zuzuordnen sind. Die Verbindungen **3** und **4**

²⁾ Hydrierung der entsprechenden Hydroxyester mit PtO_2 in Eisessig ergab laut Gas-Chromatogramm ein Epimerenverhältnis von 6:4.

³⁾ Es wurde jeweils nur ein Antipode gezeichnet. Die Kennzeichnung der relativen Lage der Substituenten am Perhydrophenanthrengerüst (*trans-anti-trans*) zur angulären (axialen) Methylgruppe (Ringverknüpfung) erfolgt durch den Punkt.

⁴⁾ Chemische Verschiebung relativ zu internem Standard (TMS = 0). Aufnahmen bei 100 MHz in CDCl_3 .

bzw. **5** und **6** unterscheiden sich aber nur durch die axiale bzw. äquatoriale Lage der Seitenkette; dabei muss vorausgesetzt werden, dass auch Ring C des Diterpengerüsts in Sesselform vorliegt, was zumindest im Fall einer äquatorialen Seitenkette zutreffen wird. Da die CH_2 -Gruppe einer äquatorialen Seitenkette infolge der freien Drehbarkeit als Dublett erscheint, muss diese Konfiguration bei den Estern **3** bzw. **5** vorliegen. Beim Singulett von **6** kann es sich demnach nur um ein entartetes Spinsystem der sterisch gehinderten axialen Seitenkette handeln⁵⁾.

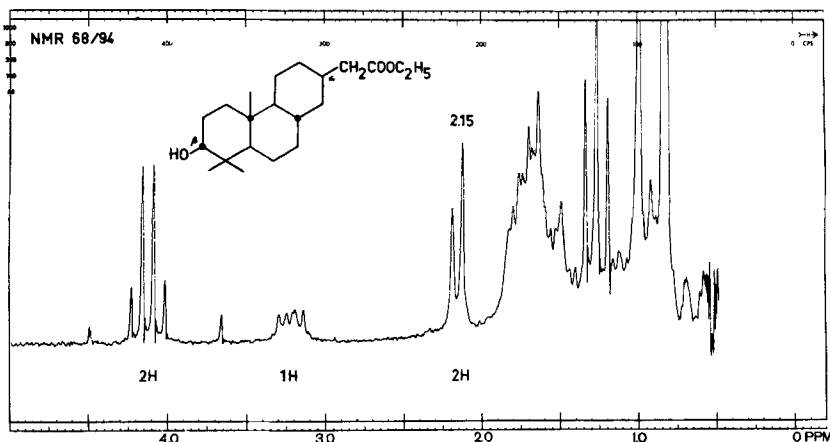


Fig. 1. *rac.*-3 β -Hydroxy-14-demethyl-13 α -cassansäure-äthylester (**5**)⁴⁾

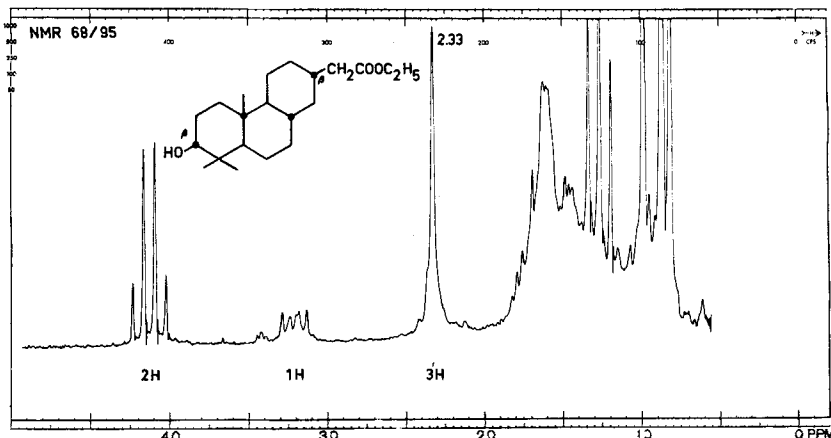
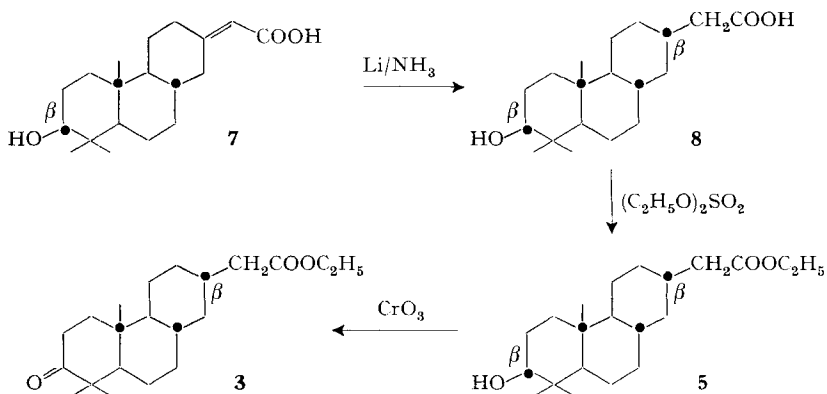


