

Anteile, die nicht näher untersucht wurden. Die sauren Anteile, aus Methanol-Wasser und aus Äther-Petroläther umkristallisiert, schmolzen bei 224° und erwiesen sich im Smp., Misch-Smp., Drehung und IR.-Spektrum als identisch mit 3,7-Dioxo-cassan-19-säure (X)⁷⁾¹¹⁾. $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei 1726, 1705 (Schulter), 1660, 1285, 920 (Schulter), 905 cm^{-1} (KBr). Das Analysenpräparat wurde 48 Std. im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ Ber. C 71,82 H 9,04% Gef. C 71,72 H 9,13%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Fr. E. AEBERLI, Fr. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER aufgenommen.

SUMMARY

For the purpose of comparison, 3 β - and 7 β -hydroxycassan-19-oic acids (Va and VIa, respectively) have been prepared. The two triols XI and XII, derived from cassaine, are also described.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

200. Zur Kenntnis der *Erythrophleum*-Alkaloide. 18. Mitteilung¹⁾.

Die Struktur des Cassamins und des Erythrophlamins

von V. P. ARYA²⁾ und B. G. ENGEL

(31. VII. 61)

Die zwei Alkaloide Cassamin und Erythrophlamin sind vor einigen Jahren aus der Rinde von *Erythrophleum guineense* DON als Nebenalkaloide des Cassains³⁾ und des Cassaidins⁴⁾ isoliert worden⁵⁾. Die damalige Untersuchung⁶⁾ gab Auskunft über die Natur der funktionellen Gruppen, mit Ausnahme der Funktion eines Sauerstoffatoms, die unaufgeklärt blieb. Auch das Kohlenstoffgerüst und die Lage der funktionellen Gruppen konnten wegen Materialmangels nicht festgelegt werden.

Die erzielten Ergebnisse seien hier kurz zusammengefasst. Das Cassamin ist eine tertiäre Base, welche, ähnlich wie die anderen tertiären *Erythrophleum*-Alkaloide Cassain³⁾, Cassaidin⁴⁾ und Coumingin⁷⁾, einen Ester einer Carbonsäure mit β -Dimethylamino-äthanol darstellt. Die durch milde saure oder alkalische Hydrolyse daraus entstehende kristalline Carbonsäure, die

¹⁾ 17. Mitt.: V. P. ARYA, B. G. ENGEL & A. RONCO, *Helv.* **44**, 1645 (1961).

²⁾ Jetzige Adresse: Inst. f. Organisk Kemi, Kungl. Tekn. Högskolan, Stockholm 70.

³⁾ a) G. DALMA, *Ann. Chim. applicata* **25**, 569 (1935); *Helv.* **22**, 1497 (1939). b) L. RUZICKA & G. DALMA, *Helv.* **22**, 1516 (1939).

⁴⁾ L. RUZICKA & G. DALMA, *Helv.* **23**, 753 (1940).

⁵⁾ B. G. ENGEL & R. TONDEUR, *Experientia* **4**, 430 (1948); *Helv.* **32**, 2364 (1949). Das Erythrophlamin kommt auch in der Rinde von *E. couminga* BAILLON vor: vgl. L. RUZICKA, PL. A. PLATTNER & B. G. ENGEL, *Experientia* **7**, 160 (1945).

⁶⁾ B. G. ENGEL, R. TONDEUR & L. RUZICKA, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **69**, 396 (1950).

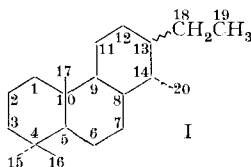
⁷⁾ a) G. DALMA, *Atti X Congr. Intern. Chim. Roma* 1938, Vol. **5**, p. 294. b) L. RUZICKA, G. DALMA & W. E. SCOTT, *Helv.* **24**, 63 (1941). c) L. RUZICKA, G. DALMA, B. G. ENGEL & W. E. SCOTT, *Helv.* **24**, 1449 (1941). d) L. RUZICKA, G. DALMA & W. E. SCOTT, *Helv.* **24**, 179E (1941).

Cassaminsäure, $C_{21}H_{33}O_5$, enthält eine Carboxyl-Gruppe, eine Keto-Gruppe und eine Methoxyl-Gruppe. Die Funktion des fünften Sauerstoffatoms konnte, wie erwähnt, nicht bestimmt werden.

Das andere Alkaloid, das Erythrophlamin, ist ebenfalls der β -Dimethylamino-äthylester einer Carbonsäure, der Erythrophlaminsäure, $C_{21}H_{33}O_6$, welche eine Carboxyl-Gruppe, eine Hydroxyl-Gruppe, eine Keto-Gruppe und eine Methoxyl-Gruppe enthält. Auch hier blieb die Funktion eines Sauerstoffatoms unaufgeklärt. In den beiden Alkaloiden und in den beiden entsprechenden Säuren wurde auf Grund des UV.-Absorptionsspektrums (λ_{max} 219–222 m μ ; $\log \epsilon_{max}$ 4,2) die Anwesenheit einer Doppelbindung in Konjugation zur Carboxyl-Gruppe festgestellt. Es handelt sich dabei um eine Teilstruktur, die auch den anderen bekannten kristallinen *Erythrophleum*-Alkaloiden gemeinsam ist ^{3b)} 4) 7b).

Nachdem aus einer Sendung Rinde von *E. guineense* Cassamin und Erythrophlamin wieder isoliert werden konnten, war es möglich, die im Jahre 1949 unterbrochene Untersuchung wieder aufzunehmen. In Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von Dr. D. W. MATHIESON, School of Pharmacy der Universität London, konnten vor einem Jahr die Formeln IIa für Cassamin und XIIa für Erythrophlamin abgeleitet werden. Die Resultate dieser gemeinsamen Untersuchung sind in einer vorläufigen Mitteilung veröffentlicht worden ⁸⁾. In der vorliegenden Arbeit soll nun über den Beitrag der Zürcher Gruppe näher berichtet werden.

Der bei der Konstitutionsbestimmung befolgte Weg ist in den zwei Reaktionsschemen A und B zusammengefasst ⁹⁾. In der vorliegenden Mitteilung werden die Kohlenstoffatome des hypothetischen Grundkohlenwasserstoffes der *Erythrophleum*-Reihe, des Cassans ^{3b)} ¹⁰⁾, wie in der Formel I angegeben numeriert. Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden auch die Namen dieser Verbindungen vom Cassan abgeleitet. Demnach sind z. B. das Cassamin (IIa) als 7-Oxo- $\Delta^{13;18}$ -cassen-16,19-disäure-16-methylester-19-(β -dimethylamino-äthyl)-ester, das Erythrophlamin (XIIa) als 3β -Hydroxy-7-oxo- $\Delta^{13;18}$ -cassen-16,19-disäure-16-methylester-19-(β -dimethylamino-äthyl)-ester zu bezeichnen.



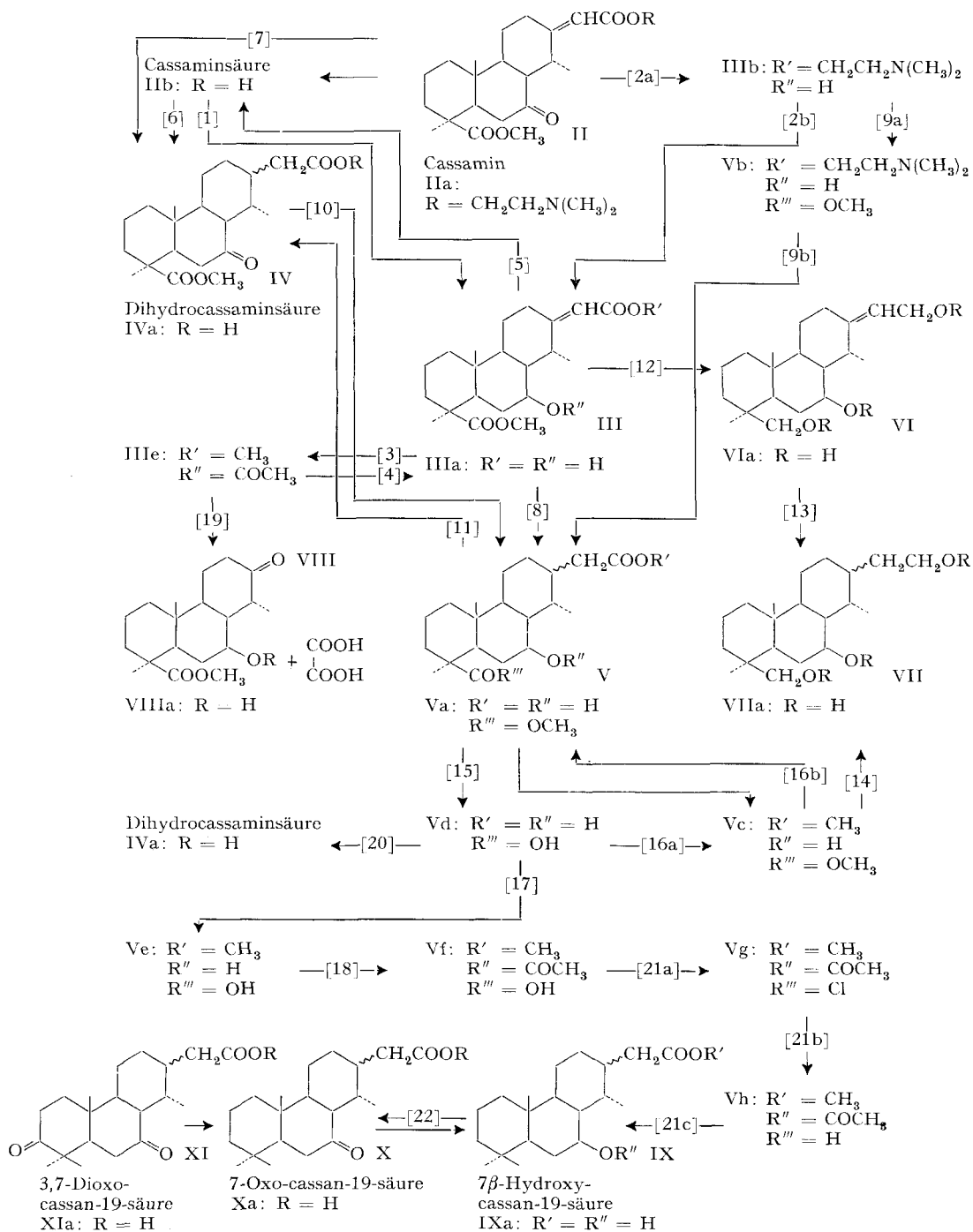
Die als erste bearbeitete Cassaminsäure (IIb) wurde zunächst zur Bestimmung der Funktion des unabgeklärten Sauerstoffatoms verschiedenen Umsetzungen unterworfen. Die Reduktion mit $NaBH_4$ bei Zimmertemperatur oder in der Wärme [1] ¹¹⁾

⁸⁾ D. W. MATHIESON, B. JAGUES & G. T. CHAPMAN; V. P. ARYA & B. G. ENGEL, *Experientia* 16, 404 (1960).

⁹⁾ In den Reaktionsschemen A und B sind die Grundverbindungen aufgeführt. Derivate sind nur angegeben, wenn es für das Verständnis oder die schematische Darstellung der entsprechenden Umsetzung zweckmässig ist. Die einzelnen Umsetzungen sind mit arabischen Zahlen in eckigen Klammern numeriert und werden nach Möglichkeit in der gleichen Reihenfolge im experimentellen Teil beschrieben. Umsetzungen ohne arabische Zahl im Reaktionsschema sind im experimentellen Teil dieser Arbeit nicht aufgeführt.

