

## BIBLIOGRAPHY

- [1] L. Maier in „Topics in Phosphorus Chemistry“, Vol. 2, p. 50 (1965).  
 [2] Z. E. Golubski, *Wiadomosci Chem.* 20, 473 (1966).  
 [3] L. Anschütz & H. Wirth, *Naturwissenschaften* 43, 16 (1956).  
 [4] L. Maier in „Progress in Inorganic Chemistry“, Vol. 5, p. 46 (1963).  
 [5] V. P. Evdakov & E. I. Alipova, *Ž. obšč. chim.* 37, 2701 (1967).  
 [6] L. I. Mizrakh & V. P. Evdakov, *Ž. obšč. chim.* 36, 469 (1966).

## 192. Struktur von Coleon E, einem neuen diterpenoiden Methylenchinon aus der *Coleus barbatus*-Gruppe (*Labiatae*)

von P. Rüedi<sup>1)</sup> und C. H. Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, CH-8001 Zürich, Rämistrasse 76

(15. VI. 72)

*Summary.* We have isolated from the glands on the leaves of *Coleus barbatus* (Benth.) Agnew, *C. kilimandschari* (Gürcke) Agnew and a *C. species* P.R.O. Bally No. 10431, all of East African origin, a new, very labile, deeply red coloured quinone methide, Coleon E, C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Degradations and spectra (including <sup>13</sup>C-NMR.) have been interpreted in terms of the unusual irregular diterpenoid structure **1**. Its fully conjugated unsaturated system extends over 3 rings. The CH<sub>3</sub>-group at C(3) and *n*-propyl side chain at C(13) instead of the usual isopropyl group are regarded as arising by modification of an abietane precursor. *Coleon E*, after reduction and methylation, has been found to undergo a skeletal rearrangement leading to a formal interchange of the alkyl side chain with a phenolic OH-group.

**Einleitung.** – Als Coleon E bezeichnen wir ein neues diterpenoides *p*-Methylenchinon, das in bedeutender Menge in Blattdrüsen von Spezies der ostafrikanischen *Coleus barbatus*-Gruppe vorkommt. Muster dieser Arten hatten wir schon seit mehreren Jahren untersucht<sup>2)</sup>, ohne dass es uns gelungen war, die genuinen Farbstoffe kristallisiert und rein zu erhalten. Ihre ausserordentliche Empfindlichkeit erschwerte die genauere Untersuchung. Zahlreiche Reaktionen mussten deshalb an amorphem, chromatographisch soweit wie möglich gereinigtem Material ausgeführt werden. Erst vor kurzem gelang es uns, den Hauptfarbstoff (= Coleon E) zu kristallisieren. Besonders reich daran ist *C. kilimandschari* (Gürcke) Agnew<sup>3)</sup>, ein aufrechter, dicht flaumhaariger, fast baumartiger Strauch mit eiförmig bis eiförmig-elliptischen Blättern, endständigen Blütentrauben und hellviolett-blauen Blüten. Er kommt im höher gelegenen Buschland von Kenya vor. Im Gebiet der Kikuyus wird er, da rasch wachsend, zur Herstellung von Hecken benutzt.

Sehr ähnlich ist *C. barbatus* (Benth.) Agnew, ein ebenfalls aufrechter, sukkulenter, dichtwollig behaarter Strauch. Von *C. kilimandschari* unterscheidet er sich durch die

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation von P. Rüedi, Universität Zürich; in Vorbereitung.

<sup>2)</sup> Vorarbeiten haben die Herren H.-P. Küng (1959) und M. Ribi (1967) ausgeführt.

<sup>3)</sup> *Coleus kilimandschari* ist früher von *C. barbatus* nicht unterschieden worden. Dr. A. D. Q. Agnew, University College of Wales, Dept. of Botany, Aberystwyth, vereinigt neuerdings in «Revision of the Labiatae», «Flora of the Herbs of Upland Kenya», Oxford University Press, Nairobi (im Druck), zahlreiche *Coleus*-Arten mit dem Genus *Plectranthus* l'Hérit. Die oben angeführten Angaben über *C. kilimandschari* und *C. barbatus* sind seiner Flora entnommen.

weniger hervorragenden Deckblätter der Infloreszenzen und durch das Fehlen des Haarbüschels im Kelchschlund. Er kommt nur im Rift Valley und in einigen benachbarten Gebieten vor.

Eine weitere Spezies, *Coleus Bally No. 10431*, wurde von *P. R. O. Bally* in den Taita-Hills, Kenya, gesammelt. Sie steht den beiden anderen Arten sehr nahe, doch ist sie dichter pelzig behaart und besitzt paarweise abwechselnd gegenständige Blätter; der Blütenstand ist aufrechter und die Blüten haben ein reineres Blau<sup>4</sup>). Sie ist noch nicht als eigene Art definiert worden, gehört aber ohne Zweifel zur *Barbatus*-Gruppe. Diese Spezies wird seit 1955 in der Sukkulentsammlung der Stadt Zürich in Kultur gehalten.

Das für die vorliegende Arbeit verwendete Material stammte aus Nairobi und wurde uns von den Herren *Agnew, Bally & Classen* zur Verfügung gestellt, sowie aus Nachzuchten in Zürich.

Alle Arten sind durch den Besitz von roten Drüsen ausgezeichnet, welche besonders reichlich auf der Blattunterseite vorhanden sind; vgl. Abb. 1 und 2<sup>5</sup>).



Abb. 1

(400:1)



Abb. 2

(95:1)

Mikro-Stereoaufnahmen von Blattdrüsen von *Coleus sp.* *P. R. O. Bally Nr. 10431*  
(luftgetrocknet, goldbedampft)

Sie enthalten als Hauptfarbstoff Coleon E. Unterschiede bestehen anscheinend im Gehalt sowie bei den Nebenfarbstoffen.

**2. Isolierung, Eigenschaften.** - Zur Gewinnung von kristallisiertem Coleon E werden getrocknete Blätter mit Äther bei Raumtemperatur extrahiert, alle weiteren Schritte müssen rasch und ohne Erwärmen durchgeführt werden (siehe exp. Teil). Konzentrierte Lösungen von Coleon E verändern sich sehr leicht; hingegen ist Auf-

<sup>4</sup>) Brief *P. R. O. Bally* v. 8. 11. 1971; die Spezies ist bisher meist mit *C. barbatus* (*Benth. ex Gürcke*) oder *C. forskalei* verwechselt worden (Brief v. 6. 4. 1970).

<sup>5</sup>) Aufgenommen durch Herrn *H. Hegnauer* im Institut für Allgemeine Botanik, Abteilung Cytologie, der Universität Zürich; wir danken Herrn Prof. Dr. *H. R. Hohl* für die Ermöglichung dieser Aufnahmen.

Tabelle 1. UV./VIS.-Spektren von

Verbindung	$\lambda_{\max}^{\text{Äthanol}}$ (log $\epsilon_{\max}$ ) nm		
<b>5</b>	$\sim 232$ (4,08)		265 (4,64)
1,4-Dimethyl-7-isopropyl-3,5,6,8,9,10-hexa-acetoxy-phenanthren [3]	237 (4,16)		
1-Acetyl-2,5,6-trimethoxy-phenanthren [4]			268 (4,67)
2,3,6,7-Tetraacetoxy-9,10-dimethylphenanthren [5]	$\sim 237$ (3,91)	$\sim 251$ (4,66)	258 (4,81)
2,3,6,7-Tetramethoxy-9,10-diacetoxy-phenanthren [5]	$\sim 239$ (4,46)	$\sim 249$ (4,69)	257 (4,46)

$\sim$  bedeutet Inflexion

bewahren in gefrorener Benzollösung bei  $-20^\circ$  möglich. Der kristallisierte Farbstoff lässt sich ohne Zersetzung aufbewahren. Coleon E kristallisiert aus konzentrierter Lösung in Äther, Aceton/Pentan oder Aceton/Toluol beim Animpfen in schwarzroten Tafeln; Smp.  $186-187^\circ$  (Zers.). Diese Kristalle enthalten stets Kristall-Lösungsmittel; über analoge Erfahrungen mit Fuerstion (**10**), siehe [1]. Stimmende Analysenergebnisse konnten deshalb nicht erhalten werden. Osmometrische Mol.-Gew.-Bestimmungen zeigen, dass der Farbstoff in unpolaren Lösungsmitteln (z. B. Benzol) dimer, in polaren (z. B. Isopropylalkohol) hingegen monomer ist. Die erhaltenen Werte (341) stimmen mit dem massenspektrometrisch bestimmten Molekulargewicht (342) gut überein. Die entsprechende Summenformel  $C_{20}H_{22}O_5$  (342,38) konnte schliesslich durch die NMR.-Spektren und anschliessenden Umsetzungen bestätigt werden. Coleon E ist ein mässig saures Phenol: es lässt sich aus ätherischer Lösung nur teilweise mit Hydrogencarbonat ausziehen; sein  $pK_{MCS}^* = 7,00$  zeigt, dass es weniger sauer ist als ein Hydroxychinon. In wässriger Base ist es mit schmutzig-grüner Farbe (instabile Lösung!) löslich; die  $FeCl_3$ -Reaktion ist graugrün;  $Cu^{2+}$ -Salze geben eine grüne Lösung; es ist leicht reduzierbar (Dithionit,  $Zn + \text{Säure}$ ,  $H_2/Kat.$ ), die Leucoprodukte lassen sich nur noch teilweise zum Farbstoff zurückoxydieren. Aus diesen Testen sowie aus den Spektren, die eine grosse Ähnlichkeit mit denen von Fuerstion (**10**) [1] [2] aufweisen, und aus der Instabilität gegen Basen und Säuren, schlossen wir auf das Vorliegen eines Methylenchinons. Die nachstehend beschriebenen Experimente und Daten bestätigen diese Annahme *und beweisen darüber hinaus das Vorliegen der Struktur 1 für Coleon E*. Unsere Strukturargumente sind in den Abschnitten 3 bis 10 dargelegt.

**3. Phenanthrengerüst.** - Bei der Strukturermittlung von Coleon B (**11**) [2] und einiger seiner Derivate war die Überführung in kristallisierte Phenanthrenderivate durch Dienon-Phenolumlagerung besonders wertvoll. Analog an Coleon E durchgeführte Umlagerungsversuche verliefen viel komplizierter. Nur mit Acetanhydrid + eine Spur  $BF_3$ -Ätherat konnte ein Phenanthrenderivat in geringer Menge erhalten werden. Es besitzt die typische Absorptionskurve im UV. (vgl. Fig. 1 und Tab. 1). Die beiden einzigen Kernprotonen stehen ortho ( $J = 9,5$  Hz). Es liegt ein octa-substituiertes (Tetraalkyl-tetraacetoxy-)Phenanthren vor, das noch *optisch aktiv* ist, und dem wir aufgrund von Spektren und mechanistischen Überlegungen die Struktur **5** zuweisen.