Fig. 2. *rac.*-3 β -Hydroxy-14-demethyl-13 β -cassansäure-äthylester (**6**)⁴⁾

Diese durch vereinfachte Interpretation der NMR.-Spektren getroffene Zuordnung konnte auf folgende Weise gestützt werden (vgl. Formelschema 2): Die Reduktion der α,β -ungesättigten Hydroxysäure **7** [1] mit Lithium in flüssigem Ammoniak

⁵⁾ *ABX*- oder *ABC*-Teilsystem. Das Singulett integriert für drei Protonen. Vermutlich hat nun das mit der Seitenkette koppelnde Ringproton ungefähr die gleiche chemische Verschiebung wie die CH_2 -Protonen der Seitenkette.

ergab praktisch quantitativ die gesättigte Säure **8**. Durch Veresterung mit Diäthylsulfat wurde ein einheitlicher Hydroxyester erhalten, der mit **5** identisch war und durch Oxydation in **3** übergeführt werden konnte. Da die Reduktion durch Lithium und zum thermodynamisch stabileren Produkt führt [5], muss **8**, und somit auch **5**, die äquatoriale Konfiguration der Seitenkette zukommen.

Formelschema 2³⁾

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung der Dihydrocassain-Derivate von **5** und **6** werden an anderer Stelle berichtet.

Experimentelles. – 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* DK 2, aufgenommen. Die *IR.-Spektren* wurden mit einem *Perkin-Elmer*-IR.-Spektrographen, Mod. 21, aufgenommen. Soweit nichts anderes angegeben, diente Methylenchlorid 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 Bezugs substanz 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* = Multiplett, *b* = breit. – Die *gas-chromatographische Prüfung* erfolgte an 3% SE 30, Säulenlänge 1,5 m, Temp. 240°. – Die *Chromatogramme* wurden nach der Durchlaufmethode an Kieselgel 0,2–0,5 mm der Fa. *Merck*, Darmstadt, durchgeführt. – Die bei der *Aufarbeitung* der Ansätze erhaltenen Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer unter Wasserstrahlvakuum eingengt.

1. *rac*-3-Oxo-14-demethyl-13 α -cassansäure-äthylester (**3**). – a) Aus *rac*-3-Oxo-14-demethyl-cassansäure-äthylester (**1**). Eine Lösung von 1,99 g (6 mMol) *rac*-3-Oxo-14-demethyl-cassansäure-äthylester (**1**) in 50 ml Feinsprit wurde zu 500 mg vorhydriertem 10-proz. Pd auf Aktivkohle in 15 ml Feinsprit gegeben und bei Zimmertemperatur hydriert. Die Hydrierung kam nach 30 Min. zum Stillstand. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum eingengt und der ölige Rückstand aus Petroläther sorgfältig kristallisiert: Insgesamt wurden 1,08 g (54,0%) kristallines, gas-chromatographisch einheitliches **3** vom *Smp.* 63–64° erhalten.

b) Aus *rac*-3-Oxo-14-demethyl-isocassansäure-äthylester (**2**). Analog 1a wurden 9,97 g (30 mMol) *rac*-3-Oxo-14-demethyl-isocassansäure-äthylester (**2**) mit 1 g 10-proz. Pd auf Aktivkohle in 170 ml Feinsprit hydriert. Die Hydrierung war nach 40 Min. beendet. Nach Aufarbeitung ergab sorgfältige Kristallisation aus Petroläther 4,86 g (48,5%) gas-chromatographisch einheitliches **3** vom *Smp.* 63–64°.

Zur Analyse wurde erneut aus Petroläther umkristallisiert und bei 50° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 64–65°. – UV.-Spektrum: Maximum bei 289 nm ($\log \epsilon = 1,49$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1725 und 1700 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 1,00, 1,07 ($S/C-CH_3/3$ bzw. 6 H); 1,27, 4,15 (T bzw. $Q/-COOCH_2CH_3$); 2,17 ($D, J = 6 \text{ Hz}/-CH_2-COO/2 \text{ H}$).