¹⁰⁾ Zur Konstitutionsaufklärung des Cassains s.: a) L. G. HUMBER & W. I. TAYLOR, *J. chem. Soc.* 1955, 1044. b) F. E. KING, T. J. KING & J. M. UPRICHARD, *ibid.* 1958, 3428. c) W. J. GENSLE & GWENDOLYN M. SHERMAN, *Chemistry & Ind.* 1959, 223; *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5217 (1959). d) R. B. TURNER, E. G. HERZOG, R. B. MORIN & A. RIEBEL, *Tetrahedron Letters* No. 2, 7 (1959); R. B. TURNER, P. E. SHAW, E. G. HERZOG, R. B. MORIN & A. RIEBEL, *Abstr. of Papers*, 138th Meeting ACS, 49P (1960). e) V. P. ARYA & D. W. MATHIESON, *J. chem. Soc.* 1959, 3623.

¹¹⁾ Die arabischen Zahlen in eckigen Klammern im theoretischen und experimentellen Teil verweisen auf die entsprechenden Umsetzungen in den Reaktionsschemen A und B; vgl. auch ⁹⁾.

Reaktionsschema A⁹⁾

liefert einen gut kristallisierenden Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa, aus welchem als Derivate das O-Acetyl-Derivat IIIc ($R' = H$; $R'' = COCH_3$), der Dimethylester IIId ($R' = CH_3$; $R'' = H$) und [3] der Acetoxy-dimethylester IIIe ebenfalls in kristalliner Form erhalten werden können. Der Acetoxy-dimethylester IIIe gibt bei der milden Verseifung [4] den ursprünglichen Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa zurück. Der gleiche Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa entsteht, wenn Cassamin (IIa) mit $NaBH_4$ reduziert [2a] und die so erhaltene Hydroxybase IIIb – als Hydrochlorid isoliert – mit verdünnter Säure hydrolysiert wird [2b]. Der Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa gibt durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid die Cassaminsäure (IIb) zurück [5]. Die katalytische Hydrierung der Cassaminsäure führt [6] zur Dihydrocassaminsäure (IVa), wobei neben der kristallinen Dihydrosäure ein amorphes Isomerengemisch, in grösseren oder kleineren Mengen je nach Versuchsbedingungen, entsteht. Dieses letztere wurde nicht näher untersucht. Cassamin selbst liefert bei der katalytischen Hydrierung [7] eine gesättigte Base, die nicht kristallisiert werden konnte: bei der milden sauren Hydrolyse entsteht daraus erwartungsgemäss die kristalline Dihydrocassaminsäure (IVa). Aus der Dihydrocassaminsäure wurden zur Charakterisierung der Dimethylester IVb ($R = CH_3$), der (p-Phenylbenzoyl)-methylester IVc [$R = CH_2COC_6H_4-C_6H_5(p)$], das S-Benzylthiuronium-Salz und das Dimethylester-dinitrophenylhydrazon hergestellt.

Aus dem Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa kann durch katalytische Hydrierung [8] die kristalline gesättigte Verbindung Va erhalten werden. Auch in diesem Fall entsteht, neben dem kristallinen Hauptprodukt, ein amorphes Isomerengemisch. Die Ergebnisse der Reduktion mit $LiAlH_4$ (vgl. weiter unten) lassen vermuten, dass die amorphe Fraktion im wesentlichen nur zwei Komponenten enthält: den kristallinen Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylester Va und eine mit diesem isomere Verbindung, die sich offenbar nur in der sterischen Lage der Seitenkette am C-13 unterscheiden.

Die gleiche Verbindung Va kann auch aus der Hydroxybase IIIb durch Hydrierung [9a] zur entsprechenden gesättigten Base Vb – als Hydrochlorid isoliert – und darauffolgende milde Hydrolyse mit verdünnter Säure [9b] erhalten werden. Auch die Reduktion der Dihydrocassaminsäure (IVa) mit $NaBH_4$ [10] führt zum gesättigten Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylester Va, wobei nur krist. Produkt entsteht. Wie erwartet, liefert die milde Oxydation des gesättigten Hydroxy-dihydrodisäure-monoesters Va mit Chrom(VI)-oxid [11] die Dihydrocassaminsäure zurück. Wie im Falle der Dihydrocassaminsäure (IVa), ist der Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylester Va durch verschiedene Derivate charakterisiert worden. Von diesen ist nur das S-Benzylthiuronium-Salz kristallin; der Dimethylester Vc und der Acetoxy-dimethylester Vi ($R' = CH_3$; $R'' = COCH_3$; $R''' = OCH_3$) liessen sich hingegen nicht kristallisieren.

Die Behandlung des Dimethylesters IIId ($R' = CH_3$; $R'' = H$) oder dessen Acetyl-Derivates IIIe mit $LiAlH_4$ [12] ergab den ersten Hinweis über die Funktion des fünften Sauerstoffatoms. Die dabei entstehende kristalline Verbindung $C_{20}H_{34}O_3$ (VIa) stellt offenbar ein ungesättigtes Triol dar: sie zeigt im IR.-Spektrum keine Absorptionsbande im Carbonyl-Gebiet, enthält noch eine Doppelbindung (Farbreaktion mit Tetranitromethan und IR.-Banden bei 1660 und 900 cm^{-1}) und ist methoxyl-

frei¹²⁾. Bei der milden Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur entsteht daraus ein amorphes Triacetylderivat VIb ($R = COCH_3$). Die katalytische Hydrierung [13] führt unter Aufnahme einer Molekel Wasserstoff zum kristallinen, gesättigten Triol VIIa (negative Tetranitromethan-Probe, keine IR.-Bande bei 1650 cm^{-1}). Das gleiche gesättigte Triol VIIa entsteht bei der $LiAlH_4$ -Reduktion [14] des gesättigten Hydroxy-dimethylesters Vc. Das kristalline, gesättigte Triol VIIa gibt, ähnlich wie das ungesättigte, ein amorphes Triacetylderivat VIIb ($R = COCH_3$).

Wie schon angedeutet, liefert der Dimethylester Vc des kristallinen Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters Va als einziges Produkt das kristalline Triol VIIa. Wenn die Reduktion mit den amorphen Mutterlaugen dieses Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters ausgeführt wird, entsteht hingegen, neben viel Triol VIIa, auch ein neues isomeres kristallisiertes Triol (Triol B). Auf Grund seiner Bildung aus den amorphen Fraktionen des durch Hydrierung der (C-13)-(C-18)-Doppelbindung der Säure IIIa erhaltenen Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters Va dürfte sich dieses isomere Triol B vom Triol VIIa nur in der sterischen Lage der Seitenkette am C-13 unterscheiden.

Das tieferschmelzende Triol B liefert bei Oxydation mit Chrom(VI)-oxid und darauffolgender Reduktion mit $NaBH_4$ eine Hydroxy-dicarbonsäure, welche wohl die gleiche Bruttoformel $C_{20}H_{32}O_5$ besitzt wie diejenige, die man durch energische Verseifung des kristallinen Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters Va erhält (vgl. weiter unten), jedoch von dieser im Schmelzpunkt, in der Löslichkeit und im IR.-Spektrum deutlich verschieden ist. Auf analoge Oxydationsversuche mit dem gesättigten Triol VIIa musste wegen Materialmangels verzichtet werden.

Es liegen demnach im Cassamin die Methoxyl-Gruppe und das unabgeklärte Sauerstoffatom in einer Carbomethoxy-Gruppe vor. Im Einklang damit zeigt das IR.-Spektrum des Hydroxy-disäure-monomethylesters IIIa neben der für die α,β -ungesättigte Carboxyl-Gruppe charakteristischen Bande bei 1690 cm^{-1} eine Bande bei 1725 cm^{-1} (KBr) und dasjenige des gesättigten Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters Va neben den Banden der freien Carboxyl-Gruppe 1715 cm^{-1} und der assoziierten bei 1690 cm^{-1} eine Bande bei 1730 cm^{-1} (Nujol).

Der direkte Beweis für das Vorliegen einer stark gehinderten Carbomethoxy-Gruppe wurde durch energische Verseifung [15] des Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters Va erbracht. Dieser lieferte dabei eine Hydroxy-dicarbonsäure Vd, welche sich durch Behandlung mit Diazomethan [16a] und darauffolgende milde Hydrolyse [16b] in den ursprünglichen Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylester Va zurücküberführen liess. Auch das amorphe Methylierungsprodukt war nach physikalischen Konstanten und IR.-Spektrum mit dem aus dem Ausgangsmaterial bereiteten Dimethylester Vc identisch.

Die zwei Carboxyl-Gruppen der Hydroxy-dicarbonsäure Vd unterscheiden sich deutlich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften. Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der zwei Carboxyl-Gruppen erlaubt es, die Hydroxy-dicarbon-

¹²⁾ Die Eigenschaft des Triols VIa, Methanol hartnäckig zurückzuhalten, bereitete anfänglich einige Schwierigkeiten. Die Analysenwerte der Proben, welche aus Methanol umkristallisiert worden waren, täuschten nämlich, trotz Trocknen im Hochvakuum, die Anwesenheit eines schwer zu trennenden «methoxylhaltigen» Nebenproduktes vor. Umkristallisation der Proben aus Essigester oder Sublimation im Hochvakuum lieferten Analysenproben, die für die Bruttoformel $C_{20}H_{34}O_3$ (VIa) sehr gut stimmten.

säure Vd in guter Ausbeute selektiv an der sekundären Carboxyl-Gruppe C-19 durch Behandlung mit Methanol-Schwefelsäure [17] zum Monomethylester Ve zu verestern. Von dieser Möglichkeit wurde bei der Überführung der quaternären Carboxyl-Gruppe C-16 in eine Methyl-Gruppe Gebrauch gemacht (vgl. weiter unten). Die potentiometrische Mikrotitration im System 80% Methylcellosolve-20% Wasser¹³⁾ ergibt ein Äquivalent-Gewicht von 183 (ber. 172), und die Kurve zeigt zwei deutliche Stufen, aus welchen die pK_{MCS}^* -Werte¹³⁾ der zwei Carboxyl-Gruppen zu 7,18 und 8,62 ermittelt werden können. Wie aus dem Vergleich zwischen den pK_{MCS}^* -Werten des Hydroxy-dihydro-disäure-monomethylesters Va und anderer Säuren der Cassamin-, Cassain- und Cassaidin-Reihe ersichtlich ist (Tab. I), entspricht der erste Wert (7,18) der Carboxyl-Gruppe, welche in den Alkaloiden mit β -Dimethylamino-äthanol verestert ist, der zweite (8,62) der Carboxyl-Gruppe, die im Cassamin als Carbomethoxy-Gruppe vorliegt. Der auffallend hohe pK_{MCS}^* -Wert dieses Carboxyls hat zu einem

Tabelle I¹⁴⁾. pK_{MCS}^* -Werte von Säuren der Cassamin-, Cassain- und Cassaidin-Reihe