*hochsubstituierten Phenanthrenen*

~280 (4,30)	~295 (3,95)	309 (3,97)	322 (3,99)	350 (3,00)	369 (2,92)
285 (4,25)		317 (4,02)	329 (4,00)	360 (2,88)	379 (2,88)
287 (4,18)		305 (4,01)	316 (4,00)	345 (3,19)	364 (3,08)
279 (4,56)	~284 (4,44)	303 (4,08)	~323 (2,87)	341 (2,84)	
	~299 (4,51)	~310 (3,97)	~322 (3,39)	338 (3,33)	355 (3,04)

4. UV./VIS.-Spektrum (siehe Fig. 2 und Tab. 2). – Die Absorptionskurve von Coleon E weist grosse Ähnlichkeit mit der von Fuerstion (**10**) [1] auf. Besonders die breite und wenig strukturierte langwellige Bande mit der hohen Extinktion  $\log \epsilon =$

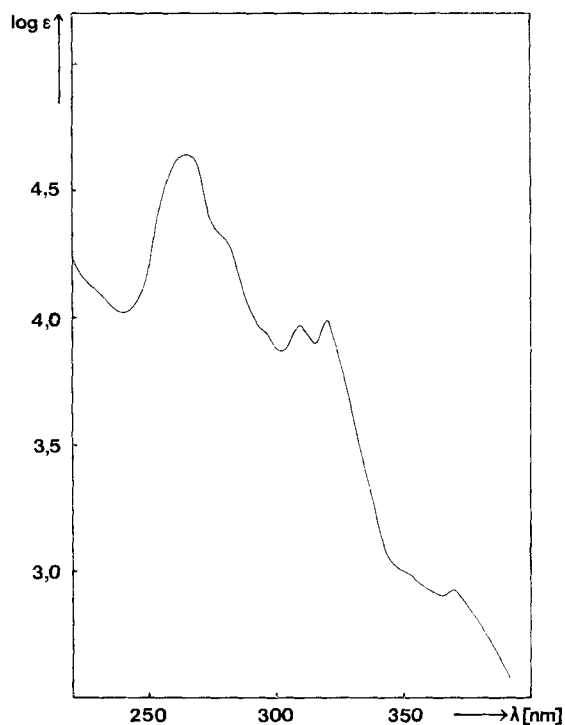
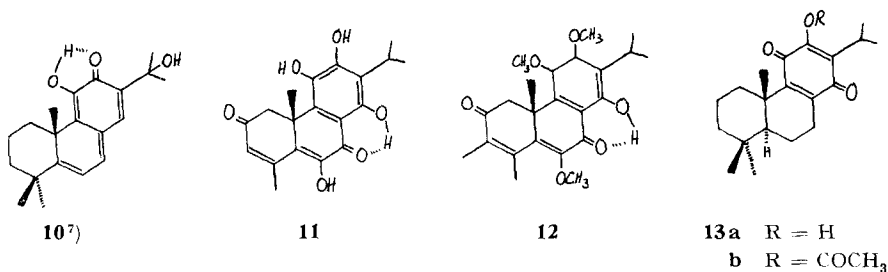
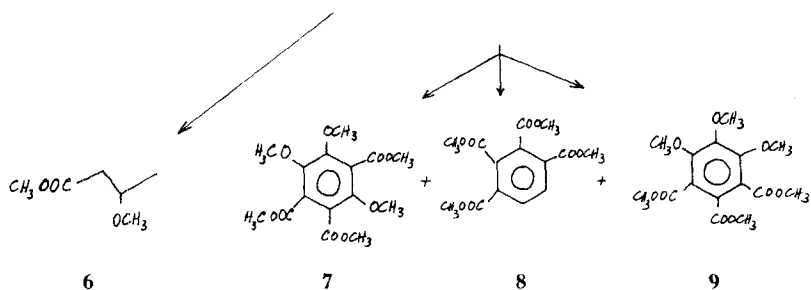
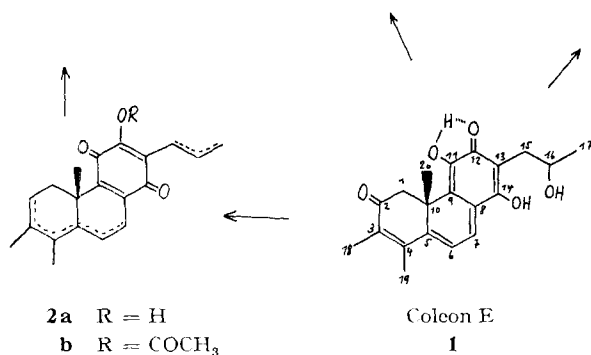
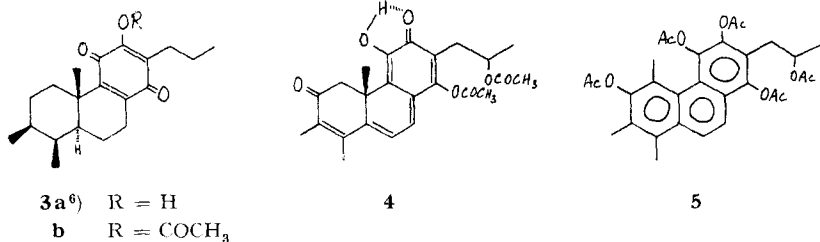


Fig. 1. UV./VIS.-Spektrum des Phenanthrenderivates **5** in Äthanol

ca. 4) ist für Methylenchinone typisch [2] [6]. Beide Verbindungen sind sehr basenlabil; bei Coleon E kann indessen kein blaues Enolat-Ion beobachtet werden; die Verbindung lagert sich zu schnell – in noch unbekannte Produkte – um. Hingegen scheint Coleon E etwas weniger säurelabil als Fuerstion zu sein, das schon mit Spuren von Säure unter Umlagerung reagiert.

## Schema



<sup>6)</sup>  $\beta$ -Konfiguration der C(3)- und C(4)-Methylgruppen sowie A/B-*trans*-Ringverknüpfung nicht bewiesen. In Analogie zu Hydrierungen an Coleon B [3] angenommen.

<sup>7)</sup> Konfiguration an C(10) noch nicht abgeklärt; wahrscheinlich ist die Methylgruppe  $\beta$ -ständig.

**5. Sauerstofffunktionen.** -- Im Phenanthrenderivat **5** sind alle O-Funktionen in Form von 4 phenolischen und einer aliphatischen Acetylgruppe festgelegt, die, wie später gezeigt wird, aus 2 Carbonyl- und 2 enolischen OH-Gruppen entstanden sind.

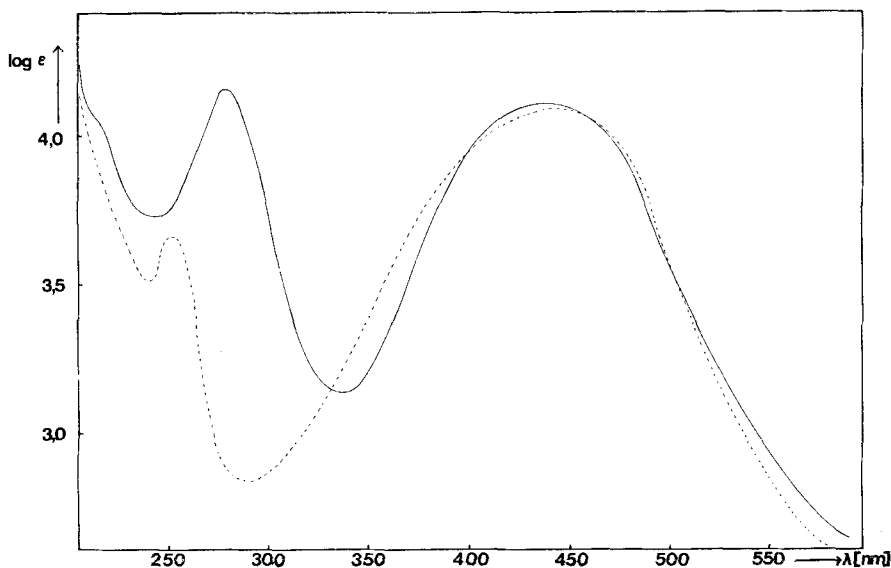


Fig. 2. UV-VIS-Spektren von Coleon E (**1**) (—) in Äther und von Fisterion (**10**) (----) in Äthanol

Tabelle 2

UV-VIS-Spektren

<b>1</b> (Äther):	$\lambda_{\max} = 217$ (4,04);	281,5 (4,15); 435-440 (4,11) nm (log ε)
<b>4</b> (Äther):	243 (3,94); ~251 (3,92); 285 (4,09); 430 (4,03); ~480 (3,99)	
<b>10</b> (Äthanol):	252 (3,64);	445 (4,09)

IR-Banden

<b>1</b> (KBr):	ca. 3460, 2965,	1652, ~1642, 1577, 1554 $\text{cm}^{-1}$
<b>4</b> ( $\text{CHCl}_3$ ):	ca. 3500, 2970, 1776, 1723, 1655,	1602, 1580
<b>10</b> ( $\text{CCl}_4$ ):	3472, 3300,	1590, 1510

Nur die chirale, sekundäre Hydroxylgruppe hat unverändert die Dienon-Phenol-Umlagerung überstanden. Im Nah-IR-Spektrum von Coleon E ist eine «freie» und verdünnungsabhängige OH-Bande bei  $2,76 \mu$  ( $3618 \text{ cm}^{-1}$ ) zu erkennen. Sie dürfte entweder von der Hydroxylgruppe in der Seitenkette oder von der enolischen OH an C(14) herrühren<sup>8)</sup>. Andere Banden bei  $3,01 \mu$  ( $3322 \text{ cm}^{-1}$ ) und  $3,13 \mu$  ( $3195 \text{ cm}^{-1}$ ) stammen von der chelierten OH-Gruppe an C(11) sowie eventuell von weiteren Chelaten (OH an C(16)). Acetylierungsversuche an Coleon E (Acetanhydrid + Na-Acetat bei Raumtemperatur) haben gezeigt, dass zuerst in rascher Reaktion ein weinrotes

<sup>8)</sup> Hydrochinon zeigt unter denselben Aufnahmebedingungen auch eine verdünnungsabhängige OH-Bande bei  $2,76 \mu$ .

O-Diacetat gebildet wird, welches sich dann langsam in ein orangegefärbtes Acetat<sup>9)</sup> umwandelt, das bei längerer Reaktionsdauer seinerseits in farblose Verbindungen übergeht. Es gelang, das weinrote O-Diacetat weitgehend zu reinigen und durch Spektren zu charakterisieren; vgl. Tab. 2.

Die sehr langwellige Carbonylbande des *p*-Methylenchinons im Fuestion (**10**) bei  $1590\text{ cm}^{-1}$  erscheint im Coleon E noch etwas längerwellig verschoben ( $1577$ ). Im Acetat **4** liegt sie bei  $1602\text{ cm}^{-1}$ . Das IR.-Spektrum zeigt ferner, dass Coleon E noch eine weitere, konjugierte Carbonylgruppe haben muss, die im Fuestion (**10**) nicht enthalten ist; ihre Absorption im IR. bei  $1652\text{ cm}^{-1}$  entspricht der Bande bei  $1661\text{ cm}^{-1}$  in Coleon B (**11**), (C(2)-Carbonyl).

Man wird die sehr langwellige Carbonylbande von Coleon E bei  $1577\text{ cm}^{-1}$  auf das ausgedehnte konjugierte System und auf die intramolekularen Wasserstoffbrücken mit der OH an C(11) und eventuell an C(16) zurückführen. Zur Erklärung der kräftigen bathochromen Verschiebung der Hauptbande im Diacetat von  $437$  auf  $430/480\text{ nm}$  wird der Einfluss der C(14)-OH auf die Carbonylgruppe an C(12) verantwortlich gemacht (s. Abschnitt 9).