$C_{21}H_{34}O_3$ (334,5) Ber. C 75,4 H 10,2 O 14,3% Gef. C 75,8 H 10,0 O 14,2%

2. *rac.-3-Oxo-14-demethyl-13 β -cassansäure-äthylester* (**4**). Die vereinigten Mutterlaugenrückstände von **1** wurden in Methanol aufgenommen. Das daraus durch Abkühlen auf – 50° erhaltene Kristallit von **4** wurde in der Kälte abfiltriert und mit kaltem Methanol nachgewaschen: Smp. 34–36°. Durch Chromatographie der Mutterlaugenrückstände an der 40fachen Menge Kieselgel wurden nach Elution mit Petroläther-Äther (98:2) Fraktionen an gas-chromatographisch einheitlichem **3** bzw. **4** erhalten.

Zur Analyse wurde **4** erneut aus Methanol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Smp. 34–36°. – UV.-Spektrum: Maximum bei 282 nm ($\log \epsilon = 1,61$). IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1720 und 1695 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 1,02, 1,05 ($S/C-CH_3/3$ bzw. 6 H); 1,25, 4,15 (T bzw. $Q/-COOCH_2CH_3$); 2,33 ($S/-CH_2-COO- + C-H/3 \text{ H}$).

$C_{21}H_{34}O_3$ (334,5) Ber. C 75,4 H 10,2 O 14,3% Gef. C 75,6 H 10,2 O 13,9%

3. *rac.-3 β -Hydroxy-14-demethyl-13 α -cassansäure-äthylester* (**5**). Eine Lösung von 10,04 g (30 mMol) *rac.-3-Oxo-14-demethyl-13 α -cassansäure-äthylester* (**3**) in 200 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren portionenweise mit 1,42 g (37,5 mMol) NaBH_4 versetzt. Nach 2 Std. wurden 10 ml Eiswasser zugesetzt und das Gemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation des Rückstandes aus Hexan-Petroläther ergab 7,80 g (72,3%) **5**, Smp. 64–66°. Zur Analyse wurde erneut aus Hexan-Petroläther umkristallisiert und bei 50° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 65–66°. – IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3610 und 1725 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,80, 0,85 ($S/C-CH_3/6$ bzw. 3 H); 1,24, 4,14 (T bzw. $Q/-COOCH_2CH_3$); 2,15 ($D, J = 6 \text{ Hz}/-CH_2COO-/2 \text{ H}$); 3,22 ($M/-CH-OH/1 \text{ H}$).

$C_{21}H_{36}O_3$ (336,5) Ber. C 75,0 H 10,8 O 14,3% Gef. C 75,1 H 11,0 O 14,0%

4. *rac.-3 β -Hydroxy-14-demethyl-13 β -cassansäure-äthylester* (**6**). Eine Lösung von 0,67 g (2 mMol) *rac.-3-Oxo-14-demethyl-13 β -cassansäure-äthylester* (**4**) in 10 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur mit 95 mg (2,5 mMol) NaBH_4 versetzt. Nach 1 Std. wurde wenig Eiswasser zugegeben, das Gemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation aus Hexan-Petroläther ergab 620 mg (92,2%) **6** vom Smp. 83–86°. Zur Analyse wurde erneut aus Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 70° getrocknet: farblose Kristalle vom Smp. 84–86°. – IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 3600 und 1720 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: u. a. Signale bei 0,80, 0,85, 0,98 ($S/C-CH_3/6$ bzw. 3 H); 1,27, 4,15 (T bzw. $Q/-COOCH_2CH_3$); 2,33 ($S/-CH_2-COO + C-H/3 \text{ H}$); 3,28 ($M/CH-OH/1 \text{ H}$).

$C_{21}H_{36}O_3$ (336,5) Ber. C 75,0 H 10,8 O 14,3% Gef. C 75,1 H 11,0 O 14,7%

5. *rac.-3 β -Hydroxy- bzw. -3-Oxo-14-demethyl-13 α -cassansäure-äthylester* (**5** bzw. **3**) aus *rac.-3 β -Hydroxy-14-demethyl-isocassensäure* (**7**). – a) Eine Lösung von 613 mg (2 mMol) *rac.-3 β -Hydroxy-14-demethyl-isocassensäure* (**7**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran und 50 ml flüssigem NH_3 wurde portionenweise mit 420 mg (60 mMol) Lithium versetzt. Nach 1,5 Std. Rühren wurden vorsichtig 10 ml Äthanol zugesetzt und die Lösungsmittel abdestilliert. Der kristallisierende Rückstand (rohes **8**) wurde in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zusatz von 1,83 ml 1 N NaOH unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 0,24 ml Diäthylsulfat in 2 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1 Std. Stehen wurde noch 30 Min. unter Rückfluss erhitzt, anschliessend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in üblicher Weise mit Methylenchlorid extrahiert. Kristallisation des Rohproduktes aus Hexan-Petroläther ergab 495 mg (73,6%) Kristalle vom Smp. 64–66°, die mit **5** identisch waren.