Säure	Formel-Nr.	pK_{MCS}^*	
		19-COOH	16-COOH
Hydroxy-dicarbonsäure	Vd	7,18	8,62
Hydroxy-dicarbonsäure-19-methylester	Ve	—	8,30
Acetoxy-dicarbonsäure-19-methylester	Vf	—	8,37
Cassaminsäure	IIb	7,45	—
Hydroxy-disäure-monomethylester	IIIa	7,65	—
Dihydrocassaminsäure	IVa	7,25	—
Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylester	Va	7,51	—
Dihydroxy-dicarbonsäure	XVIIId	7,85	6,66
Dihydroxy-dicarbonsäure-19-methylester	XVIIe	—	6,81
Erythrophlaminsäure	XIIb	7,33	—
Dihydroxy-disäure-monomethylester	XIIIa	7,63	—
Diketo-disäure-monomethylester	XIVa	7,28	—
Dihydroerythrophlaminsäure	XVa	7,17	—
Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylester	XVIIa	7,29	—
Diketo-dihydrodisäure-monomethylester	XVIa	7,16	—
Cassainsäure (XXIII: R = H) ^{3a)}		7,36	—
Cassaidinsäure (XXIV: R = H) ⁴⁾		7,66	—
3,7-Dioxo- $\Delta^{13,18}$ -cassen-19-säure (XXII: R = H) ^{3a) 7b)}		7,30	—
Cassan-19-säure ^{7d)}		7,50	—
3 β , 7 β -Dihydroxy-cassan-19-säure ^{3b) 4) 7b)}	XVIIIa	7,35	—
3 β -Hydroxy-cassan-19-säure ¹⁾		7,45	—
7 β -Hydroxy-cassan-19-säure ¹⁾	IXa	7,45	—
7-Oxo-cassan-19-säure ¹⁾	Xa	7,32	—

¹³⁾ Methodik und Notation s.: W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HEILBRONNER, *Helv.* 37, 1873 (1954); W. SIMON & E. HEILBRONNER, *Helv.* 38, 508 (1955); 40, 210 (1956); W. SIMON, DORIS MEUCHE & E. HEILBRONNER, *Helv.* 39, 290 (1956); W. SIMON, *Helv.* 41, 1835 (1958).

¹⁴⁾ Die hier angegebenen Werte wurden in unserem Laboratorium von Herrn P. D. Dr. W. SIMON im Rahmen seiner Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Konstitution und scheinbaren Dissoziationskonstanten gemessen und sollen in einer späteren Mitteilung näher diskutiert werden. Wir danken Herrn Dr. SIMON und Herrn Dr. P. F. SOMMER für die Erlaubnis, die Werte in dieser Arbeit zu veröffentlichen.

Vergleich mit quaternären Carboxyl-Gruppen anderer Diterpensäuren Anlass gegeben¹⁵⁾. Die in der Tabelle II zusammengestellten Werte zeigen, dass die pK_{MCS}^* -Werte von der sterischen Lage der Carboxyl-Gruppen und der benachbarten C-Atome abhängig sind¹⁶⁾. Für die gehinderte Carboxyl-Gruppe der Hydroxy-dicarbon-säure Vd und folglich für die entsprechende Carbomethoxy-Gruppe des Cassamins ist aus dem chemischen Verhalten und aus diesem Vergleich gefolgert worden, dass sie quaternär und axial angeordnet sind.

Tabelle II¹⁴⁾. pK_{MCS}^* -Werte von quaternären Carboxyl-Gruppen verschiedener Diterpensäuren

Säure	pK_{MCS}^*
Abietinsäure ^{17 a)}	7,93
Dehydroabietinsäure ^{17a)}	7,90
Vinhaticoesäure ¹⁸⁾	8,01
Agathendicarbonsäure-monomethylester ^{17b)}	8,50
<i>trans</i> -Desoxypodocarpsäure ¹⁹⁾	8,45
Vouacapensäure ¹⁸⁾ XIX: R = H	8,52

Nach diesen Ergebnissen steht die Funktion aller Sauerstoffatome im Cassamin fest, und es soll nun ihre Lage und das Kohlenstoffgerüst besprochen werden.

Der Ozonabbau [19] des Acetoxy-dimethylesters IIIe lieferte, neben einem Bisnor-acetoxy-keton VIIIb (R = COCH₃), Oxalsäure. Im Cassamin ist also die gleiche carboxyltragende Seitenkette $>C=CH-COOH$ enthalten, die in den anderen bekannten kristallinen *Erythrophleum*-Alkaloiden auch vorkommt⁹⁾ 20). Die Überführung des Cassamins in Umwandlungsprodukte der Cassain-Reihe, deren Konstitution bekannt ist⁹⁾, ergab dann den definitiven Beweis für das Vorliegen des in der Formel IIa angegebenen Kohlenstoffgerüsts.

Zunächst wurde noch versucht, nähere Auskunft über die relative Lage der Carboxyl- und der Hydroxyl-Gruppe in der Hydroxy-dicarbonsäure Vd durch Oxydations- und darauffolgende Decarboxylierungs-Versuche [20] zu erhalten. Es wurde nämlich die Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass sich die Hydroxyl-Gruppe am C-3 und die quaternäre Carboxyl-Gruppe am C-4 befinden. Wie bei analogen Terpenverbindungen, müsste in einem solchen Fall bei dieser Reaktionsfolge eine glatte Decarboxylierung, unter Umständen sogar eine Ringaufspaltung der zunächst entstehenden β -Ketosäure eintreten²¹⁾, was jedoch nicht beobachtet wurde. Die in reiner Form nicht isolierte Keto-dicarbonsäure liess sich weder beim Erhitzen im Hochvakuum bei 230°, noch beim Kochen in einem Gemisch Eisessig – konz. Salzsäure 8:2, noch beim Kochen in Collidin decarboxylieren; vielmehr konnte nach Behandlung der Produkte mit Diazomethan und nach chromatographischer Reinigung als einzige definierte Verbindung Dihydrocassaminsäure-methylester (IVb: R = CH₃) isoliert werden.

Die Verknüpfung des Cassamins mit Verbindungen der Cassain-Reihe erfolgte auf folgendem Wege: Ausgehend von dem durch partielle Veresterung [17] der gesättigten

¹⁵⁾ P. F. SOMMER, V. P. ARYA & W. SIMON, *Tetrahedron Letters* 20, 18 (1960).

¹⁶⁾ Für eine nähere Diskussion vgl. ¹⁵⁾ und P. F. SOMMER, Diss. ETH, Zürich 1961, S. 51 u. ff., sowie eine spätere Mitteilung von W. SIMON und Mitarb.

¹⁷⁾ J. SIMONSEN & D. H. R. BARTON, *The Terpenes*, Cambridge 1952, Vol. 3, a) p. 374; b) p. 459.

¹⁸⁾ F. E. KING, D. H. GODSON & T. J. KING, *J. chem. Soc.* 1955, 1117.

¹⁹⁾ U. R. GHATAK, D. K. DATTA & D. RAY, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1728 (1960).

²⁰⁾ B. G. ENGEL, *Helv.* 42, 131 (1959).

²¹⁾ Vgl. z. B. O. JEGGER, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 7, 534 (1950).

Hydroxy-dicarbonsäure Vd erhältlichen 19-Methylester Ve, konnte die freie quaternäre Carboxyl-Gruppe in Stellung 4 in eine Methyl-Gruppe umgewandelt werden. Zu diesem Zweck wurde, nach Acetylierung [18] der Hydroxyl-Gruppe, das Acetylderivat Vf mit Thionylchlorid ins Säurechlorid Vg übergeführt [21a] und dieses, ohne weitere Reinigung, mit $\text{LiAl}(\text{O}i\text{Bu})_3\text{H}$ bei -70° ²²⁾ zum entsprechenden Aldehyd Vh reduziert [21b]. Letzterer liess sich nicht kristallisieren und erwies sich als sehr luftempfindlich. Man verzichtete deshalb auf die Isolierung und unterzog das rohe Produkt einer Reduktion nach HUANG-MINLON²³⁾ [21c]. Als einziges Produkt entstand in einer Gesamtausbeute von über 50% d. Th. (berechnet auf Acetoxy-monomethylester Vf) eine kristalline Hydroxy-carbonsäure vom Smp. 226° . Der Vergleich der Säure, ihres Methylesters und Acetoxy-methylesters mit Proben authentischer 7 β -Hydroxy-cassan-19-säure (IXa) und ihrer entsprechenden Derivate¹⁾ bewies die Identität der zwei Verbindungen. Auch die durch milde Oxydation [22] der Hydroxy-carbonsäure IXa erhältliche 7-Oxo-cassan-19-säure (Xa) war mit dem authentischen Präparat aus Cassain¹⁾ identisch.

Es war nunmehr naheliegend, die gleichen Reaktionen, die beim Cassamin zum Erfolg führten, beim Erythrophlamin (XIIa) anzuwenden (vgl. Reaktionsschema B).

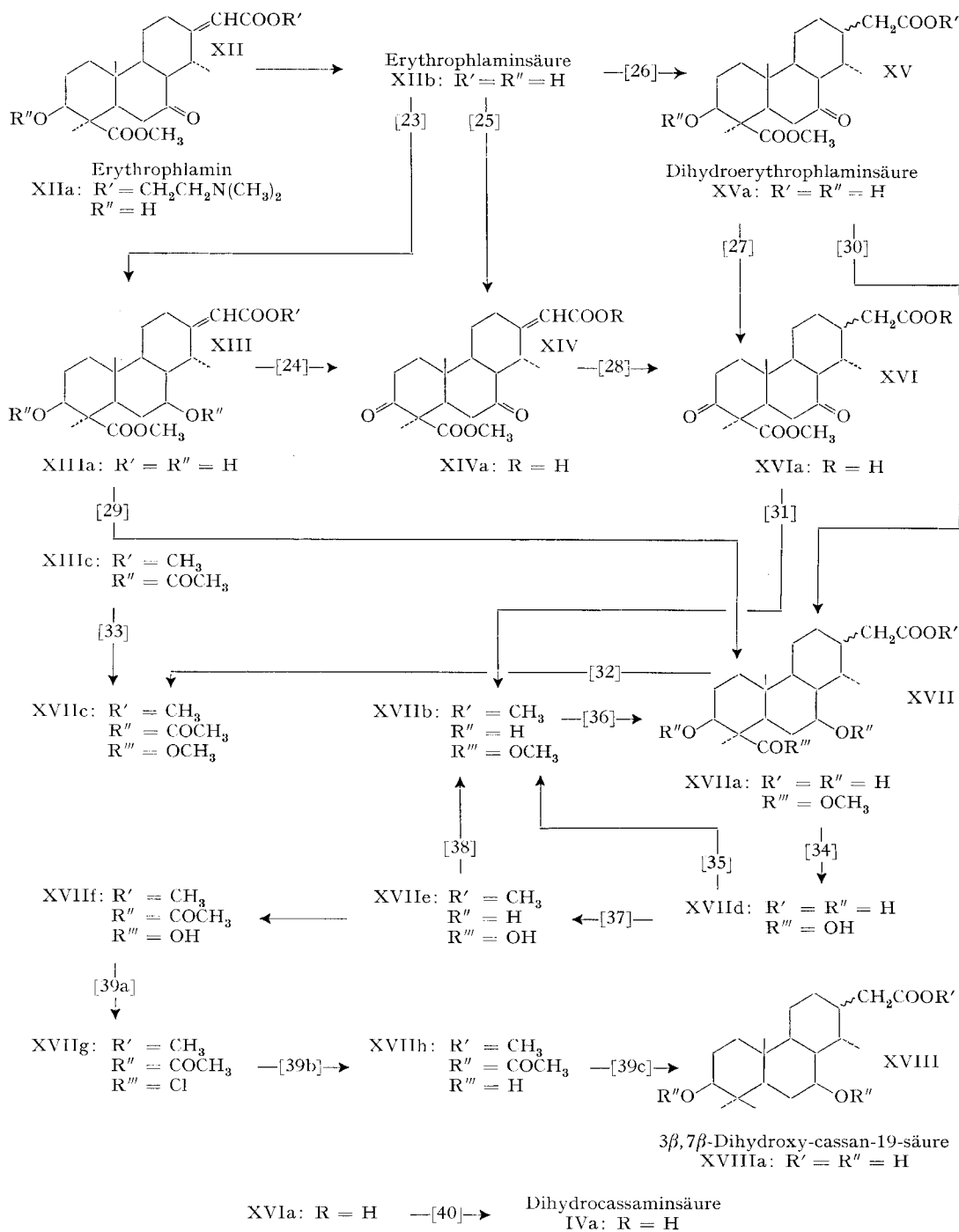
Zunächst wurde zur Charakterisierung der funktionellen Gruppen das Verhalten der Erythrophlaminsäure (XIIb) gegenüber Reduktions- und Oxydations-Reagentien untersucht. Es wurde dabei festgestellt, dass Erythrophlaminsäure (XIIb) mit NaBH_4 einen Dihydroxy-disäure-monomethylester XIIIa liefert [23], welcher seinerseits mit Chrom(VI)-oxid in einen Diketo-disäure-monomethylester XIVa übergeht [24]. Der gleiche Diketo-disäure-monomethylester XIVa entsteht bei der milden Oxydation der Erythrophlaminsäure (XIIa) selbst [25]. Die spektralen Eigenschaften des Diketo-disäure-monomethylesters XIVa zeigen, dass die zwei Keto-Gruppen weder 1,2 noch 1,3 zueinander angeordnet sind und auch nicht in Konjugation zur Doppelbindung der Seitenkette stehen. Unter Annahme des Cassan-Skelettes I müssen also die zwei Keto-Gruppen in zwei verschiedenen Ringen vorliegen.