**6.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Coleon E (Fig. 3).** – Coleon E besitzt 4 Methylgruppen, von denen nur das Signal bei  $1,31\text{ ppm}$  (C(17)- $\text{CH}_3$ ) aufgespalten ist ( $J = 6,5\text{ Hz}$ ). Die chemische Verschiebung der tertiären Methylgruppe an C(10) ( $1,44\text{ ppm}$ ) stimmt gut mit der des entsprechenden Signals der C(10)- $\text{CH}_3$  im Fuestion überein ( $1,53\text{ ppm}$ ). Weitere aliphatische Methylgruppen fehlen. Dagegen sind 2 Methyl-

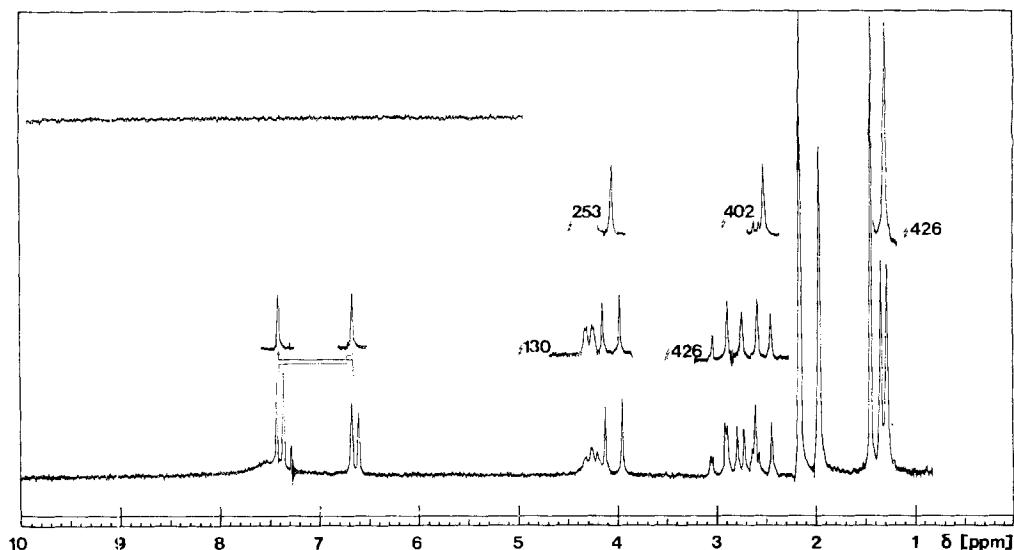


Fig. 3.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und Entkopplungsexperimente von Coleon E (**1**) in  $\text{CDCl}_3$

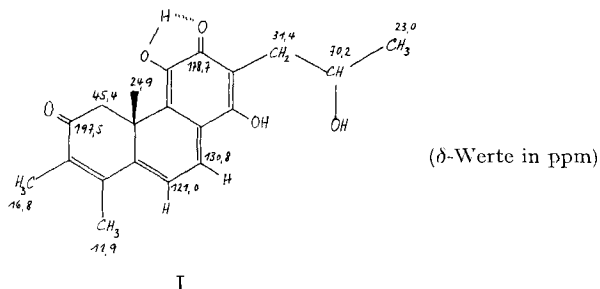
<sup>9)</sup> Laut NMR. ein Gemisch mit C(2)-Enolacetat (neues Vinylproton bei  $6,95$ , neue Acetylgruppe,  $2,40$ ; Verschwinden des ursprünglichen AB-Systems an C(2)) und C(11)-O-Acetat (Verschiebung der C(12)-Carbonylgruppe nach  $1620\text{ cm}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{max}} 440\text{ nm}$ ). Das «farblose» Acetat ist ebenfalls ein Gemisch, z. T. mit einer aromatischen Verbindung. Wegen Instabilität konnte keines dieser Acetate rein isoliert werden.

gruppen an  $sp^2$ -C-Atomen mit Signalen bei 1,96 und 2,15 ppm zu erkennen. Wir interpretieren sie als C(3)- und C(4)-Methyle, da die chemischen Verschiebungen denen der aus Dihydro-coleon B partialsynthetisch erhaltenen Verbindung **12** ähnlich sind (1,96 und 2,33 ppm). Allerdings ist im Spektrum von Coleon E die an **12** beobachtete doppelte homoallylische Kopplung nicht festzustellen.

Andere Signale von Bedeutung sind: – das AB-System einer anisotropen Methylen-Gruppe (C(1)) mit  $J_{gem} = 17$  Hz und  $\Delta\delta = 1,69$  ppm; ähnliche Werte haben wir schon in der Coleon B-Reihe festgestellt [3]; – das AB-System der Vinylprotonen an C(6) und C(7) bei 6,65 und 7,39 ppm mit  $J = 7,5$  Hz; die entsprechenden Signale im Fuestion liegen bei 6,31 und 6,71 ppm [2], bzw. im Pristimerin bei 6,33 und 7,03 [2]. Da keine Fernkopplung festgestellt werden konnte (vgl. Pristimerin [2]), ist eine Zuordnung auf Grund der Tatsache, dass im O-Diacetat ein Vinylproton um 0,5 ppm nach höherem Feld verschoben worden ist, zu treffen: Das nahegelegene C(7)-Proton ist vermutlich durch die O-COCH<sub>3</sub>-Gruppe abgeschirmt. Die reduzierten Kopplungskonstanten, die beim Einstrahlen bei 4,00 ppm im «Off-Resonance»<sup>13</sup>C-Spektrum von Coleon E beobachtet werden (siehe Abschnitt 7) betragen demzufolge für C(6)  $J_{red} = 25$  und für C(7)  $J_{red} = 35$  Hz.

**7. <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum von Coleon E.** – Das <sup>1</sup>H-Breitband-entkoppelte <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum von Coleon E bestätigt das Vorliegen von 20 C-Atomen (Fig. 4), und zwar von 8  $sp^3$ -C-Atomen, 10  $sp^2$ -, vinyllischen C-Atomen und 2  $sp^2$ -Carbonyl-C-Atomen. Mittels der «Off-Resonance»-Entkopplung (Frequenz 400 Hz) und der Theorie der reduzierten Kopplungskonstanten ( $J_{red}$ ) liessen sich alle <sup>1</sup>H-gekoppelten C-Atome zuordnen (Fig. 4 und Formel I).

Einige Singulette wurden unter Benutzung von Tabellen [7] zugeordnet. Das Resultat ist in Formel I zusammengefasst:



**8. Die 2-Hydroxy-*n*-propyl-Seitenkette an C(13).** – Von grosser struktureller Bedeutung ist das komplizierte Signal der Seitenkette im <sup>1</sup>H-NMR. von Coleon E (vgl. Fig. 3). Durch Entkopplungsexperimente an **1** und dem Diacetat **4** ergibt sich, dass Coleon E keinen Isopropyl- sondern einen 2-Hydroxy-*n*-propyl-Rest an C(13) besitzt. Die Methylenprotonen an C(15) sind nämlich Teil eines ABMY<sub>3</sub>-Systems mit Signalen bei 2,66, 2,96 und 4,26 ppm und  $J_{AB} = 14$ ,  $J_{MY} = 6,5$  Hz. Nach Einstrahlen bei 1,31 ppm (Y<sub>3</sub>-Teil), kann ein sauberes ABX-System erkannt werden ( $|J_{AX} + J_{BX}| = ca. 10$  Hz). Das Methinproton an C(16) bei 4,26 ppm wird bei der Acetylierung um 0,8 ppm nach tieferem Feld verschoben. Im Acetat **4** ist das ursprüngliche ABMY<sub>3</sub>-System zu einem AA'MY<sub>3</sub>-System vereinfacht. Der M-Teil erscheint nun als sauberes



Sextett und kann durch Einstrahlen in das Signal der C(17)-Methylgruppe als Triplet beobachtet werden. Umgekehrt gibt der AA'-Teil beim Einstrahlen bei  $H_M$  ein Singulett.

Da *n*-Propyl-Seitenketten in Diterpenen bisher noch nie aufgefunden worden sind, haben wir den spektroskopischen Nachweis durch einen chemischen Abbau erhärtet: Permethylierung von Coleon E ( $Ag_2O/CH_3J$ ) und anschließende Ozonolyse

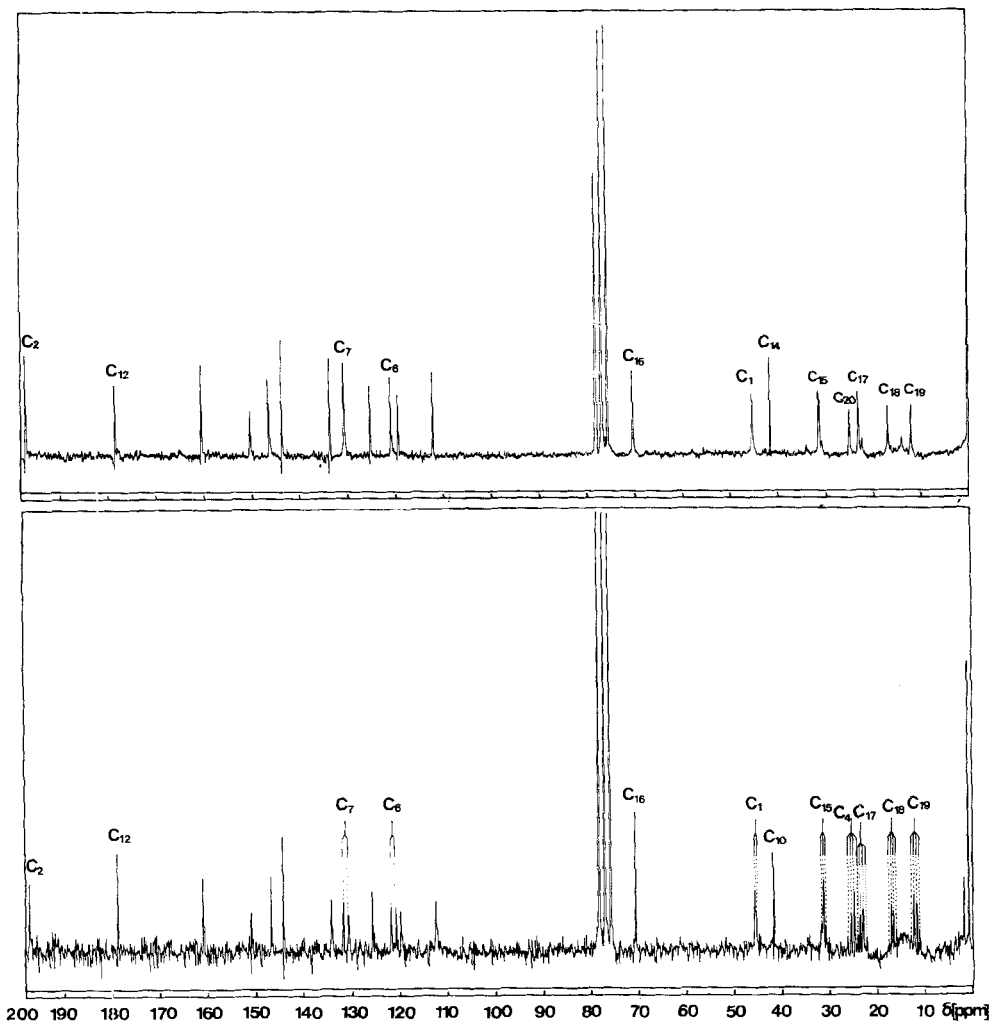


Fig. 4.  $^{13}C$ -NMR.-Spektren von Coleon E (1) in  $CDCl_3$

oben: Breitband entkoppelt; unten: «Off-Resonance» entkoppelt  
(«Off-Resonance»-Frequenz = 400 Hz)

des öligen Methylierungsgemisches mit oxydativer Aufarbeitung und Veresterung der sauren Anteile gab den gas-chromatographisch einwandfrei nachweisbaren  $\beta$ -Methoxybuttersäuremethylester (6). Die Trennung vom zugesetzten isomeren  $\beta$ -Methoxy-

isobuttersäuremethylester war an einer SF-96-Kapillarkolonne (60 m,  $\varnothing$  0,32 m/m) gut möglich (vgl. Fig. 8 im exp. Teil). Die Chiralität der erhaltenen  $\beta$ -Methoxybuttersäure wird noch bestimmt.