b) Eine Lösung von 395 mg (1,2 mMol) **5** (aus **5a**) in 10 ml Aceton wurde unter Durchleiten von N_2 mit 0,49 ml *Beckman*-Mischung versetzt. Nach 30 Min. setzte man Eis zu, engte im Vakuum ein und extrahierte in üblicher Weise mit Methylenchlorid. Kristallisation des Rohproduktes aus Petroläther ergab 286 mg (72,8%) Kristalle vom Smp. 63–64°, die mit **3** identisch waren.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 2. Mitt.: *H. Hauth & D. Stauffacher*, *Helv. 54*, 1289 (1971).
 [2] *H. Hauth & D. Stauffacher*, *Helv. 54*, 1278 (1971).
 [3] *H. J. Portius & K. Repke*, *Arzneimittel-Forsch. 14*, 1073 (1964).
 [4] *A. Furst, R. C. Bevlo & S. Hooton*, *Chem. Reviews 65*, 51 (1965); *S. Hünig, H. R. Müller & W. Thier*, *Angew. Chem. 77*, 368 (1965).
 [5] *D. H. R. Barton & C. H. Robinson*, *J. chem. Soc. 1954*, 3045; *G. E. Arth, G. J. Poos, R. M. Luhes, F. M. Robinson, M. F. Johns, M. Fewer & L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc. 76*, 1715 (1954).

**241. Echanges isotopiques d'hydrogène T-H, T-D, D-H et H-D
de la diazoacétone et du diazoacétaldéhyde:
Vitesse de protonation et effets isotopiques**

Communication préliminaire¹⁾

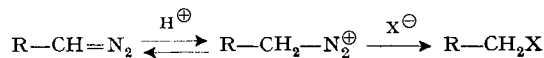
par **H. Dahn, R. Malherbe** et (partiellement) **P. Beaud**

Institut de chimie organique de l'Université de Lausanne

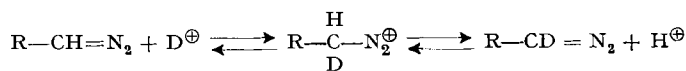
(4 X 71)

Summary. The velocities of four acid-catalysed hydrogen isotope exchange reactions between diazoacetone (**1**) and water (T → H, T → D, D → H, and H → D) and of three exchange reactions between diazoacetaldehyde (**2**) and water (T → H, T → D, and H → D) have been measured. The exchange D → H of **1** was found to be submit to general acid catalysis ($\alpha_B = 0.6$). The rates of protonation of primary and secondary diazocarbonyl compounds of similar structure were found to be quite similar, in spite of difference in mechanism (*A-2* and *A-S_E2*, respectively).

Les diazoïques aliphatiques primaires désactivés, tel le diazoacétaldéhyde [1], les diazoétones primaires [2], le diazoacétate d'éthyle [3] et 2,2,2-trifluorodiazoéthane [4] se distinguent par un mécanisme d'hydrolyse très particulier: un prééquilibre de protonation du carbone précède l'étape déterminante de substitution (normalement mécanisme *A-2*).



On sait que les réactions de protonation du carbone sont relativement lentes, à l'encontre des protonations très rapides de l'oxygène ou de l'azote caractérisant les réactions normales de prééquilibre. En effet, déjà les homologues secondaires des diazoïques susmentionnés présentent la protonation du carbone normale déterminant la vitesse de la réaction (mécanisme *A-S_E2*) [4]. Il serait donc très intéressant de comparer les étapes de protonation du carbone en prééquilibre «rapide», avec les protonations «lentes» du type *A-S_E2*. Cette comparaison s'est avérée possible [5] du fait que la vitesse de protonation du prééquilibre se retrouve dans les réactions d'échange isotopique de l'hydrogène, accessibles à la mesure par des moyens cinétiques ordinaires.



¹⁾ Un mémoire détaillé sera soumis aux *Helv.*