Die Hydrierung der Erythrophlaminsäure (XIIb) ergibt [26] in sehr guter Ausbeute eine einzige kristalline Dihydroerythrophlaminsäure (XVa), im Gegensatz zur Cassaminsäure (IIa), welche, wie erwähnt, ein Gemisch von mindestens zwei Isomeren liefert. Auch der Diketo-disäure-monomethylester XIVa und der Dihydroxy-disäure-monomethylester XIIIa werden bei der katalytischen Hydrierung in die entsprechenden gesättigten Derivate XVIa bzw. XVIIa als einzige Produkte übergeführt [28] bzw. [29]. Wie erwartet, lässt sich die Dihydroerythrophlaminsäure (XVa) durch Behandlung mit Chrom(VI)-oxid zum Diketo-dihydrodisäure-monomethylester XVIa oxydieren [27] und durch Reduktion mit NaBH_4 zum Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylester XVIIa reduzieren [30]. Auch der Diketo-dihydrodisäure-monomethylester XVIa, in Form des Dimethylesters XVIb ($\text{R} = \text{CH}_3$), wird von NaBH_4 in das entsprechende Derivat XVIIb des Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters XVIIa umgewandelt [31].

Der Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylester XVIIa lässt sich bei der energischen Behandlung mit Lauge zu einer Dihydroxy-dicarbonsäure XVIIId verseifen

²²⁾ H. C. BROWN & R. F. McFARLIN, J. Amer. chem. Soc. 78, 252 (1956); H. C. BROWN & B. C. SUBBA RAO, *ibid.* 80, 5377 (1958).

²³⁾ HUANG-MINLON, J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946).

Reaktionsschema B⁹⁾

[34]. Diese ergibt bei der Methylierung mit Diazomethan [35] den kristallinen Dimethylester XVIIb, identisch mit dem authentischen, durch NaBH_4 -Reduktion des Dihydro-diketo-dimethylesters XVIb ($\text{R} = \text{CH}_3$) erhaltenen Produkt. Milde Verseifung des aus der Dihydroxy-dicarbonsäure XVIIId hergestellten Dimethylesters XVIIb führt [36] zum ursprünglichen Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylester XVIIa. Damit ist das Ausbleiben von Umlagerungen oder Isomerisierungen bei der energetischen alkalischen Verseifung, wie im entsprechenden Falle der Cassaminsäure-Reihe, bewiesen. Die potentiometrische Mikrotitration¹³⁾ der Dihydroxy-dicarbonsäure XVIIId zeigt das Vorliegen zweier Carboxyl-Gruppen (vgl. Tab. I). Die Titrationskurve weist jedoch eine einzige Stufe auf. Die ermittelten pK_{MCS}^* -Werte^{13) 14)} der zwei Carboxyl-Gruppen, 6,66 und 7,85, sind von denjenigen der Hydroxy-dicarbonsäure Vd aus Cassamin (7,18; 8,62) deutlich verschieden. Der niedrigere Wert (6,66) entspricht hier der gehinderten Carboxyl-Gruppe. Die bemerkenswerte Verschiebung um zwei ganze pK_{MCS}^* -Einheiten ist auf die Anwesenheit der Hydroxyl-Gruppe am C-3 zurückzuführen¹⁶⁾.

Die Dihydroxy-dicarbonsäure XVIIId lässt sich, wie die entsprechende Verbindung Vd aus Cassamin, leicht selektiv an der sekundären Carboxyl-Gruppe C-19 unter Bildung des amorphen Monomethylesters XVIIe verestern [37]. Der Monomethylester XVIIe liefert erwartungsgemäss den kristallinen Dimethylester XVIIb bei der Behandlung mit Diazomethan [38]. Das Diacetyl-Derivat XVIIIf des Monomethylesters ist amorph. Es dient als Ausgangsprodukt für die Umwandlung der quaternären Carboxyl-Gruppe C-16 in eine Methyl-Gruppe. Die Reaktionsfolge [39a], [39b], [39c], d. h. die Überführung des Diacetoxy-19-methylesters XVIIIf ins Säurechlorid XVIIIg [39a], dessen Reduktion mit $\text{LiAl}(\text{OBU})_3\text{H}$ ²²⁾ zum Aldehyd XVIIIf [39b], und die Reduktion des letzteren nach HUANG-MINLON²³⁾ [39c], führt zur bekannten^{3b) 4) 7b)} 3 β , 7 β -Dihydroxy-cassan-19-säure (XVIIIa). Die Identität wurde durch den Vergleich der Säure und ihrer Derivate mit authentischen Produkten aus der Cassain-Reihe^{3b) 4) 7b)} gesichert.

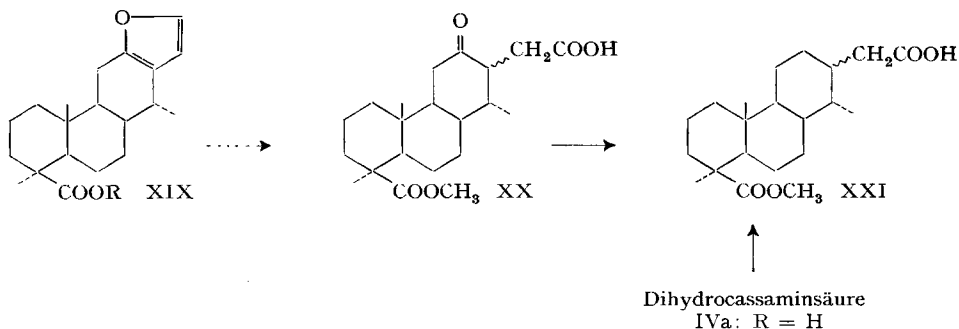
Diese Überführung lässt jedoch nicht nur die Frage nach der Lage der quaternären Carbomethoxy-Gruppe, sondern auch jene der relativen Lage der Hydroxy- und der Keto-Gruppe im Erythrophlamin noch offen. Zur Klärung dieses letzteren Punktes bediente man sich des schon bekannten Unterschiedes in der Reaktionsfähigkeit der zwei Keto-Gruppen am C-3 und am C-7 des Cassan-Gerüsts I^{1) 9c) 9e)}, indem man den Diketo-dihydrodisäure-monomethylester XVIa einer Reduktion nach CLEMMENSEN-MARTIN²⁴⁾ unterzog [40]. Man erhielt dabei als Hauptprodukt die Dihydrocassaminsäure (IVa). Führte man hingegen die gleiche Reaktion ausgehend von der Dihydroerythrophlaminsäure (XVa) selbst aus, so konnte diese unverändert aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen werden. Diese zwei Versuche zeigen, dass die Keto-Gruppe des Erythrophlamins die gleiche Lage am C-7 des Cassan-Gerüsts I wie die Keto-Gruppe des Cassamins einnimmt. Folglich befindet sich die Hydroxyl-Gruppe des Erythrophlamins in Stellung 3.

Es war somit gelungen, für die Cassaminsäure und für die Erythrophlaminsäure das Gerüst und die Lage der funktionellen Gruppen – bis auf jene der Carbomethoxy-Gruppe – festzulegen. In der Zwischenzeit hatte die Arbeitsgruppe unter der Leitung

²⁴⁾ Vgl. E. L. MARTIN, *Organic Reactions* 7, 166 (1942).

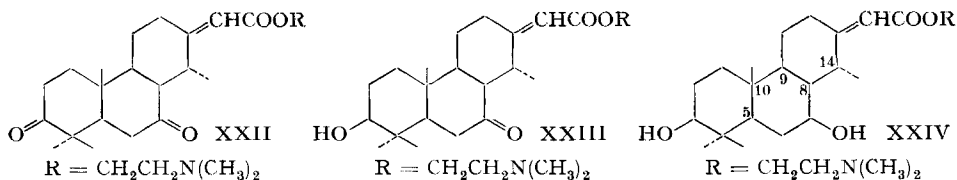
von D. W. MATHIESON Cassamin in ein Umwandlungsprodukt XXI des Vouacapsäure-methylesters (XIX: $R = CH_3$)¹⁸⁾ ^{9b)}, nach dem Reaktionsschema C, übergeführt und somit die chemische und sterische Lage der gehinderten Carbomethoxy-Gruppe sichergestellt.

Reaktionsschema C

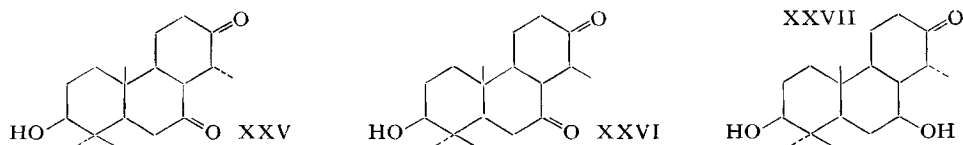


Diese Verknüpfung, zusammen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, liefern den definitiven Beweis für die Richtigkeit der Konstitutionsformeln IIa für Cassamin und XIIa für Erythrophlamin, wobei die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 5, 8, 9, 10 und 14 aus den Untersuchungen von F. E. KING und Mitarbeitern^{9b)} und von R. B. TURNER und Mitarbeitern^{9d)} hervorgeht.

Zur Stereochemie an den Kohlenstoffatomen 3 und 7 ist noch folgendes zu erwähnen: Die Reduktionen der Keto-Gruppe im Cassamin (Reaktionen [1], [10]) und der zwei Keto-Gruppen im Dihydro-diketo-dimethylester XVIb ($R = CH_3$) (Reaktion [31]) entsprechen der Überführung vom Bisdehydrocassaidin (XXII) in Cassain (XXIII) und Cassaidin (XXIV)²⁵⁾.