**9. Stellung der 2-Hydroxy-*n*-propyl-(1)-Seitenkette am Kern.** – Wenn Ring C von Coleon E aromatisiert werden kann, so müsste er nach Methylierung des Polyphenoles und anschliessendem energischen Permanganatabbau und Veresterung entweder den Trimethoxy-trimellith-säureester (7) oder den Trimethoxy-hemimellith-säureester (9) liefern, je nachdem, ob die Seitenkette die Stellung 13 oder 14 einnimmt. Da schon die milde katalytische Hydrierung von Coleon E kompliziert verläuft und z.T. durch Reoxydation bei der Aufarbeitung zahlreiche Produkte liefert, haben wir versucht, das als Zwischenprodukt erwartete, sehr empfindliche Brenzcatechinderivat sofort zu methylieren oder acetylieren (Dimethylsulfat, Dithionit, 10% NaOH oder Pd/BaSO<sub>4</sub>, Acetanhydrid und anschliessend Ummethylierung mit Dimethylsulfat-NaOH). Das so erhaltene rohe Gemisch der Methyläther wurde dann ohne Reinigung mit KMnO<sub>4</sub> – 0,05 N KOH abgebaut und die Säurefraktion mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> in die Methyl ester übergeführt. Die Trennung der authentischen Ester 7 und 9 (s. exp. Teil) gelang an einer PMPE + PZ 101-Kapillarsäule (18 m,  $\varnothing$  = 0,33 m/m) bei 182°. Das Gemisch der Abbauester wies trotz Vorreinigung durch Destillation ca. 15 Komponenten auf. Hauptprodukte waren Mellophansäuremethylester (8), sowie beide Ester 7 und 9. Der Nachweis erfolgte durch kombinierte Gas-Chromatographie-Massenspektroskopie<sup>10)</sup>, sowie durch Mischchromatogramme (vgl. Fig. 9 exp. Teil). Mellophansäure, die auch beim Abbau von Fuerstion (10) entsteht [8], dürfte aus Ring B von Coleon E stammen, die Säuren 7 und 9 hingegen aus Ring C. Eine 5-Methoxy-1,2,3,4-benzotetracarbonsäure (aus Ring A) kommt in den Abbauestern nicht vor (fehlender M<sup>+</sup>-Pik bei *m/e* 340). Das gleichzeitige Auftreten von 7 und 9 macht den Abbau für die Bestimmung der Lage der Seitenkette wertlos. Das Resultat blieb in mehrmals wiederholten Versuchen unter Verwendung von öligem bzw. umkristallisiertem Coleon E dasselbe. Da die Ausgangsmaterialien nach NMR. rein sind und scharfe Signale ohne jegliches Anzeichen einer Aufspaltung besitzen, kommt das Vorliegen eines Isomeren Gemisches nicht in Betracht. Vielmehr muss angenommen werden, dass während der Methylierung eine basenkatalysierte *Umlagerung am Polyphenol* eingetreten ist. Dafür kommen mehrere Mechanismen in Frage, welche zu einer Vertauschung von C(13) und C(14) führen. Um eine *Hooker*-Oxydation [9] dürfte es sich wahrscheinlich nicht handeln, da sie C(12) und C(13) vertauschen müsste. Gesicherte Schlüsse können aus diesem unerwarteten Ergebnis nicht gezogen werden.

Durch *Clemmensen*-Reduktion von Coleon E (Abschnitt 10) wurden die substituierten *p*-Benzochinoderivate 2a und 3a hergestellt und mit Royleanon (13a) [10] korreliert. Damit ist bewiesen, dass die Seitenkette an C(13) steht. In dieselbe Richtung deuten auch weitere Argumente: nämlich die Verschiebung des Protons an C(7) im O-Diacetat 4 nach *höherem* Feld, was wir, wie bereits erwähnt wurde, auf die abschirmende Wirkung der O-Acetylgruppe an C(14) zurückführen und ferner die ausgeprägte bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande im UV./VIS.-Spektrum. Sie scheint uns mit einer  $\beta$ -ständigen OH-Gruppe (vinyloge Säure) eher

<sup>10)</sup> Wir danken Herrn Prof. K. Grob für die Durchführung dieses Experimentes.

verständlich als mit einer  $\alpha$ -ständigen. Es ist in einigen wenigen Fällen nachgewiesen, worden, dass die Acetylierung einer  $\beta$ -ständigen Hydroxylgruppe an einem Methylenchinon zu einer bathochromen Verschiebung führt, vgl. Atrovetin und verwandte Verbindungen [11].

**10. Absolute Konfiguration an C(10).** – Die bereits unter 9. erwähnte *Clemmensen*-Reduktion gab in der zweiphasigen Ausführung (Toluol-HCl aq.) wie schon beim Fuerstion [2] auch bei Coleon E ein strukturell wertvolles Resultat. Die ursprünglich tiefrote Toluollösung entfärbte sich durch Reduktion sehr rasch. Verhältnismässig einheitliche Produkte entstanden jedoch erst nach längerem Rückflusskochen (12–15 Std.). Bei der Aufarbeitung färbte sich die Toluolschicht rasch wieder rotbraun. Chromatographie der Produkte an  $\text{SiO}_2$  gab eine rasch wandernde, intensiv gelbe Zone, aus welcher das im Hochvakuum destillierbare (Kugelrohr, 110–130°, 0,0001 Torr) Chinon **2a** erhalten werden konnte.

Die Eigenschaften –  $\text{FeCl}_3$  rotbraun; violettes Alkalisalz mit  $\lambda_{\text{max}}$  520 nm; reversible Reduktion;  $\lambda_{\text{max}}$  Äther: 273 (log  $\epsilon$  4,18),  $\sim$  280 (4,17), 397–405 (2,78);  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1639, 1600 (stark) – zeigen, dass ein alkyliertes, ungesättigtes Hydroxy-*p*-benzochinon vorliegt [12]. Die Ähnlichkeit mit Royleanon (**13a**) ist unverkennbar; (siehe Tab. 3 und 4). Laut NMR. ist es ein Gemisch mit Doppelbindungen in Ringen A und B, sowie in der Seitenkette; laut MS. eine Mischung von  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$  und  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ . Nach katalytischer Reduktion (Pd/C-Eisessig) oxydierte sich das erhaltene Hydrochinon schon während der Aufarbeitung wieder auf. Das Chinon **3a** war nun einheitlich: MS.  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$  ( $M^+ = 316$ ). Es ist ein Isomeres von Royleanon (**13a**)<sup>11)</sup> und entspricht ihm in seinen UV./VIS.- und IR.-Spektren weitgehend; (siehe Fig. 5 und Tab. 3 und 4). Auch das O-Acetat **3b** zeigt Elektronenspektren und Infrarotspektren im Carbonylbereich, die mit denen des 12-O-Acetoxy-royleanons (**13b**) weitgehend übereinstimmen (siehe Fig. 5 und Tab. 3 und 4). Es liegt demnach ein *p*-Benzochinonderivat vor, was die Lage der Seitenkette definitiv beweist. Schliesslich sind die CD.-Kurven von **2a** und **3a** (siehe Fig. 6) der von Royleanon so ähnlich, dass auf identische Konfiguration an C(10) geschlossen werden kann. Für Royleanon ist die  $\beta$ -Konfiguration durch Verknüpfung mit Ferruginol bewiesen worden [10].

Die Chiralität des Zentrums an C(16) von Coleon E steht noch nicht fest. Wir denken, darauf in einer späteren Arbeit zurückzukommen.

Tabelle 3. UV.-VIS.-Spektren von *p*-Benzochinonen  $\lambda_{\text{max}}$  (in Äther)

<b>2a:</b>	273 (4,175); $\sim$ 280 (4,166); 397–405 (2,78) nm (log $\epsilon$ )
<b>3a:</b>	272 (4,133); $\sim$ 279 (4,118); 397–412 (2,723)
<b>13a:</b>	277 (4,20); $\sim$ 283 (4,18); 403 (2,71)
<b>3b:</b>	260 (4,12); $\sim$ 267 (4,08); 327 (2,501); 390–450 (1,75)
<b>13b:</b>	260; 267; 327; 390–470

Tabelle 4. IR.-Spektren von *p*-Benzochinonen in der Carbonylregion (in  $\text{CHCl}_3$ )

<b>2a:</b>	1686, 1657, 1640, 16,05 $\text{cm}^{-1}$
<b>3a:</b>	1682, 1656, 1636, 1607
<b>13a:</b>	1674, 1650, 1640, 1630, 1602
<b>3b:</b>	1770, 1725, 1660, 1655, 1650, 1605
<b>13b:</b>	1770, 1725, 1660, 1655, 1649, 1607

<sup>11)</sup> Isoliert aus einer botanisch nicht näher identifizierten *Plectranthus*-Art; vgl. Fussnote 20 in [3].

**11. Bemerkungen zur Struktur von Coleon E.** - Coleon E ist nicht nach der Isoprenregel aufgebaut. Es stellt einen neuen Strukturtypus unter den Diterpenen dar. Wir nehmen jedoch an, dass es auch, wie alle bisher von uns aus Labiaten isolier-

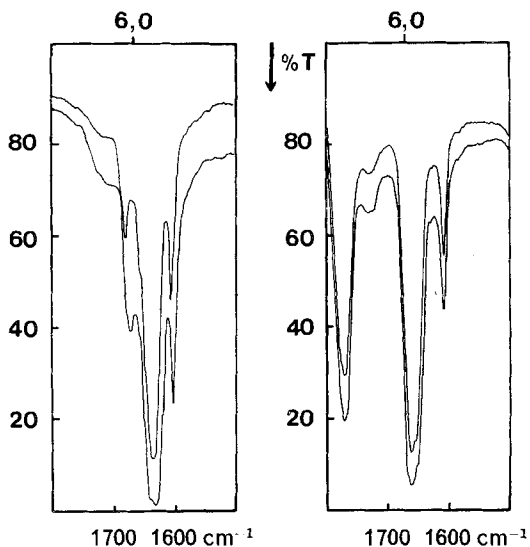


Fig. 5. IR-Spektren von p-Benzochinonen in  $CHCl_3$   
links oben: **3a**, unten: **13a**; rechts oben: **3b**, unten: **13b**

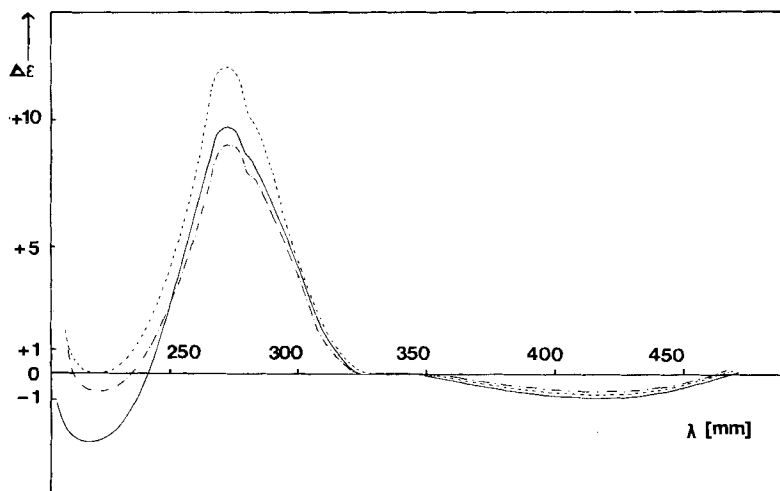
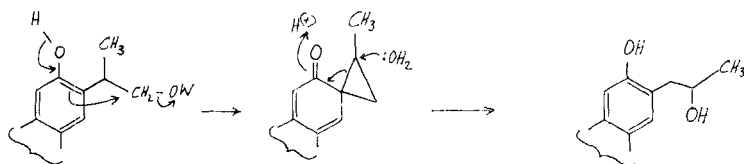


Fig. 6. CD-Spektren von **2a** (---), **3a** (-·-·-) und **13a** (—) in Dioxan)

ten Diterpen-chinone und -hydrochinone, zur Abietangruppe gehört, worauf u. a. die Konfiguration an C(10) hinweist. Es dürfte durch sekundäre Skelettlagerungen im Verlaufe der exzessiven Dehydrierung aus einem regulär gebauten Vorläufer entstehen. Für die Methylgruppe an C(3) postulierten wir eine Methylwanderung von

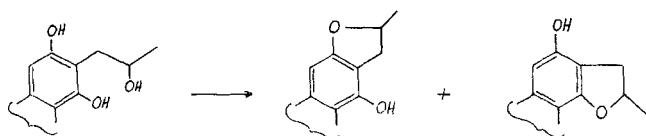
C(4) nach C(3), die der Erzeugung des durchkonjugierten Systems vorausgehen musste. Vergleichsweise ist die Dehydrierung in Fuerstion (**10**), sowie in Coleon C [13] und Coleon D [14] auf Ringe B und C beschränkt geblieben und hat Ring A intakt gelassen. Hingegen ist in Coleon B (**11**) [3] zur Ermöglichung des alle Ringe umfassenden konjugierten Systems eine Methylgruppe an C(4) oxydativ entfernt worden. Coleon A [15] zeigt eine C(4)-Aldehydgruppe, doch ist dort die Dehydrierung von Ring A anders verlaufen. In Coleon E kommt also eine neue Variante zum Vorschein<sup>12)</sup>.

An und für sich kommt eine 1,2-Methylverschiebung auch für die Umwandlung einer Isopropyl- in eine *n*-Propylseitenkette in Frage, doch würde man dann eher eine 1-Hydroxy- anstelle der gefundenen 2-Hydroxygruppe erwarten. In der naheliegenden Annahme, dass die Hydroxylierung irgendwie mit der Methylverschiebung zusammenhängt, postulieren wir die primäre Hydroxylierung einer Methylgruppe in der Isopropylgruppe (vgl. Coleon C [13] und Coleon D [14]) und hierauf eine Elimination unter Beteiligung des Phenolkernes:



Das gebildete Spirocyclopropyl-cyclohexadienon müsste dann eine säurekatalysierte nucleophile Öffnung des Cyclopropanringes am tertiären C-Atom erfahren (vgl. mechanistische Arbeiten an Spirocyclopropyl-dienonen von *Winstein & Baird* [16]).

Wenn Coleon E oder ähnliche Verbindungen mit einer 2-Hydroxy-*n*-propylseitenkette zu Furanen bzw. Dihydrofuranen cyclisiert werden, entstehen  $\alpha$ -Methylfurane:



Für die ziemlich zahlreichen Diterpene mit Furan- und Dihydrofuranringen (vgl. die aus Labiaten stammende Gruppe der Tanshinone [9]) wird heute allgemein die  $\beta$ -Stellung der Methylgruppe am Furanring angenommen. Sie ist auch in der Mehrzahl der Fälle einwandfrei bewiesen worden. Man wird nun aber in Kenntnis der Struktur von Coleon E auch die erwähnte Möglichkeit einer  $\alpha$ -Stellung in einzelnen Fällen im Auge behalten müssen.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* (Gesuch Nr. 2.434.71) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit; den Herren Dr. *A. D. Q. Agnew*, University College of Wales, Dept. of Botany, Aberystwyth, *P. R. O. Bally* & Dr. *G. A. Classen*, Nairobi, für das Sammeln und Senden des Pflanzenmaterials; Herrn *H. Krainz*, ehem. Leiter der städtischen Sukkulentsammlung,

<sup>12)</sup> Der in [3] diskutierte Mechanismus der Bildung von **12** aus Dihydrocoleon B und Formaldehyd dürfte für **1** weniger in Betracht fallen.

Zürich, für die Aufzucht und Vermehrung der Pflanzen. Weiter danken wir den Herren Prof. *W. v. Philipsborn*, dipl. chem. *P. Iten* und dipl. chem. *R. Hollenstein* für Aufnahmen von NMR.-Spektren, Spinentkopplungsexperimente und für wertvolle Diskussionen; Herrn Prof. *M. Hesse* und Mitarbeitern für Massenspektren; Herrn Prof. *K. Grob* für die Hilfe bei den gas-chromatographischen Problemen; Herrn Dr. *K. Noack*, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel, für die Aufnahme des ORD.-Spektrums von Verbindung **5**; Herrn *H. Frohofer* und Mitarbeiterinnen für pK-Messungen sowie zahlreiche IR.-Aufnahmen.

### Experimenteller Teil

1. *Vorbemerkungen.* – Es gelten die in früheren Arbeiten dieser Reihe gemachten Angaben. Zusätzlich wurden verwendet: für Gefriertrocknungen eine *Heraeus* Apparatur Typ GT2; Gas-Chromatogramme wurden an einem *Carlo Erba*-Fractovap, Modell G1, Typ AID (FID) mit einem *Carlo Erba*-Elektrometer-Digital-Integrator Modell 72 ausgeführt;  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren an einem *Varian* XL-100-15 Spektrographen, ausgerüstet mit einer Puls-Fourier-Transformierbarkeit und einem 620i-8K Computersystem. Als Locksignal diente die D-Resonanz von  $\text{CDCl}_3$ . Die ppm-Werte sind relativ zu TMS ( $\delta = 0$ ) angegeben ( $c = 120 \text{ mg/2 ml CDCl}_3$ ).

2. *Isolierung.* – Zur Extraktion standen uns die folgenden lufttrockenen Blattmaterialien zur Verfügung: 2,04 kg *Coleus Speciosus* P. R. O. Bally No. 10431 aus den Taita Hills, aufgezogen in Nairobi, erhalten am 17. 2. 1955 von P. R. O. Bally; 1,77 kg *C. barbatus*, aufgezogen im Garten von Dr. G. A. Classen, Nairobi, erhalten am 2. 2. 1968; 1,8 kg *C. kilimandschari*, gesammelt um Nairobi von Dr. A. D. Q. Agnew, erhalten am 13. 1. 1969; 1,25 kg *C. barbatus*; aufgezogen im Garten von P. R. O. Bally, Nairobi, erhalten Februar 1971; 1,1 kg *C. Speciosus* No. 10431, aufgezogen in der städtischen Sukkulentsammlung (*H. Krainz*), Sommer 1968.

#### Isolierungsschema

trockene Blätter



Äther 15–20°, 2 Std.



Extrakt (rotbraun)



Einengen im Teilvakuum, Lösen des Konzentrates in Benzol, Versetzen der Lösung mit doppeitem Volumen Petroläther, darauf Ausschütteln mit 85proz. Methanol



Hypophasen (rot) + Epiphasen (grün)



Gefriertrocknen



rohes Farbhärz



1. Schnelle Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  mit Äther



gereinigtes Farbhärz



2. Chromatographie an  $\text{SiO}_2$  mit Hexan/Aceton 5:1, Abtrennen der Carotin-Vorfraction



Coleon E/F-Fraction



Gefriertrocknen, 3. Chromatographie des Rückstandes an  $\text{SiO}_2$  mit Benzol/Äther 7:1



Coleon E + Coleon F



Kristallisation aus Aceton/Pentan bei –20°



Kristallines Coleon E.

0,22 kg lufttrockene Blätter von *C. kilimandschari* wurden in 4 l Äther bei 15–20° während 2 Std. stehengelassen. Nach Filtration durch Glaswolle und Zugabe von 0,5 l Benzol zum tiefroten

Extrakt wurde im Vakuum stark konzentriert. Zum Konzentrat wurden hierauf 250 ml Benzol und 0,61 Petroläther (30–60°) gegeben und diese Lösung sofort im Scheidetrichter mit 2 Portionen von 0,51 85proz. Methanol extrahiert. Die vereinigte, tiefrote Hypophase wurde mit etwas Petroläther gewaschen und am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur bis zum Auftreten einer Trübung eingedampft. Hierauf wurde sofort durch Eintauchen in flüssiger Luft eingefroren und über Nacht gefriergetrocknet (Endvakuum  $5 \cdot 10^{-1}$  Torr). Ausbeute 4,0 g an rotem Schaum (1,8%)<sup>13)</sup>. Diese Substanz, gelöst in wenig Äther wurde anschliessend durch eine SiO<sub>2</sub>-Celite-Säule (8 × 13 cm, 400 g Adsorbens, Laufmittel Äther) filtriert und die Substanz aus der tiefroten, rasch laufenden Zone mit Eiskühlung aufgefangen, dann mit Benzol versetzt und der Äther im Vakuum verjagt. Die ausgefrorene Benzollösung wurde hierauf gefriergetrocknet. Ausbeute 2,8 g. Anschliessend erfolgte sorgfältige Chromatographie an 1,2 kg SiO<sub>2</sub> mit Hexan/Aceton 5:1. Die Bildung von schwarzen und braunen, stark haftenden Zonen konnte wiederum beobachtet werden. Der breiten, tiefroten Coleon E/F-Zone liefen verschiedene schmale gelbe, rötliche und orangegefärbte Zonen voraus, die gut abgetrennt werden konnten. Nach Zerschneiden der Säule und Elution der Farbstoffzone wurde gefriergetrocknet. Ausbeute 1,1 g roter Schaum, der anschliessend mit Benzol/Äther 7:1 erneut an SiO<sub>2</sub> (1 kg, Säule 8 × 35 cm) chromatographiert wurde. Optimale Trennung trat nach ca. 6 Std. ein: scharf getrennte Zonen von Coleon F (klein, vorauslaufend) und Coleon E (gross, langsamer wandernd). Wieder waren schwärzliche, braune und diesmal auch grünliche, stark haftende Zonen festzustellen. Diffuse, rötliche und gelbliche Zonen liefen im Chromatogramm voraus. Nach Zerschneiden, Elution und Gefriertrocknen wurden erhalten: 531 mg Coleon E, dünnsschichtrein (0,24%) und 108 mg Coleon F (0,05%)<sup>14)</sup>. Coleon E wurde hierauf durch längeres Aufbewahren einer konzentrierten Lösung in Aceton/Pentan bei –20° kristallin erhalten. Umkristallisation aus Aceton/Pentan, Aceton/Hexan oder Aceton/Toluol: schwarzrote, massive Tafeln. Nach 2maliger Umkristallisation aus demselben Lösungsmittel: 270 mg = 0,12%.

Bemerkungen: Es ist zum Gelingen der Reinigung notwendig, dass alle Operationen so rasch als möglich nacheinander ausgeführt werden. Das Weglassen der 1. Chromatographie an SiO<sub>2</sub> (mit Hexan/Aceton 5:1) bewährte sich nicht, da die Kristallisation des Farbstoffes nachher grosse Schwierigkeiten bereitete. Für die DC.-Kontrolle eignen sich: SiO<sub>2</sub>-Fertigfolien mit Benzol/Äther 4:1 und Cellulose-Folien mit Hexan/Benzol 3:1 = Trennung von Coleon E und Coleon F. Hochvakuumgetrocknete, nicht kristalline Coleon E-Fractionen sind instabil und verfärben sich nach kurzer Zeit schwarz. Aufbewahren in kristallisiertem Benzol ist über längere Zeit ohne wesentliche Zersetzung möglich. Chromatographie an SiO<sub>2</sub> bei tiefer Temperatur (ca. 0°) bietet gegenüber dem beschriebenen Verfahren keinen Vorteil, da es wesentlich länger dauert. An MgSO<sub>4</sub> (wasserfrei) tritt allmähliche Umlagerung des Farbstoffes ein, die ganze Säule färbt sich grün; an ZnCO<sub>3</sub> erfolgt sehr rasche Zersetzung; Gips trennt schlecht; BaSO<sub>4</sub> mit Benzol trennt gut, filtriert aber langsam; Cellulose gibt mit Benzol/Hexan 1:3 gute Trennung, die Kapazität ist jedoch geringer als an SiO<sub>2</sub>; Polyanid war ungeeignet.

Als 260 g *C. barbatus* wurde analog 180 mg kristallisiertes Coleon E erhalten (0,07%). In *C. Species B No. 10431* (Taita Hills) wurden Coleon E und F ebenfalls, jedoch in etwas geringerer Menge (dünnsschichtchromatographisch) nachgewiesen.

*Coleon E*: Smp. 186–187° (Zers.); laut DC. ist der Farbstoff nach kurzem Schmelzen teilweise noch vorhanden. Rf auf SiO<sub>2</sub> (mit Hexan/Aceton 5:2) = 0,21, (mit Diisopropyläther) = 0,21, (mit Benzol/Äther 4:1) = 0,19.  $pK_{MCS}^*$  = 7,00, Äqu.-Gew. ca. 160.  $[\alpha]_D^{22} = 0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); (vgl. jedoch die CD.-Werte). Reagiert mit *o*-Phenylendiamin in Eisessig zu einem violetten (auf DC. roten) Hauptprodukt mit  $\lambda_{max} = 238, 256, \sim 272, 286, 299, \sim 322, \sim 409-414, \sim 429, \sim 480, 509, \sim 550$  nm.

MS.:  $M^+$  342 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>),  $m/e$  327 ( $M^+ - CH_3$ ), 324 ( $M^+ - H_2O$ ), 309 ( $M^+ - CH_3 - H_2O$ ), 298, 283, 232, 267, 254, 242, 199. CD. (Dioxan) ( $\lambda_e$ ): 230 (0), 245,5 (–3,89), 267 (0), 276 (+7,6), 287 (0), 301 (–11,5), 330–340 (0), 427 (+5,63), 520 (0),  $c = 0,19$  mg/ml,  $d = 0,5$  cm,  $T = 22^\circ$ . IR. (KBr): 3460, 2965, 2920, ca. 2680, 1652,  $\sim 1641, 1577, 1554, 1496, 1452, 1425, 1392, 1373, 1341, 1299, 1215, 1088, 1004, 910$  cm<sup>-1</sup>.

<sup>13)</sup> Das beschriebene Extraktionsverfahren ist unvollständig. Durch wiederholte Extraktion kann noch mehr Farbstoff gewonnen werden, der aber viel stärker verunreinigt ist und bei der Kristallisation grosse Schwierigkeiten bietet.