In beiden Fällen ist, aus Analogie zu den Steroiden²⁶⁾, die Bildung des stabileren äquatorialen Alkohols zu erwarten, wobei jedoch die Anwesenheit der axialen Methyl-Gruppe am C-14 die Verhältnisse am C-7 unübersichtlicher gestaltet. Das von R. B. TURNER beobachtete verschiedene Verhalten der zwei Verbindungen XXV und XXVII



²⁵⁾ B. G. ENGEL, *Helv.* **42**, 1127 (1959).

²⁶⁾ D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.* **1953**, 1027; W. G. DAUBEN, E. J. BLANZ JR., J. JIU & R. A. MICHELL, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3752 (1956); s. a. *Annu. Rep. Progr. Chemistry* **53**, 160 (1956); **54**, 187 (1957).

gegen Alkalien²⁷⁾ liefert eine Stütze für die Zuteilung der 7 β -Konfiguration für Cassaidin und folglich auch für den Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa aus Cassamin und für den Dihydroxy-disäure-monomethylester XIIIa aus Erythrophlamin: die axiale Methyl-Gruppe am C-14 im Acetoxy-diketon XXV epimerisiert sich sehr leicht und führt zur Bildung des stabileren äquatorialen Isomeren XXVI. Die Umlagerung bleibt dagegen beim Ozonisationsprodukt XXVII aus Cassaidinsäure aus. Dieses Verhalten ist nur zu verstehen, wenn die 7-Hydroxyl-Gruppe die β -Konfiguration besitzt und somit äquatorial ist: in einem solchen Fall würde nämlich die Umlagerung der Methyl-Gruppe am C-14 von der α axialen in die β äquatoriale Lage zum Auftreten einer zusätzlichen 1,3-Wechselwirkung zwischen 7-Hydroxyl und 14-Methyl führen. Über die Konfiguration der Seitenkette am C-13 in den Dihydrosäuren liegt bisher keine direkte Auskunft vor; sie ist deshalb in den Formeln als unbekannt (\sim) angegeben.

Wir danken dem INSTITUT POUR L'ETUDE AGRONOMIQUE DU CONGO BELGE (INÉAC), Bruxelles, für die kostenlose Beschaffung der Rinde von *E. Guineense* und der CIBA AKTIENGESellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (V. P. A.) dankt dem CIBA FELLOWSHIP TRUST für die Gewährung eines CIBA Post-doctoral Fellowships.

Experimenteller Teil²⁸⁾

A. Cassaminsäure

7 β -Hydroxy- $\Delta^{13,18}$ -cassen-16,19-disäure-16-methylester (IIIa). – a) Durch Reduktion von Cassaminsäure (IIb)⁶⁾ mit NaBH₄. [7]¹¹⁾. Zu 365 mg Cassaminsäure (IIb) in 14 ml Methanol wurde eine Lösung von 40 mg NaBH₄ in 1 ml 2N NaOH gegeben. Das Reaktionsgemisch liess man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und säuerte es dann mit 2 ml verd. Essigsäure und 2 ml verd. Salzsäure an. Das Reduktionsprodukt schied sich darauf kristallin aus der Lösung aus und wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 312 mg. Aus dem Filtrat liessen sich mit Essigester weitere 50 mg weniger reines Material extrahieren. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhielt man ein bei 234–235° (HV) konstant schmelzendes Präparat. $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ ($c = 0,95$ in Methanol); λ_{max} 222 m μ , $\log \epsilon_{max}$ 4,19; IR.-Banden u. a. bei 3440, 2940, 1725, 1690, 1645, 1460, 1078, und eine charakteristische Gruppe von 6 scharfen Banden im 8–9 μ -Gebiet bei 1260, 1235, 1220, 1196, 1175, 1154, mit zwei Schultern an beiden Enden bei 1275 und 1132 cm⁻¹ (KBr); $pK_{MCS}^{*13)} = 7,65$, Äq.-Gew. 349 (ber. 364). Die Analysenprobe wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

C₂₁H₃₂O₅ Ber. C 69,20 H 8,85 OCH₃ 8,51% Gef. C 69,15 H 8,89 OCH₃ 8,36%

b) Aus Cassamin (IIa)⁵⁾ durch Reduktion mit NaBH₄ und Hydrolyse. [2a]. 435 mg Cassamin (IIa), in 20 ml Methanol gelöst, wurden mit 50 mg festem NaBH₄ in kleinen Portionen versetzt und das Gemisch drei Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Ansäuern mit 2N Salzsäure und Abdestillieren des Methanols im Vakuum wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Äther gewaschen. Die durch Zusatz von verd. Natronlauge freigesetzte Base liess sich in Äther aufnehmen und wog, nach der üblichen Aufarbeitung, 410 mg. Der amorphe Rückstand lieferte beim Versetzen seiner Lösung in Aceton mit einer ätherischen Chlorwasserstoff-Lösung ein kristallisiertes Hydrochlorid. Das Salz wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert und schmolz unter Zersetzung bei 234–235° (HV). $[\alpha]_D^{22} = -52^\circ$ ($c = 1,06$ in Wasser); λ_{max} 227 m μ , $\log \epsilon_{max}$ 4,28; IR.-Banden u. a. bei 3460, 2600, 2460, 1710, 1645, 1380, 1365 (Schulter), 1140, 850 cm⁻¹ (Nujol). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Std. bei 80° getrocknet.

C₂₅H₄₁O₅N, HCl Ber. C 63,60 H 8,97 N 2,97 Cl 7,51%
Gef. „ 63,48 „ 8,93 „ 3,01 „ 7,63%

²⁷⁾ Privatmitteilung von Prof. Dr. R. B. TURNER, The Rice Institute, Houston, Texas.

²⁸⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

Es liegt das *Hydrochlorid des 7 β -Hydroxy- $\Delta^{13,18}$ -cassen-16,19-disäure-16-methylester-19-(β -dimethylamino-äthyl)-esters (IIIb)* vor.

[2b]. Dieses Hydrochlorid (118 mg) wurde während 4 Std. mit kochender 2N-Salzsäure behandelt und lieferte 80 mg kristallisierte Säure IIIa, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 235° (HV) schmolz. Sie war mit dem direkt aus Cassaminsäure erhaltenen Präparat in allen Beziehungen identisch. Zur Analyse wurde das Produkt im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$C_{21}H_{32}O_5$ Ber. C 69,20 H 8,85 OCH_3 8,51% Gef. C 69,28 H 8,84 OCH_3 8,62%

O-Acetyl-Derivat IIIc ($R' = H$; $R'' = COCH_3$). Das Derivat kristallisiert aus Äther-Petroläther und besitzt den Smp. 215° (HV); IR.-Banden u. a. bei 1722, 1688, 1640, 1240, 1157 cm^{-1} (KBr). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 160° sublimiert.

$C_{23}H_{34}O_6$ Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,95 H 8,47%

Dimethylester IIId ($R' = CH_3$; $R'' = H$). Umkristallisiert aus Äther-Pentan und sublimiert im Hochvakuum bei 120°, zeigt das aus der Säure IIIa durch Behandlung mit Diazomethan bereitete Derivat folgende Konstanten: Smp. 127–128°; $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform); λ_{max} 224 $m\mu$, $\log \epsilon_{max}$ 4,23; IR.-Banden u. a. bei 3500, 2940, 2860 (Schulter), 1718, 1645, 1160 cm^{-1} (CCl_4); bzw. 3560, 2960, 1722, 1701, 1654, 1173 cm^{-1} (KBr). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

$C_{22}H_{34}O_5$ Ber. C 69,81 H 9,05 OCH_3 16,40% Gef. C 69,76 H 9,05 OCH_3 16,58%

[3]. Durch Acetylierung des Dimethylesters IIId mit Acetanhydrid in Pyridin erhält man den *Acetoxy-dimethylester IIIe*, der aus Äther-Pentan kristallisiert und bei 155–156° (HV) schmilzt. $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ ($c = 1,40$ in Chloroform); λ_{max} 222,5 $m\mu$, $\log \epsilon_{max}$ 4,25; IR.-Banden u. a. bei 2960, 2900 (Schulter), 1738, 1655, 1245, 1165 cm^{-1} (CCl_4); bzw. 2960, 2890 (Schulter), 1725, 1648, 1245, 1165 cm^{-1} (KBr). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 125° sublimiert.

$C_{24}H_{36}O_6$ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,44 H 8,64%

[4]. Der Acetoxy-dimethylester IIIe wird durch Kochen mit verdünnter methylalkoholischer Natronlauge zur Säure IIIa *verseift*, identisch nach Smp., Misch.-Smp., Drehung und IR.-Spektrum mit dem ursprünglichen Produkt.

$C_{21}H_{34}O_5$ Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 68,93 H 8,76%

[5]. Durch *Oxydation mit Chrom(VI)-oxid* lässt sich die Säure IIIa zurück zu Cassaminsäure (IIb)⁶) oxydieren. 245 mg in 4,5 ml Eisessig lieferten nach Behandlung mit Chrom(VI)-oxid (50 mg in 0,1 ml Wasser und 6 ml Eisessig) bei 45° 197 mg kristallisierte Cassaminsäure vom Smp. 217–218°. $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); λ_{max} 220 $m\mu$, $\log \epsilon_{max}$ 4,10; IR.-Banden u. a. bei 1728 (Schulter), 1715, 1685, 1650, 1222, 1200, 1175 (Schulter), 1160, 1140 (Schulter) cm^{-1} (Nujol), identisch mit dem IR.-Spektrum einer authentischen Probe. Das Analysenpräparat wurde bei 160° im Hochvakuum sublimiert.

$C_{21}H_{30}O_5$ Ber. C 69,58 H 8,34 OCH_3 8,56% Gef. C 69,34 H 8,14 OCH_3 8,64%

7-Oxo-cassen-16,19-disäure-16-methylester (Dihydrocassaminsäure) (IVa). – a) *Aus Cassaminsäure (IIb)*⁶). [6]. 362,5 mg Cassaminsäure (IIb), gelöst in 35 ml Eisessig, wurden in Anwesenheit von vorhydriertem Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 26,0 ml Wasserstoff (ber. für 1 Mol. H_2 bei 21°, 722 Torr: 25,4 ml) wurde die Hydrierung unterbrochen und das Produkt aufgearbeitet. Es kristallisierte aus Äther-Petroläther, wobei aber nur etwa 45% des Rohproduktes in kristalliner Form erhalten werden konnten. Smp. 152°; $[\alpha]_D = +50^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei 1740–1720 (nicht aufgelöst), 1680, 1160 cm^{-1} (KBr); $pK_{MCS}^* = 7,25$, Äq.-Gew. 361 (ber. 364). Zur Analyse wurde die Säure 48 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{21}H_{32}O_5$ Ber. C 69,20 H 8,85 OCH_3 8,51% Gef. C 69,19 H 8,82 OCH_3 8,59%

Das gleiche kristallisierte Produkt IVa konnte in besserer Ausbeute (ca. 64%) durch Hydrierung von Cassaminsäure (IIb) in alkalischer äthanolischer Lösung (1,25 ml 1N NaOH in 20 ml Feinsprit) mit 10-proz. Palladium-Kohle als Katalysator hergestellt werden. Das aus den Mutterlaugen der kristallisierten Säure IVa erhaltene Produkt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es zeigte eine Drehung von $[\alpha]_D = +66^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit) und IR.-Banden u. a. bei 1725–1700 (nicht aufgelöst), 1160 cm^{-1} (KBr).

b) *Aus Cassamin (IIa)*⁵⁾ *durch Hydrierung und Hydrolyse.* [7]. 45 mg Cassamin (IIa) wurden in Eisessig mit vorhydriertem Platinoxid als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 2,70 ml Wasserstoff (ber. für 1 Mol. H₂ bei 22°, 722 Torr: 2,71 ml) wurde die Hydrierung unterbrochen und das Produkt durch zweistündiges Kochen in 2N Salzsäure hydrolysiert. Man erhielt 23 mg der Dihydrocassaminsäure IVa, die zur Analyse aus Äther-Pentan umkristallisiert wurden. Das Produkt schmolz bei 152° und erwies sich nach Misch.-Smp. Drehung und IR.-Spektrum als identisch mit dem unter a) beschriebenen Präparat IVa. Zur Analyse wurde eine Probe bei 80° während 48 Std. im Hochvakuum getrocknet. Gef. C 69,14 H 8,82%.