<sup>14)</sup> Über die Struktur von Coleon F hoffen wir später zu berichten.

3. DC.-Vergleiche mit bekannten Diterpenchinonen. -- (Fig. 7). Adsorbens Kieselgel, Laufmittel Diisopropyläther (vgl. auch [13]).

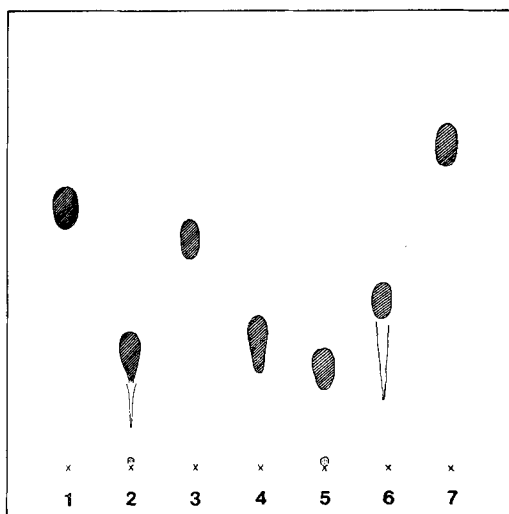


Fig. 7. DC.-Vergleiche mit bekannten Diterpenchinonen

- 1 Coleon A [15] (gelborange)
- 2 Coleon B [3] (unter teilweiser Zersetzung braunorange)
- 3 Coleon C [13] (gelb)
- 4 Coleon D [14] (rotorange)
- 5 Coleon E (dunkelrot)
- 6 Fuerstion [1] [2] (unter teilweiser Zersetzung hellrot)
- 7 Royleanon [10] (orange)

4. Säureumlagerung. -- Phenanthrenderivat 5. -- 125 mg Coleon E (ölig, chromatographisch nicht von Coleon F getrennt), gelöst in 7,5 ml Essigsäureanhydrid wurde bei 0° mit 9 ml Essigsäureanhydrid und 20 Tropfen BF<sub>3</sub>-Ätherat versetzt. Sofort Farbumschlag violett → braun. Nach 14 Std. wurde auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert und die Ätherphase mit dem restlichen Acetanhydrid nach intensivem Waschen mit ges. Na-Hydrogencarbonatlösung am Hochvakuum eingedampft. Die Neutralprodukte wurden an SiO<sub>2</sub> (13 × 3 cm) mit Hexan/Aceton 5:2 aufgetrennt und die verschiedenen Zonen spektrophotometrisch auf das Phenanthren geprüft. Es war in einer bräunlichen und in einer gelblichen, langsam wandernden Zone enthalten. Das gesuchte Produkt ist farblos und zeigt im UV<sub>254</sub> eine starke violette Fluoreszenz. Durch mehrfache präparative Chromatographie wurden schliesslich 32 mg (15%) schwachgelbes Öl mit den im theoretischen Teil angegebenen Spektraldaten erhalten. Kristallisiertes Coleon E lieferte dasselbe Ergebnis. Mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 Tr.) in Essigsäureanhydrid entstand dasselbe Produkt, jedoch nur in sehr geringer Ausbeute.

5 nahm weder mit Pd/C (10%) in Äthanol noch mit Pd-Mohr in Eisessig oder in Äthanol Wasserstoff auf (quantitative Rückgewinnung).

Umätherung (Methanol, 10% KOH, Dimethylsulfat, wenig NaHSO<sub>3</sub>) gab sofort eine blaue Lösung. Nach Aufhellen und Aufarbeitung wurden auf Dünnschicht 3 gelbe, 1 orange und 1 rote Zone (nebst farblosen, im UV<sub>254</sub> fluoreszierenden) festgestellt. Phenanthrenchinone? Auf eine nähere Untersuchung wurde verzichtet. Bei Durchführung ohne Zugabe eines Reduktionsmittels wurde zur Hauptsache eine gelbe, phenolische Verbindung beobachtet (auf DC. roter Fleck), die laut IR. ein Chinon sein könnte.

Spektraldaten von 5: MS.: M<sup>+</sup> 552, (C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>10</sub>), m/e 510, 468, 426, 384 (4malige Ketenabspaltung aus M<sup>+</sup>) 324 (Abspaltung von Essigsäure aus m/e 384); oder: m/e 510 (Abspaltung von Keten



aus  $M^+$ ), 450 (Abspaltung von Essigsäure aus  $m/e$  510), 408, 366, 324 (3malige Ketenabspaltung aus  $m/e$  450) CD. (Dioxan) ( $\Delta\epsilon$ ): 229,5 (-1,84), 241 (0), 271 (+3,84), 327 (0).  $c = 0,041$  mg/ml,  $d = 0,5$  cm,  $T = 22^\circ$ . IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2907, 1764 (sehr breit),  $\sim 1730$ , 1667, 1418, 1372, 1235, 1174, 1106, 1092, 1065, 1052, 1005, 967, 950, 900  $\text{cm}^{-1}$ . NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,21 ( $d$ ,  $J = 7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$  der Seitenkette), 2,03, 2,16, 2,28, 2,38, 2,41 (6 H) (je  $s$ , 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,54 ( $s$ , 6 H), 2,58 ( $s$ , 3 H) ( $3 \times \text{CH}_3$  am Aromaten), 3,12 und 2,75 (AB-Teil eines  $\text{ABMY}_3$ -Systems,  $J_{AB} = 14$  Hz,  $J_{AM} = 6$  Hz,  $J_{BM} = 8$  Hz, 2 H, diastereotope Methylenprotonen), 5,12 ( $m$ ,  $J_{MY} = 7$  Hz,  $|J_{AM} + J_{BM}| = 14$  Hz, Methinproton der Seitenkette), 7,40 und 7,83 (je  $d$ ,  $J_{AB} = 9,5$  Hz, 9,10-Kernprotonen am Phenanthren).

5. *Acetylierungen*. - 40 mg kristallisiertes Coleon E und etwas frischgeschmolzenes Na-Acetat wurden in 4 ml reinem Acetanhydrid gelöst und die Mischung über Nacht stehengelassen. Keine Verfärbung der tiefroten Lösung. Nach Verdünnen mit Äther, Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$  und Eindampfen bei Zimmertemperatur am Hochvakuum wurde die weinrote und die orangefarbene Zone durch Chromatographie an einer Säule ( $\text{SiO}_2$ , Benzol/Äther 9:1) getrennt.

O-Diacetat **4** (aus weinroter unpolarer Zone): 20 mg weinrotes Öl (40%); noch phenolisch (pos.  $\text{FeCl}_3$ -Test), Chinon (Reduktion mit Dithionit unter Entfärbung). MS. nicht aufzunehmen, da Substanz offenbar thermisch zu labil. IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): ca. 3500, 3000, 2970, 2930, 1776, 1723, 1655, 1602, 1495, 1437, 1370, 1180, 1107, 1058, 1012, 942, 916, 872  $\text{cm}^{-1}$ . Nah-IR. ( $3,2 \times 10^{-4}$  M in  $\text{CCl}_4$ ): Verdünnungsunabhängige Bande bei  $2,985 \mu$  ( $3350 \text{ cm}^{-1}$ ), (5-Ring-H-Brücke). NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,22 ( $d$ ,  $J = 6$  Hz, 3 H, C(17)- $\text{CH}_3$ ), 1,51 ( $s$ , 3 H, tert. C(20)- $\text{CH}_3$  an C(10)), 2,00 ( $s$ , 6 H, aliph.  $\text{COCH}_3$  und C(19)- $\text{CH}_3$ ), 2,17 ( $s$ , 3 H, C(18)- $\text{CH}_3$ ), 2,46 ( $s$ , 3 H, arom.  $\text{COCH}_3$ ), 4,12 und 2,66 (je  $d$ ,  $J_{AB} = 17$  Hz, 2 H, diastereotope C(1)- $\text{CH}_2$ ), 2,74 ( $d$ ,  $J_{AA'} = 6$  Hz, 2 H, diastereotope C(15)- $\text{CH}_2$ ), 5,08 (Sextett,  $J = 6$  Hz, 1H, C(16)-H), 6,69 und 6,91 (je  $d$ ,  $J_{AB} = 6,5$  Hz, 2 H, C(6) und C(7)H), 7,52 (br.  $s$ , 1H, phenol. OH).

Triacetat (aus orange gefärbter polarer Zone): 16 mg orangefarbenes Öl (36%), Gemisch von 2 Verbindungen (siehe theor. Teil). Durch Einhalten der sorgfältig ermittelten, optimalen Reaktionsdauer (1 Std.) konnte die Ausbeute an O-Diacetat **4** erheblich gesteigert werden (60-65%).

Mit Pyridin/Acetanhydrid oder Acetanhydrid/Trifluoressigsäure wurden andere Produkte gebildet, insbesondere fehlte das O-Diacetat **4**.

6. *Hydrierungen an Coleon E*. - 85 mg rohes Coleon E (chromatographisch rein, jedoch nicht von Colcon F getrennt) nahmen mit 85 mg Pd-Mohr in Äthanol innert 1,5 Std. 1,5 Mol-Äqu.  $\text{H}_2$  auf; gelbe Lösung nach ca. 1 Mol. Nach Zutritt von Luft Lösung wieder rotbraun; im DC. 9 Flecken nachweisbar, darunter ein roter mit  $R_f$  wie Coleon E. - 5,1 mg Rohcoleon E, 10 mg  $\text{PtO}_2$  (Adams). Dioxan: Aufnahme von 1,45 Mol-Äqu.  $\text{H}_2$  innert 5 Std.; farblose Lösung. Nach Aufarbeitung sofort gelb: 4 Flecken auf DC. - 5,2 mg Rohcoleon E, 10 mg Pd/ $\text{BaSO}_4$  (7%), Dioxan: 1,6 Mol-Äqu.  $\text{H}_2$  in 4 Std. farblose Lösung, nach Luftzutritt schmutzig-braungelb; 6 Flecken auf DC. - 20,7 mg Rohcoleon E, 35 mg Lindlar-Katalysator, Dioxan: 1,1 Mol-Äqu.  $\text{H}_2$  nach 10 Std. gelbliche Lösung. Acetylierung in Pyridin gab ca. 8 Produkte (DC.). - 2 mg krist. Coleon E, 5 mg Lindlar-Katalysator.

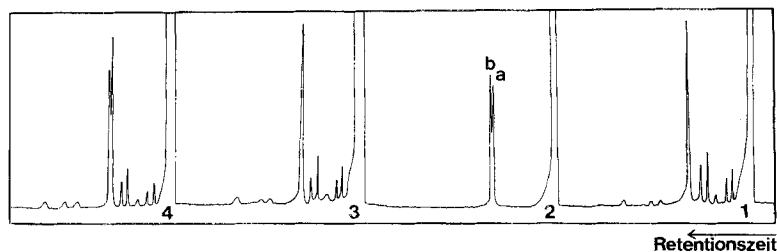


Fig. 8. Gas-Chromatogramme nach Ozonabbau

- 1 Abbau-Estergemisch
- 2 a)  $\beta$ -Methoxy-isobuttersäure-methylester [13]
- b)  $\beta$ -Methoxy-n-buttersäure-methylester (**6**)
- 3 Abbau-Ester + **6**
- 4 Abbau-Ester +  $\beta$ -Methoxy-isobuttersäure-methylester

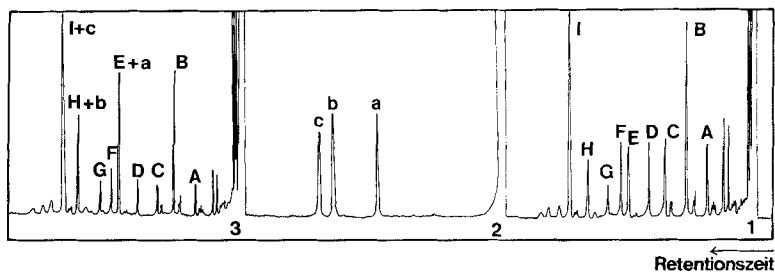


Fig. 9. Gas-Chromatogramme nach Permanganatabbau

- 1 Abbau-Estergemisch
- 2 a) Trimethoxy-hemimellithsäure-trimethylester (9)  
 b) Trimethoxy-trimellithsäure-trimethylester (7)  
 c) Mellophansäure-tetramethylester (8)
- 3 Abbau-Estergemisch + 7, 8 und 9