S-Benzylthiuronium-Salz, kristallisiert aus Äthanol-Wasser; Smp. 148–151°; IR.-Banden u. a. bei 1720 (Schulter), 1702, 1215, 1160 cm⁻¹ (Nujol). Das Analysenpräparat wurde 24 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

C₂₉H₄₂O₅N₂S Ber. C 65,64 H 7,98 N 5,28 S 6,03%
Gef. „ 65,57 „ 7,88 „ 5,21 „ 6,11%

Dimethylester IVb (R = CH₃), kristallisiert aus Äther-Pentan; Smp. 99–100°; [α]_D²⁰ = +58° (c = 1,00 in Feinsprit); λ_{max} 285 mμ, log ε_{max} 2,04; IR.-Banden u. a. bei 2950, 2880 (Schulter), 1736, 1705, 1155, 1100 cm⁻¹ (CCl₄). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

C₂₂H₃₄O₅ Ber. C 69,81 H 9,05 OCH₃ 16,40% Gef. C 69,62 H 8,93 OCH₃ 16,37%

Dimethylester-2,4-dinitrophenylhydrazon, kristallisiert aus Essigester-Äthanol; Smp. 143–144°; λ_{max} 367 mμ, log ε_{max} 4,38; IR.-Banden u. a. bei 3350, 1725, 1626, 1526, 1340, 1317, 1165, 1140 cm⁻¹ (CHCl₃). Das Analysenpräparat wurde 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

C₂₈H₃₈O₈N₄ Ber. C 60,20 H 6,86 N 10,03% Gef. C 60,09 H 6,88 N 10,10%

16-Methylester-19-(p-phenylbenzoyl)-methylester IVc [R = CH₂CO-C₆H₄-C₆H₅(p)], kristallisiert aus Äthanol; Smp. 91–92°; [α]_D²¹ = +35° (c = 1,35 in abs. Alkohol). Das Analysenpräparat wurde zunächst 24 Std. bei 45° im Hochvakuum getrocknet (Analyse A); eine Probe vor dem Verbrennen geschmolzen (Analyse B).

C₃₅H₄₂O₆, 1/2 C₂H₅OH Ber. C 74,37 H 7,80 1/2 C₂H₅OH 3,96%
Analyse A Gef. „ 74,19; 74,27 „ 7,85; 7,94

Gewichtsverlust beim Schmelzen: 3,97%

C₃₅H₄₂O₆ Ber. C 75,24 H 7,58% Analyse B Gef. C 75,11 H 7,68%

7β-Hydroxy-cassan-16,19-disäure-16-methylester (Va). – a) *Aus dem Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa durch Hydrierung.* [8]. 1530 mg Hydroxy-disäure-monomethylester IIIa, in 100 ml Eisessig gelöst, wurden mit 420 mg vorhydriertem Platinoxid als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 104,0 ml Wasserstoff (ber. für 1 Mol. H₂ bei 22°, 722 Torr: 104,5 ml) kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Aufarbeitung ergab ein amorphes Produkt, aus welchem erst nach langem Stehen in Äther-Petroläther 925 mg in kristalliner Form erhalten werden konnten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther, Chloroform-Hexan und schliesslich aus Äther allein wurde ein bei 174° konstant schmelzendes Präparat von [α]_D²¹ = +68° (c = 0,80 in Feinsprit) erhalten. IR.-Banden u. a. bei 3580, 1730, 1715, 1690, 1155 cm⁻¹ (Nujol); pK_{MCS}^{*} = 7,51, Äq.-Gew. 387 (ber. 366). Das Analysenpräparat wurde 48 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

C₂₁H₃₄O₅ Ber. C 68,82 H 9,35 OCH₃ 8,47% Gef. C 68,97 H 9,36 OCH₃ 8,74%

Aus den Mutterlaugen des kristallinen Produktes Va liess sich nur amorphes Material isolieren mit der Drehung [α]_D²¹ = +30° (c = 1,00 in Feinsprit), das im IR.-Spektrum Banden u. a. bei 3500, 1728, 1160, 1105 cm⁻¹ (KBr) zeigte.

b) *Aus dem Hydrochlorid der Base IIIb durch Hydrierung und Hydrolyse.* [9a]. 118 mg Hydrochlorid der Base IIIb in Äthanol (20 ml) wurden in Anwesenheit von vorhydriertem Platinoxid hydriert: Aufnahme 6,35 ml Wasserstoff bei 21°, 725 Torr (ber. für 1 Mol. H₂: 6,30 ml). Nach Filtration wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Äther umkristallisiert. Das gesättigte Hydrochlorid schmilzt bei 117–118° und zeigt ein optisches Drehungsvermögen von [α]_D²⁰ = +28° (c = 0,775 in Wasser). IR.-Banden u. a. bei 3490, 3330, 2680, 1740, 1722, 1665.

1160 cm^{-1} (Nujol). Das im Hochvakuum 48 Std. bei 60° getrocknete Analysenpräparat enthielt noch Kristallwasser.

$\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{N}, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}$ Ber. C 61,01 H 9,42 N 2,84 Cl 7,20%
Gef. „ 61,14; 60,92 „ 9,47; 9,40 „ 2,85 „ 7,33%

Es liegt das *Hydrochlorid des 7 β -Hydroxy-cassan-16,19-disäure-16-methylester-19-(β -dimethyl-amino-äthyl)-esters (Vb)* vor.

[9b]. 60 mg dieses Salzes wurden durch 3stdg. Kochen in 12 ml 2N Salzsäure *hydrolysiert*. Man erhielt 32 mg kristallisierte Säure, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petrol-äther den richtigen Smp. 174° aufwies. Sie war in jeder Beziehung mit der oben beschriebenen Säure identisch. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Std. bei 60° getrocknet. Gef. C 68,69 H 9,43 OCH_3 8,44%.

c) *Aus Dihydrocassaminsäure (IVa) durch Reduktion mit NaBH_4* . [10]. 364 mg Dihydrocassaminsäure (IVa) vom Smp. 152° wurden in 15 ml Methanol mit einer Lösung von 60 mg NaBH_4 in 1 ml 2N NaOH versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Ansäuern mit verd. Essigsäure (4 ml) und 2N Salzsäure (2 ml) und Verdünnen mit 80 ml Wasser, extrahierte man das Reduktionsprodukt mit Äther und dampfte das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der so erhaltene rohe Rückstand (352 mg) lieferte nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 296 mg Säure Va, identisch nach Smp., Misch-Smp., Drehung und IR.-Spektrum mit den oben beschriebenen Präparaten. Die Analysenprobe wurde 48 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Gef. C 68,76 H 9,19 OCH_3 8,62%.

S-Benzylthiuronium-Salz, kristallisiert aus Äthanol-Wasser; Smp. $167\text{--}168^\circ$; IR.-Banden u. a. bei 3560, 1725, 1710, 1685, 1650, 1150, 1100 cm^{-1} (Nujol). Das Analysenpräparat wurde 48 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Es enthielt noch 2 Mol. Kristallwasser.

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}, 2\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 61,22 H 8,51 S 5,64% Gef. C 61,77 H 8,68 S 5,66%

Dimethylester Vc, amorph; $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei 3540 (breit), 1730, 1390, 1155, 1100 cm^{-1} (CCl_4). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5$ Ber. C 69,44 H 9,54% Gef. C 68,81 H 9,39%

Acetoxy-dimethylester Vi ($R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{COCH}_3$; $R''' = \text{OCH}_3$), amorph; $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei 1735, 1384, 1370, 1248, 1157, 1105, 1025 cm^{-1} (CCl_4). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 135° sublimiert.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6$ Ber. C 68,22 H 9,07% Gef. C 68,33 H 9,02%

[11]. Die kristallisierte gesättigte Säure Va lässt sich durch milde *Oxydation mit Chrom (VI)-oxid* dabei 55 mg Dihydrocassaminsäure, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 148° schmolz. Durch weiteres Umkristallisieren stabilisierte sich der Smp. bei 152° . Das Präparat war in allen seinen Eigenschaften mit dem authentischen kristallisierten Hydrierungsprodukt IVa von Cassaminsäure identisch. Das Analysenpräparat wurde 48 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ Ber. C 69,20 H 8,85 OCH_3 8,51% Gef. C 69,00 H 8,91 OCH_3 8,75%

7 β ,16,19-Trihydroxy- $\Delta^{13,18}$ -cassen (VIa). [12]. 220 mg Dimethylester IIIId ($R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{H}$) in 220 ml abs. Äther wurden mit einem grossen Überschuss an LiAlH_4 (400 mg) versetzt, während 2 Std. unter Rückfluss gekocht, nach dem Abkühlen zur Zersetzung des Reagenz-Überschusses mit Essigester vorsichtig behandelt und wie üblich aufgearbeitet. Das Produkt (165 mg) wurde durch Chromatographie an Silicagel in zwei Fraktionen getrennt: die ersten amorphen Eluate (36 mg) enthielten noch unverändertes Ausgangsmaterial (IR.-Banden bei 1722 cm^{-1}). Die späteren Eluate (119 mg) kristallisierten aus Methanol-Essigester und lieferten nach dreimaligem Umlösen ein bei $228\text{--}230^\circ$ schmelzendes Produkt, das mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion ergab. Die Verbindung hält Methanol hartnäckig zurück. Ein Präparat, das zur Analyse im Hochvakuum bei 80° während 24 Std. getrocknet wurde, enthielt noch Kristall-Methanol (Analyse A), das es erst bei der Sublimation im Hochvakuum verlor, unter gleichzeitigem Absinken des Smp. auf 224° (Analyse B). $[\alpha]_D^{20} = -45,5^\circ$ ($c = 0,80$ in Methanol); IR.-Banden u. a. bei 3300, 1660, 1080, 1020, 900 cm^{-1} (KBr).

Analyse A:

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3, 1/5\text{CH}_3\text{OH}$ Ber. C 73,75 H 10,67 OCH_3 1,92% Gef. C 73,38 H 10,66 OCH_3 1,95%

Analyse B:

$C_{20}H_{34}O_3$ Ber. C 74,49 H 10,63 OCH_3 9,62% Gef. C 74,38 H 10,52 OCH_3 0%

Das gleiche ungesättigte Triol VIa entstand in besserer Ausbeute bei der $LiAlH_4$ -Reduktion vom Acetoxy-dimethylester IIIe: aus 320 mg wurden 160 mg analysenreines Triol VIa erhalten (65% d. Th.).