Acetanhydrid: nach 10 Min. Farbumschlag rot  $\rightarrow$  gelb, abgebrochen, ca. 10 Produkte auf DC. darunter 2 Hauptprodukte. – 8,6 mg O-Diacetat, 15 mg Pd/BaSO<sub>4</sub> 10%, Äthanol: 1 Mol-Äqu. H<sub>2</sub> inert 3 Min., Entfärbung. Nach Aufarbeitung weinrote Lösung, enthält nach DC. fast nur Edukt (!). – 13 mg O-Diacetat, 22 mg Pd/BaSO<sub>4</sub> 10%, Eisessig: 1 Mol-Äqu. H<sub>2</sub> nach 6 Min. aufgenommen, Entfärbung. Nach Aufarbeitung wieder rote Lösung, enthält zur Hauptsache Edukt. – 13 mg O-Diacetat, 20 mg Pd-Mohr, Eisessig: 1 Mol-Äqu. H<sub>2</sub> inert 4 Min., weitere 0,9 Mol-Äqu. inert 1,5 Std. Aufarbeitung gab ca. 8 Produkte (DC.). Keine Rückoxydation, wenn die Hydrierung in Acetanhydrid durchgeführt wurde (ca. 8 Produkte). – 13 mg O-Diacetat, 28 mg PtO<sub>2</sub>, Eisessig: 3 Mol-Äqu. inert 45 Min., farblose Lösung. Nach Abfiltrieren vom Katalysator Blaufärbung (!). Reduzierbar mit Dithionit; Vielzahl von Produkten lt. DC.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die katalytische Reduktion mehrheitlich zu Produkten führt, die empfindlicher als das Ausgangsmaterial sind. Interessant ist die reversible Reduktion am O-Diacetat: Bildung eines äusserst oxydablen Brenzcatechinderivates.

7. Isolierung der Seitenkette als  $\beta$ -Methoxy-*n*-buttersäuremethylester. – 300 mg öliges Coleon E (chromatographisch rein, jedoch nicht von Colcon F getrennt) wurden in 20 ml CH<sub>3</sub>I durch portionenweise Zugabe von 5 g Ag<sub>2</sub>O und 10 g MgSO<sub>4</sub> wasserfrei (Schütteln während 20 Std.) permethyliert. Farbänderung: violett  $\rightarrow$  braun  $\rightarrow$  dunkelgelb. Nach Filtration und Eindampfen zeigte das NMR.-Spektrum des Rohproduktes starke Signale bei 4,0, 3,65 und 3,22 ppm. Letzteres bestätigt die Anwesenheit der aliphatischen Methoxylgruppe. Der Ozonabbau wurde in einem Gemisch aus 30 ml Methanol, 10 ml Chloroform, 5 ml Ameisensäure (99%) während 4 Std. bei 0° mit 5proz. O<sub>3</sub> in O<sub>2</sub> ausgeführt (Welsbach Ozonisator Modell T-23, 160 V, 0,5 Atm, Flow 35). Die gegen Ende blassgelb gewordene Lösung wurde mit 7 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 7 ml HCOOH versetzt und über Nacht stehengelassen. Hierauf wurden Peroxide mit etwas Pt-Mohr, Erwärmen und Durchleiten von H<sub>2</sub> zerstört. Nach Eindampfen und Behandlung mit 2N NaOH und Extraktion der Neutralteile wurden die Säuren durch erschöpfende Extraktion (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Essigester) freigesetzt. Nach Destillation im Kugelrohr, Veresterung der Fraktion bis 140°/11 Torr mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> und erneuter Destillation (bis 140°/11 Torr) wurde gas-chromatographiert. Als Vergleichsester stand  $\beta$ -Methoxyisobuttersäuremethylester zur Verfügung [13] und  $\beta$ -Methoxy-*n*-buttersäureester wurde aus käuflichem (Fluka A.G., Buchs)  $\beta$ -Hydroxybuttersäureäthylester durch Methylieren (4,5 g in 30 ml CH<sub>3</sub>I mit 20 g Ag<sub>2</sub>O und 20 g MgSO<sub>4</sub> in Portionen, vgl. obige Vorschrift und [17], Schütteln während 20 Std.), Verseifen (3 g KOH in 80proz. CH<sub>3</sub>OH, 4 Std. Rückflusskochen) und Verestern der sehr leicht wasserlöslichen Säure mit Diazomethan gewonnen: Sdp. 55–50° (11 Torr, Kugelrohr), farblos, leicht bewegliches Öl. NMR. der Säure (CDCl<sub>3</sub>): 1,18 (*d*, *J* = 6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,56 und 2,30 (AB-Teil, *J*<sub>AB</sub> = 15 Hz, *J*<sub>AM</sub> = *J*<sub>BM</sub> = 6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,27 (*s*, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (Sextett, M-Teil, *J* = 6 Hz, 1 H, –CH–), 10,24 (br. *s*, 1 H, COOH). Die Gas-Chromatographie wurde an einer Kapillarsäule, SF-96, 50 m,  $\varnothing$  0,32 mm bei 56°, Detektor 130°, 0,4 Atm. H<sub>2</sub>, Flow 7 ausgeführt; siehe Fig. 8.

8. *Reduktive Methylierung und Seitenkettenoxydation.* – a) *Abbau:* 120 mg öliges Coleon E (wenig Coleon F enthaltend) wurden in etwas Methanol gelöst, mit 0,6 g Dithionit in 30 ml 10% NaOH unter  $N_2$  reduziert und durch rasche Zugabe von Dimethylsulfat methyliert (stets basische Lösung! Abwechselnde Zugaben von Dimethylsulfat und NaOH). Nach 1 Std. wurde bei  $70^\circ$  nachmethyliert. Die Aufarbeitung ergab dann fast ausschliesslich Neutralprodukte. Zum rohen Methylierungsgemisch gab man 25 ml 0,05N KOH, erhitzte das Ganze zum Sieden und fügte portionsweise  $KMnO_4$  so lange zu, bis die Permanganatfarbe während 30 Minuten bestehen blieb. Nach Reduktion des überschüssigen Permanganats, Filtration, Extraktion der Neutralteile, Freisetzen der Säuren und erschöpfende Extraktion im Perforator (Äther, Sättigen mit Salz) wurde die erhaltene Säurefraktion mit  $CH_2N_2$  verestert und destilliert, Sdp.  $100\text{--}150^\circ/0,01$  Torr (Kugelrohr). Ein weiterer Abbau wurde an katalytisch reduziertem und acetyliertem Produkt (120 mg Coleon E, Essigsäureanhydrid, Pd-Mohr, Na-acetat, Erwärmen auf  $50^\circ$ , 3 Std.) durchgeführt. Das rohe Leucoacetat wurde dann in etwas Methanol gelöst und unter  $N_2$  mit 10% NaOH, etwas Dithionit und Dimethylsulfat wie oben verseift und methyliert (zwischenhinein dunkelblaue Lösung!).

Schliesslich wurde derselbe Abbau an reinstem, mehrfach umkristallisiertem Coleon E wiederholt.

b) *Gas-Chromatographie* an einer Kapillarsäule PMPE + PZ 101, 18 m,  $\varnothing$  0,33 m/m, bei  $182^\circ$ , Detektor  $200^\circ$ , 0,4 Atm.  $H_2$ , Flow ca. 10–15. Gas-Chromatogramme siehe Fig. 9. Die Resultate aus den verschiedenen Abbauversuchen stimmten in allen wesentlichen Ergebnissen überein.

c) *Synthese von 9.* 4, 5, 6-Trimethoxy-hemimellithsäure wurde aus Gallussäuretrimethylester und Chloromethylierung zum Trimethoxychlorinethyl-phthalid (46%), Smp.  $84\text{--}85^\circ$ , NMR. ( $CDCl_3$ ): 4,07, 4,03, 4,12 (je s,  $OCH_3$ ), 5,12 (s, 2H,  $CH_2$ ), 5,36 ppm (s, 2H,  $CH_2Cl$ ) mit nachfolgendem  $KMnO_4$ -Abbau nach [18] gewonnen; Ausbeute 27%. Veresterung mit  $CH_2N_2$  in Methanol. Sdp.  $140\text{--}150^\circ/0,01$  Torr (Kugelrohr), Smp. (roh)  $84\text{--}85^\circ$ . NMR. ( $CDCl_3$ ): 3,88 (s, 3H,  $OCH_3$  an C(5)), 3,95 (s, 6H,  $OCH_3$  an C(4) und C(6)), 3,98 (s, 6H, Estermethyl an C(1) und C(3)), 4,03 (s, 3H, Estermethyl an C(2)).

d) *Synthese von 7:* Aus 8 g Trimethylbenzochinon in 20 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml  $BF_3$ -Ätherat wurden nach 6 Tagen bei Zimmertemperatur nach [19] 9,5 g farblose Würfel (61% aus Äthanol), Smp.  $153\text{--}154^\circ$  erhalten. Nach Verseifen (10% NaOH in  $CH_3OH$  + Spur Dithionit) und sofortiger Verätherung mit Dimethylsulfat (alternierende Zugabe und Kochen während 2 Std., stets basische Lösung) wurden 3,8 g gelbliches Öl, Sdp.  $140\text{--}150^\circ/12$  Torr (Kugelrohr) erhalten. NMR. ( $CCl_4$ ): Methoxylsingulette bei 3,61, 3,75 und 3,80 ppm, Methylsingulette bei 2,11 (6H) und 2,13 ppm. Das 3, 5, 6-Trimethoxy- $\psi$ -Cumol wurde hierauf in 0,03N KOH mit  $KMnO_4$  in der Siedehitze so lange oxydiert, bis die Permanganatfarbe während 30 Min. bestehen blieb. Nach üblicher Aufarbeitung: 0,72 g (= 24%) Säure, Smp.  $161\text{--}166^\circ$  aus 2,1 g  $\psi$ -Cumol. Diese rohe Säure wurde in Methanol mit  $CH_2N_2$  verestert, der Ester destilliert (Sdp.  $140\text{--}145^\circ/0,01$  Torr, Kugelrohr) und noch an einer präparativen Dünnschichtplatte gereinigt. Smp. (roh)  $52\text{--}55^\circ$ , farblose Tafeln. NMR. ( $CDCl_3$ ): 3,91 ( $OCH_3$  an C(3)), 3,99 ( $OCH_3$  an C(5) und C(6)), 4,01 (Ester- $CH_3$  an C(1) und C(2)), 4,05 (Ester- $CH_3$  an C(4)).

e) *Gas-Chromatographie – Massenspektrometrie*<sup>15)</sup> ausgeführt an: Carlo Erba-Fractovap, Mod. G1 mit Kapillarkolonne PMPE + PZ 101 (18 m,  $\varnothing$  0,33 m/m), Bedingungen: Ofen:  $190^\circ$ , 4 ml He/Min., Menge Substanz pro Pik: ca. 20–50 ng, Direkteinlass in ein Massenspektrometer Atlas CH-5 der Varian AG mit 2 konstanten Ionenquellen (20 eV und 70 eV), Temperatur der Hauptquelle:  $200^\circ$ ; Gas-Chromatogramme wurden bei 20 eV gemessen.

Pik A:  $m/e$  300 ( $M^-$ ), 234, 233, 197, 155, 149, 148, 135, 121, 119, 105, 91, 89, 75, 65, 61, 59, 45; nicht identifiziert.

Pik B:  $m/e$  222 ( $M^+$ ), 206, 185, 155, 139, 121, 108, 92, 91, 89, 77, 63, 65, 51; nicht identifiziert.

Pik C:  $m/e$  284 ( $M^+$ ), 257, 216, 207, 197, 183, 165, 155, 137, 127, 123, 109, 95, 91, 85, 81, 77, 59, 43; nicht identifiziert.

Pik D:  $m/e$  284 ( $M^+$ ), 257, 222, 207, 197, 183, 165, 155, 151, 137, 127, 85, 59, 43; nicht identifiziert.