Das *Triacetyl-Derivat VIb* ($R = COCH_3$) liess sich nicht kristallisieren. Es wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 140° zweimal sublimiert. $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ ($c = 1,20$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei 1740, 1670 (Schulter), 1240, 1025 cm^{-1} (CCl_4).

$C_{26}H_{40}O_6$ Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,11 H 9,01%

7 β , 16, 19-Trihydroxy-cassan (VIIa). – a) *Durch katalytische Hydrierung des Triols VIa*. [13]. 161 mg Triol VIa in 32,5 ml Eisessig wurden in Anwesenheit von vorhydriertem Platinoxid als Katalysator (32 mg) bei 21° und 725 Torr hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug 12,7 ml (ber. für 1 Mol. H_2 : 12,65 ml). Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zunächst aus Methanol-Essigester, dann aus Essigester allein umkristallisiert und schliesslich im Hochvakuum bei 180° sublimiert. Die Tetranitromethan-Probe war negativ. Das reine Produkt schmolz bei 223 – 224° (Depression mit dem gleichschmelzenden ungesättigten Triol VIa). $[\alpha]_D^{21} = 0^\circ$ ($c = 1,00$ in Methanol); IR.-Banden u. a. bei 3330, 1056, 1015 cm^{-1} (Nujol). Zur Analyse kam eine im Hochvakuum bei 180° sublimierte Probe.

$C_{20}H_{36}O_3$ Ber. C 74,02 H 11,18% Gef. C 74,07 H 11,21%

b) *Durch Reduktion vom Dimethylester Vc*. [14]. 270 mg des Dimethylesters Vc in 150 ml abs. Äther wurden mit 540 mg $LiAlH_4$ versetzt, das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss gekocht und 24 Std. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 200 mg eines kristallinen Produktes, aus welchem durch Umkristallisieren aus Essigester das gesättigte Triol VIIa (138 mg) vom Smp. 224° erhalten wurde (Mutterlaugen vgl. weiter unten). $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ ($c = 1,00$ in Methanol); IR.-Spektrum identisch mit demjenigen des vorhergehenden Präparates. Das Analysenpräparat wurde 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Gef. C 74,17 H 11,18 OCH_3 0%.

Aus den Mutterlaugen des kristallinen Materials (60 mg) liess sich kein weiteres einheitliches Produkt isolieren: das Gemisch zeigte im IR. eine Bande bei 1725 cm^{-1} , welche auf das Vorhandensein nicht reduzierter Carbomethoxy-Gruppen hinweist.

c) *Durch Reduktion der amorphen Mutterlaugen der Säure Va: Isolierung eines isomeren gesättigten Triols als Nebenprodukt (Triol B)*. Durch Behandlung der Lösung von 1,10 g amorphen Mutterlaugen der Säure Va in 400 ml abs. Äther mit 600 mg $LiAlH_4$ bei Rückflusstemperatur während 3 Std. wurden, nach der üblichen Aufarbeitung, 798 mg eines kristallinen Produktes isoliert, aus welchem bei der Umkristallisation aus Methanol-Essigester 350 mg reines gesättigtes Triol VIIa vom Smp. 224° erhalten werden konnten. Aus den Mutterlaugen (400 mg) liessen sich durch Kristallisation aus Essigester-Ligroin oder Tetrahydrofuran-Ligroin 300 mg eines zweiten kristallinen Produktes gewinnen (Triol B). Es schmolz bei 188 – 189° und zeigte wie das Triol VIIa keine Farbreaktion mit Tetranitromethan. $[\alpha]_D^{20} = +4,5^\circ$ ($c = 1,10$ in Methanol); IR.-Banden u. a. bei 3360, 1278, 1246, 1202, 1170, 1125, 1104, 1088, 1057, 1015, 972, 948 cm^{-1} (Nujol). Das Analysenpräparat wurde zweimal im Hochvakuum bei 150° sublimiert.

$C_{20}H_{36}O_3$ Ber. C 74,02 H 11,18 OCH_3 0% Gef. C 74,40 H 11,10 OCH_3 0%

Das *Triacetyl-Derivat VIIb* ($R = COCH_3$) des Triols VIIa wurde wie üblich durch Behandlung des gesättigten Triols mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur hergestellt. Es ist eine amorphe Verbindung, welche durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt wurde. $[\alpha]_D^{21} = -13^\circ$ ($c = 1,50$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei 1740, 1394, 1376, 1250 (breit), 1026 cm^{-1} (CCl_4). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

$C_{26}H_{42}O_6$ Ber. C 69,30 H 9,40% Gef. C 68,95 H 9,36%

Oxydation des Triols B. 90 mg Triol B in einem Gemisch von 13,5 ml Eisessig und 1,5 ml Wasser wurden mit 1,5 ml KILIANI-Reagens²⁹⁾ versetzt und das Gemisch 3 Std. bei Zimmertemperatur

²⁹⁾ H. KILIANI & B. MERK, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 3564 (1901).

stehengelassen. Nach vorsichtiger Zerstörung des Oxydationsmittel-Überschusses durch Zugabe von Methanol wurde Wasser zugegeben und mit Äther extrahiert. Durch Ausschütteln mit verd. Natriumcarbonat und nochmaliges Ansäuern und Ausäthern wurde die Säure (88 mg) von Spuren eines neutralen Nebenproduktes (1,2 mg) getrennt. Die Säure kristallisierte leicht beim Bespritzen mit Äther. Sie wurde zunächst aus Äther, später aus Chloroform-Hexan und zuletzt aus Essigester-Hexan bis zum konstanten Smp. 251° umkristallisiert. $[\alpha]_D^{21} = +55^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei $1722, 1696, 1670\text{ cm}^{-1}$ (KBr); $pK_{MCS}^* 7,03; 8,30$; Äq.-Gew. 186 (ber. 175). Das Analysenpräparat wurde 24 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{20}H_{30}O_5$ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,15 H 8,52%

Reduktion der Dicarbonsäure aus Triol B mit $NaBH_4$. 30 mg der aus Triol B erhaltenen Dicarbonsäure in 5 ml Methanol und ein Tropfen verd. Natronlauge wurden mit 10 mg $NaBH_4$ reduziert. Nach 12 stdg. Stehen wurde das Gemisch wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 28 mg einer kristallinen Säure, die aus Methanol-Essigester bis zum konstanten Smp. 275° umkristallisiert wurde. $[\alpha]_D^{21} = +54^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei $3460, 1700, 1667\text{ cm}^{-1}$. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 210° sublimiert.

$C_{20}H_{32}O_5$ Ber. C 68,15 H 9,15% Gef. C 68,14 H 8,98%

Die so erhaltene Hydroxy-dicarbonsäure unterscheidet sich deutlich im Smp., Drehung und im IR.-Spektrum von der Hydroxy-dicarbonsäure Vd.

Energische Hydrolyse des Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters Va: 7 β -Hydroxy-cassan-16,19-disäure (Vd). [75]. 170 mg Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylester Va, in einem Gemisch von 10 ml Äthylenglykol und 2 ml Wasser gelöst, wurden mit 2,8 g Kaliumhydroxyd versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht (Temp. $165\text{--}170^{\circ}$). Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 150 mg einer schwer löslichen Verbindung, die nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol-Essigester 60 mg Kristalle vom Smp. $262\text{--}263^{\circ}$ (HV) ergab. $[\alpha]_D^{21} = +46^{\circ}$ ($c = 2,00$ in Methanol); IR.-Banden u. a. bei 3370 (breit), $2960, 2580, 1725, 1395, 1160, 1100\text{ cm}^{-1}$ (KBr); $pK_{MCS}^* = 7,18; 8,62$; Äq.-Gew. 183 (ber. 176). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum während 24 Std. bei 80° getrocknet.

$C_{20}H_{32}O_5$ Ber. C 68,15 H 9,15% Gef. C 68,10 H 9,05%

[76a]. Die Veresterung der Hydroxy-dicarbonsäure Vd (38 mg in 3,8 ml Methanol) mit Diazomethan ergab einen amorphen Dimethylester (35 mg), welcher nach IR.-Spektrum mit dem oben beschriebenen ebenfalls amorphen Dimethylester Vc identisch war.

[76b]. Der so erhaltene Dimethylester wurde einer milden alkalischen Hydrolyse unterzogen. Es entstand der Monomethylester, Smp. 174° ; $[\alpha]_D^{21} = +70^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Feinsprit), identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem Ausgangsmaterial der energischen Hydrolyse, d. h. mit dem Hydroxy-dihydrodisäure-monomethylester Va. Das Analysenpräparat wurde 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{21}H_{34}O_5$ Ber. C 68,82 H 9,35 OCH_3 8,47% Gef. C 68,76 H 9,35 OCH_3 8,09%

Veresterung der Hydroxy-dicarbonsäure Vd mit Methanol-Schwefelsäure: 7 β -Hydroxy-cassan-16,19-disäure-19-methylester (Ve). [77]. 100 mg Hydroxy-dicarbonsäure Vd wurden mit Methanol-Schwefelsäure verestert. Man erhielt einen kristallinen Monomethylester, der bei $171\text{--}172^{\circ}$ schmolz. $[\alpha]_D^{20} = +50^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei $3530, 3450, 1745, 1720, 1700, 1380, 1350, 1270, 1170, 1130, 1105, 1065, 1015, 900\text{ cm}^{-1}$ (Nujol); $pK_{MCS}^* = 8,30$; Äq.-Gew. 364 (ber. 366). Das Analysenpräparat wurde an der Luft bei Zimmertemperatur getrocknet. Es enthielt Kristallwasser, das es erst nach Trocknen über P_2O_5 verlor.

$C_{21}H_{34}O_5, 1/2 H_2O$ Ber. C 67,17 H 9,39 OCH_3 8,26% Gef. C 67,19 H 9,17 OCH_3 8,11%
 $C_{21}H_{34}O_5$ Ber. C 68,82 H 9,35 OCH_3 8,47% Gef. C 68,86 H 9,38 OCH_3 8,43%

[78]. Das aus dem Hydroxy-dicarbonsäure-19-methylester Ve hergestellte Acetyl-Derivat Vf war amorph. $[\alpha]_D^{21} = +54^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei $1730\text{--}1740, 1695, 1245, 1175, 1025\text{ cm}^{-1}$ (CCl_4). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 135° sublimiert.