Pik E:  $m/e$  342 ( $M^+$ ,  $C_{15}H_{18}O_9$ ), 327, 311, 299, 295, 279, 207, 105, 83, 77, 69, 59, 45; identifiziert als 4, 5, 6-Trimethoxyhemimellithsäure-trimethylester (9); zum Vergleich synthetischer Ester: 342, 327, 311, 299, 295, 279, 207, 137, 105, 83, 77, 69, 59, 45.

<sup>15)</sup> Diese Versuche verdanken wir der Freundlichkeit von Prof. K. Grob.

Pik F:  $m/e$  294 ( $M^+$ ), 263, 249, 233, 221, 207, 178, 59, 55, 45; nicht identifiziert.

Pik G:  $m/e$  234 ( $M^+$ ), 207, 69, 59, 55, 45; nicht identifiziert.

Pik H:  $m/e$  342 ( $M^+$ ,  $C_{15}H_{16}O_6$ ), 311, 295, 292, 279, 207, 59, 45; identifiziert als 3,5,6-Trimethoxy-trimellithsäuretrimethylester (**7**); zum Vergleich synthetischer Ester: 342, 311, 279, 207, 59, 45,

Pik I:  $m/e$  310 (sehr schwach,  $M^+$ ,  $C_{14}H_{14}O_8$ ), 279, 248, 232, 207, 161, 104, 75, 59, 45; identifiziert als Mellophansäuretetramethylester (**8**); zum Vergleich synthetischer Ester: 310 (sehr schwach), 279, 248, 232, 207, 161, 104, 75, 59, 45.

9. *Clemmensen-Reduktion; isomeres Royleanon*. – 50 mg reines Coleon E, gelöst in 50 ml Toluol wurden mit 900 mg frisch hergestelltem Zinkamalgam und 6 ml 25proz. HCl versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 4 Std. erfolgte erneute Zugabe von 400 mg Zinkamalgam und 5 ml 25proz. HCl. Nach insgesamt 9 Std. war das Edukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachzuweisen. Die hellgelbe Lösung wurde vom Zink abfiltriert, mit  $H_2O$  verdünnt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit  $H_2O$  neutralgewaschen und zur Vervollständigung der Rückoxydation intensiv während  $\frac{1}{2}$  Std. (unter Luftzutritt) gerührt. Das nach Eindampfen erhaltene Rohprodukt wurde dann mit Benzol an einer Kieselgelsäule ( $11 \times 3,5$  cm) chromatographiert und die Substanz aus der intensiv gelben, im UV<sub>350</sub> braun erscheinenden Zone durch Zerschneiden und Eluieren (Äther) isoliert: 20 mg (**2a**) (43,5%) Rf auf DC. ( $SiO_2$ , Benzol) = 0,55.

Analoge Ansätze verliefen mit reproduzierbarer Ausbeute. Aus 550 mg öligem Coleon E (nicht von Coleon F getrennt) erhielt man in einem Ansatz mit 50 ml Toluol, 40 ml HCl konz. und 10 g Amalgam 197 mg Reduktionsprodukt (39%).

Zur weiteren Reinigung wurde an  $SiO_2$  mit Hexan/Benzol 1:2 erneut chromatographiert (31% Reinausbeute bezogen auf eingesetztes Coleon E). Auch Destillation im Vakuum ist möglich, Sdp. 110–130°/0,0001 Torr, Kugelrohr.

Eigenschaften von **2a**: Mit 2N NaOH violette Ätherphase, sehr wenig Salz in Wasserphase (ätherlösliches Phenolat!);  $FeCl_3$ : rotbraun.

MS.:  $M^+$  314 und 312 (Gemisch von  $C_{20}H_{24}O_3$  und  $C_{20}H_{26}O_3$ );  $m/e$  299, 297 ( $M^+ - CH_3$ ), 232, 230, 218, 216, 205, 203, 149, CD. (Dioxan) ( $\Delta\epsilon$ ): 222 (Tal, 0), 272 (+12,1), ~280 (+10,05), 320–340(0), 415 (–0,69), 463(0), ca. 490 (+0,23), 520 (0);  $c = 0,181$  mg/ml;  $d = 0,5$  cm;  $T = 22^\circ$ . IR. ( $CHCl_3$ ): 3380, 2970, 2930, 1686, 1657, 1640, 1605, 1453, 1392, 1374, 1354, 1327, 1284, 1250, 1150, 992, 922  $cm^{-1}$ . NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,08 (*d*,  $J = 7$  Hz, ca. 3H, C(4) oder C(3)- $CH_3$ ), 1,13 (*s*, ca. 3H, tert. C(20)- $CH_3$  an C(10)), 1,69 (*d*,  $J = 1-2$  Hz, ca. 3H,  $CH_3$  an Doppelbindung), 3,10 (*d*,  $J = 7$  Hz, ca. 2H, C(15)- $CH_2$ ), 4,8–6,0 (*m*, ca. 4H, Vinylprotonen der Seitenkette und an Ring A), 7,12 (*s*, 1H, phenolische OH).

Acetylierung mit Pyridin/Essigsäureanhydrid ergibt **2b**; Rf auf DC. ( $SiO_2$ , Benzol) = 0,6.  $\lambda_{max}^{Athanol}$ : 261. CD. (Dioxan): 233 (0), 265 (+), 310–320 (0), 340 (+);  $c = \text{qual.}$ ,  $d = 0,5$  cm,  $T = 22^\circ$ . IR. ( $CHCl_3$ ): 3289, 2924, 2865, 1770, 1658, ~1639, 1605, 1420, 1372, 1333, 1289, 1177, 1127, 1085, 1000, 917, 892  $cm^{-1}$ . NMR. ( $CDCl_3$ ): 2,25 (*s*, 3H,  $COCH_3$ ).

Katalytische Reduktion: 28 mg **2a**, 30 mg 10proz. Pd/C, 7 ml Eisessig, Aufnahme von ca. 2,5 Mol.-Äqu. inert 10 Min., farblose Lösung, beim Abfiltrieren vom Katalysator wieder gelb werdend, Filtrat zur Vervollständigung der Rückoxydation noch während  $\frac{1}{2}$  Std. intensiv gerührt (Luftzutritt). Reinigung an  $SiO_2$  ( $11 \times 3$  cm) mit Hexan/Benzol 1:5. Aus der einzigen gelben Zone 24 mg gelbes Öl (76%); Rf auf DC. ( $SiO_2$ , Benzol) = 0,55. MS.:  $M^+$  316 ( $C_{20}H_{28}O_3$ ),  $m/e$  314, 299, 285, 271, 244, 232, 220, 218, 206, 194, 181, 127, 91, 55, 41.

CD. (Dioxan) ( $\Delta\epsilon$ ): 218 (0), 221 (–0,97), 230 (0), 273 (+8,95), ~282 (+7,5), 320–345 (0), 410 (–0,53), 466 (0), 485 (+0,12);  $c = 0,133$  mg/ml,  $d = 0,5$  cm,  $T = 22^\circ$ . IR. ( $CHCl_3$ ): 3390, 2960, 2930, 2870, 1682, ~1656, 1636, 1607, 1455, 1392, 1372, 1353, 1289, 1247, 1154, 1092, 977, 905  $cm^{-1}$ . NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,9–1,4 (Überlagerung von 2*d* und 1*t*,  $J = 7$  Hz, ca. 9H, C(3)- und C(4)- $CH_3$ , C(17)- $CH_3$ ), 1,12 (*s*, ca. 3H, tert. C(20)- $CH_3$  an C(10)), 2,36 (*t*,  $J = 7$  Hz, ca. 2H, benzyliche C(15)- $CH_2$ ), 7,07 (*s*, 1H, phenolische OH).

Acetylierung mit Essigsäureanhydrid/Na-Acetat ergibt **3b**: gelbes Öl, Rf auf DC. ( $SiO_2$ , Benzol) = 0,6. MS.:  $M^+$  358 ( $C_{22}H_{30}O_4$ ),  $m/e$  356, 316 (Abspaltung von Keten aus  $M^+$ ), 314 (Abspaltung von Keten aus  $m/e$  356), 299, 232, 220, 218, 206, 149, 43. IR. ( $CHCl_3$ ): 2965, 2930, 2875, 1770, 1725, 1660, 1655, ~1649, 1607, 1455, 1372, 1286, 1184, 1333, 1090, 1009, 905  $cm^{-1}$ .

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *P. Karrer & C. H. Eugster*, *Helv.* **35**, 1139 (1952).  
 [2] *D. Karanatsios, J. S. Scarpa & C. H. Eugster*, *Helv.* **49**, 1151 (1966).  
 [3] *M. Ribí, A. Chang Sin-Ren, H. P. Küng & C. H. Eugster*, *Helv.* **52**, 1685 (1969).  
 [4] *M. Tomita, T. Ibuka & Y. Inubushi*, *Tetrahedron Letters* **1964**, 3617.  
 [5] *D. L. Manson & O. C. Musgrave*, *J. chem. Soc.* **1963**, 1011.  
 [6] *P. K. Grant & W. A. Johnson*, *J. chem. Soc.* **1957**, 4079.  
 [7] *E. Breitmaier, G. Jung & M. Voelter*, *Angew. Chem.* **1971**, 659.  
 [8] *J. S. Scarpa, M. Ribí & C. H. Eugster*, *Helv.* **49**, 858 (1966).  
 [9] *R. H. Thomson*, 'Naturally Occurring Quinones', Academic Press, N.Y. 1971, S. 218, 640 ff.  
 [10] *O. E. Edwards, G. Feniak & M. Los*, *Canad. J. Chem.* **40**, 1540 (1962).  
 [11] *D. H. R. Barton, P. de Mayo, G. A. Morrison & H. Raistrick*, *Tetrahedron* **6**, 48 (1959).  
 [12] *W. Flaig, J.-Ch. Salfeld & E. Baume*, *Liebigs Ann. Chem.* **618**, 117 (1958).  
 [13] *P. Rüedi & C. H. Eugster*, *Helv.* **54**, 1606 (1971).  
 [14] *P. Rüedi & C. H. Eugster*, *Helv.* **55**, 1736 (1972).  
 [15] *D. Karanatsios & C. H. Eugster*, *Helv.* **48**, 471 (1965).  
 [16] *S. Winstein & R. Baird*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 756 (1957).  
 [17] *P. A. Levene & R. E. Marker*, *J. biol. Chemistry* **102**, 301 (1933).  
 [18] *H. Raistrick & P. Rudman*, *Biochem. J.* **63**, 395 (1956).  
 [19] *H. S. Wilgus III & J. W. Gates Jr.*, *Canad. J. Chem.* **45**, 1975 (1967).

193. Steroidal Heterocycles 15<sup>1)</sup>4, 4-Dialkyl- $\Delta^5$ -3-oxosteroids, 1, 4'-spiro [cycloalkyl- $\Delta^5$ -3-oxo-steroids] and Derivatives

by H. C. Neumann and F. W. Stonner

Sterling-Winthrop Research Institute, Rensselaer, N.Y. 12144

(5. VI. 72)

*Summary.* Homologs of 17-hydroxy-4,4-17 $\alpha$ -trimethyl-3-oxo-androst-5-ene-2 $\alpha$ -carbonitrile (**6d**), such as the 4,4-diethyl-(**6a**), 4,4-cyclopentyl-(**6c**) and 4,4-cyclohexyl-(**6b**) analogs were synthesized.

The interesting biological activity exhibited by 17 $\beta$ -hydroxy-4,4, 17-trimethyl-3-oxoandrost-5-ene-2 $\alpha$ -carbonitrile [2] [3] [4] (**6d**), prompted the synthesis of the 4,4-diethyl homolog **6a** and 1,4'-spiro-cyclohexyl- and 1,4'-spiro-cyclopentyl-analogs **6b** and **6c**. Known procedures [5] [6] were employed for alkylation at the C(4) position.

The spiro-cyclopentyl derivative **2c** proved to be unstable when subjected to elevated temperatures, possibly due to rearrangement of the spiro-system resulting from the release of steric compression between the rigid cyclopentyl ring and the hydrogen atom at C(6).

The hydroxymethylene derivatives **4** and the corresponding pyrazoles **9**, isoxazoles **5** and cyanoketones **6** were prepared using procedures similar to those previously

<sup>1)</sup> 14th communication, see [1].