$C_{23}H_{36}O_6$ Ber. C 67,62 H 8,88% Gef. C 67,57 H 8,70%

Ozonolyse des Acetoxy-dimethylesters IIIe: 7 β -Acetoxy-13-oxo-bisnorcassan-16-säure-methylester (VIIIb) ($R = COCH_3$) und entsprechende Hydroxy-Verbindung (VIIIa) ($R = H$). [19]. 320 mg Acetoxy-dimethylester IIIe in 40 ml Chloroform wurden bei -70° mit Ozon bis zur

Sättigung behandelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Ozonid in 40 ml Methanol-Wasser 3:5 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. (Aufarbeitung der wässerigen Auszüge vgl. weiter unten.) Das amorphe Produkt wies im IR.-Spektrum eine schwache Bande bei 3460 cm^{-1} (CCl_4 -Lösung) auf, welche auf eine partielle Verseifung während der Aufarbeitung hinwies. Es wurde deshalb nachacetyliert und an Aluminiumoxid chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol 4:1 liessen sich 220 mg eines amorphen, farblosen Stoffes isolieren, der nicht kristallisiert werden konnte. Zur Reinigung wurde er zweimal im Hochvakuum bei 110° sublimiert. $[\alpha]_D^{21} = 0^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei 1735, 1247, 1160, 1028 cm^{-1} (CCl_4).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 68,81 H 8,67%

Durch Verseifung der Acetoxy-Verbindung VIIIb ($\text{R} = \text{COCH}_3$) (120 mg) mit 1N alkoholischer Kalilauge (10 ml) wurde das entsprechende *Bisnor-hydroxyketon* VIIIA ($\text{R} = \text{H}$) isoliert. Es wurde zur Reinigung an Aluminiumoxid chromatographiert, woraus es sich mit Benzol als amorphes, farbloses Produkt (80 mg) eluieren liess. Kristallisationsversuche waren erfolglos und die Substanz wurde zur Analyse zweimal im Hochvakuum bei 120° sublimiert. $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 0,50$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei 3540, 1730, 1717 (Schulter), 1235, 1160, 1077 cm^{-1} (CCl_4).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$ Ber. C 70,77 H 9,38% Gef. C 70,72 H 9,27%

Aus den wässerigen alkalischen Auszügen des rohen Ozonisationsproduktes (vgl. oben) wurde die Oxalsäure isoliert. Zu diesem Zweck wurden die Auszüge angesäuert und in einem kontinuierlichen Extraktor mit Äther extrahiert. Nun wurde die ätherische Lösung mit wenig 20-proz. Ammoniak ausgeschüttelt und die Oxalsäure aus den ammoniakalischen Auszügen als Calciumsalz bei erhöhter Temperatur gefällt. Man erhielt 83 mg Niederschlag, der mit verd. Schwefelsäure zersetzt wurde. Nach Abfiltrieren des Calciumsulfates wurde die wässrige saure Lösung im KUTSCHER-STEUDEL-Extraktor mit Äther kontinuierlich extrahiert und der Rückstand nach Abdampfen des Äthers zweimal im Hochvakuum bei 80° sublimiert. Das Sublimat schmolz bei $187\text{--}189^\circ$; Misch-Smp. mit wasserfreier Oxalsäure (Smp. 189°) ohne Erniedrigung.

Oxydation der Hydroxy-dicarbonsäure Vd mit Chrom(VI)-oxid: Decarboxylierungsversuche und Überführung in Dihydrocassaminsäure IVa. [20]. 100 mg Hydroxy-dicarbonsäure Vd in 40 ml 90-proz. Essigsäure wurden mit 45 mg Chrom(VI)-oxid versetzt und 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die dabei erhaltene Säure konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Für die Decarboxylierungsversuche wurde deshalb das Rohprodukt der Oxydation verwendet. Beim ersten Ansatz wurden 10 mg Rohprodukt zur Decarboxylierung auf 230° im Hochvakuum erhitzt. Im zweiten Ansatz löste man 20 mg der erhaltenen Säure in 10 ml eines Gemisches von Eisessig und konz. Salzsäure (8:2) auf und kochte die Lösung drei Std. unter Rückfluss. Für den dritten Ansatz wurden 70 mg Säure in 20 ml *sym*-Collidin gelöst und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Durch Behandlung der aus den Decarboxylierungsansätzen regenerierten Säure mit Diazomethan entstand jeweils als einziges Produkt ein kristalliner Dimethylester, der sich nach Smp., Misch-Smp., Drehung und IR.-Spektrum als identisch mit authentischem Dihydrocassaminsäuremethylester (IVb: $\text{R} = \text{CH}_3$) erwies. Eine Probe Dimethylester aus dem zweiten Decarboxylierungsansatz wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° sublimiert.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$ Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,49 H 8,96%

Eine Probe (69 mg) Dimethylester aus dem dritten Decarboxylierungsansatz wurde in 6 ml Äthanol mit 1,5 ml 2N Kalilauge und 2,5 ml Wasser versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach der Verseifung erhaltene Säure wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert und war identisch mit authentischer Dihydrocassaminsäure IVa. Das Analysenpräparat wurde 48 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ Ber. C 69,20 H 8,85 OCH_3 8,51% Gef. C 69,39 H 8,90 OCH_3 8,59%

7 β -Hydroxy-cassan-19-säure (IXa). [21a]. 580 mg Acetoxy-dicarbonsäure-19-methylester Vf, in 40 ml abs. Äther gelöst, wurden bei 0° mit einer Lösung von 1 ml Pyridin und 1 ml Thionylchlorid in 19 ml abs. Äther versetzt. Das Gemisch wurde 24 Std. bei 0° stehengelassen und anschliessend mit Wasser und mit eiskalter 1-proz. Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (510 mg), eine farblose, amorphe Verbindung, hatte eine Drehung von

$[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ ($c = 1,00$ in Tetrachlorkohlenstoff). Nach dem IR.-Spektrum [Banden u. a. bei 1804, 1735, 1244, 1024, 835 cm^{-1} (CCl_4)] lag das *Säurechlorid Vg* vor.

[27 b]. Dieses wurde ohne weitere Charakterisierung in 40 ml abs. Äther gelöst und bei -80° mit einer Lösung von 500 mg $\text{LiAl}(\text{OEt})_3\text{H}$ in 25 ml Diäthylenglykol-dimethyläther («Diglyme») nach BROWN und Mitarb.²²⁾ in Stickstoff-Atmosphäre tropfenweise versetzt. Nach zwei Stunden wurde das Gemisch auf 1N Salzsäure gegossen, mit Äther extrahiert und mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 440 mg Substanz, die zur weiteren Reinigung durch eine Säule von Aluminiumoxid (Akt. I-II) filtriert wurde. Es wurden so 400 mg amorpher *Aldehyd Vh* erhalten. [IR.-Banden u. a. bei 1730, 1245, 1024 cm^{-1} , mit Schultern bei 1800 (unverändertes Säurechlorid) und 1690 (Spuren von Säure) cm^{-1} (CCl_4)]. Der Aldehyd gab eine positive Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Das so gebildete Dinitrophenylhydrazon zeigte im UV. eine Absorptionsbande bei 360 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4,29).

[27 c]. Der Aldehyd (400 mg) wurde unmittelbar nach seiner Isolierung und Charakterisierung einer Reduktion nach WOLFF-KISHNER (HUANG-MINLON-Modifikation²³⁾: 15 ml Äthylenglykol, 600 mg Natrium und 1 ml Hydrazinhydrat) unterworfen. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten 276 mg kristallisierte Säure erhalten werden. Nach chromatographischer Reinigung an Silicagel betrug die Ausbeute 216 mg. Das gereinigte Produkt wurde aus Essigester umkristallisiert und schmolz bei 226° . Mischprobe mit 7 β -Hydroxy-cassan-19-säure (IXa), erhalten aus 3,7-Dioxy-cassan-19-säure XIa¹⁾, ohne Erniedrigung. Auch in den übrigen Eigenschaften war die so erhaltene Säure mit 7 β -Hydroxy-cassan-19-säure identisch. $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 74,49 H 10,63% Gef. C 74,48 H 10,53%

Der *Methylester* kristallisierte aus Pentan und schmolz bei $103\text{--}104^\circ$. Er erwies sich nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum ebenfalls als identisch mit 7 β -Hydroxy-cassan-19-säure-methylester (IXb: $\text{R}' = \text{CH}_3$; $\text{R}'' = \text{H}$)¹⁾. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 120° sublimiert.

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3$ Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,72 H 10,60%

Der *Acetoxy-methylester* war amorph. Sein IR.-Spektrum war mit demjenigen des ebenfalls amorphen 7 β -Acetoxy-cassan-19-säure-methylesters (IXc: $\text{R}' = \text{CH}_3$; $\text{R}'' = \text{COCH}_3$)¹⁾ identisch. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 110° sublimiert.

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4$ Ber. C 72,97 H 10,12% Gef. C 73,28 H 10,20%

7-Oxo-cassan-19-säure (Xa). [22]. Die Oxydation der oben beschriebenen Hydroxy-säure IXa (160 mg) mit Chrom(VI)-oxid (50 mg) in Eisessig-Wasser 3:1 (2,5 ml) ergab 142 mg kristallisierte Ketosäure, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei $227\text{--}228^\circ$ schmolz. Der Misch-Smp. mit einer Probe 7-Oxo-cassan-19-säure (Xa) aus Cassain¹⁾ war unverändert und die IR.-Spektren beider Proben identisch. $[\alpha]_D^{25} = +24^\circ$ ($c = 1,00$ in Methanol). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$ Ber. C 74,96 H 10,06% Gef. C 75,00 H 10,25%

Der amorphe *Methylester* wurde durch Sublimation im Hochvakuum bei 140° gereinigt und ergab das gleiche IR.-Spektrum wie das ebenfalls amorphe Vergleichspräparat (Xb: $\text{R} = \text{CH}_3$) aus Cassain¹⁾. $[\alpha]_D = +32,5^\circ$ ($c = 1,84$ in Feinsprit).

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ Ber. C 75,40 H 10,25% Gef. C 75,37 H 10,23%

Das *Methylester-2,4-dinitrophenylhydrazon* kristallisierte aus Methanol-Wasser oder aus Essigester-Äthanol. Es schmolz bei $152\text{--}154^\circ$ und zeigte im UV.-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei λ_{max} 346 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon_{\text{max}}$ 4,30. Misch-Smp. und IR.-Spektrum bestätigten die Identität mit dem entsprechenden Derivat aus Cassain. Das Analysenpräparat wurde 24 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_4$ Ber. C 63,01 H 7,44 N 10,89% Gef. C 62,81 H 7,65 N 10,43%

B. Erythroplaminsäure

3 β ,7 β -Dihydroxy- $\Delta^{13;18}$ -cassen-16,19-disäure-16-methylester (XIIIa). [23]. 380 mg Erythroplaminsäure (XIIb)⁶⁾ in 14 ml Methanol wurden mit 40 mg NaBH_4 gelöst in 2 ml 2N Natronlauge, behandelt. Nach 16stdg. Stehen wurde das Gemisch angesäuert und das kristallin aus-

gefallene Produkt abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 260 mg reinen Dihydroxy-disäure-monomethylester XIIIa vom Smp. 273–274°. $[\alpha]_D^{23} = -60^\circ$ ($c = 1,08$ in Methanol); λ_{max} 221 m μ , $\log \epsilon_{max}$ 4,14; IR.-Banden u. a. bei 1705 (Schulter), 1688, 1645, 1127, 1094 (Schulter), 1084, 1024, 869 cm^{-1} , und eine charakteristische Gruppe von Banden im 8–9 μ -Gebiet bei 1270, 1252 (Schulter), 1241, 1220, 1202, 1177 cm^{-1} , mit Schultern an beiden Enden bei 1280 und 1159 cm^{-1} (KBr); $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,63$, Äq.-Gew. 378 (ber. 380). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 210° sublimiert.

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_6$ Ber. C 66,30 H 8,48 OCH_3 8,17% Gef. C 66,33 H 8,34 OCH_3 8,46%

Der durch Behandlung der Säure XIIIa mit Diazomethan erhaltene Dimethylester XIIIb ($R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{H}$) war amorph. Er liess sich im Hochvakuum bei 140° sublimieren und zeigte eine Drehung $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$ ($c = 0,28$ in Chloroform).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6$ Ber. C 66,98 H 8,69% Gef. C 66,18 H 8,63%

Aus dem Dimethylester XIIIb entstand bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin der kristalline Diacetoxy-dimethylester XIIIc vom Smp. 169–170°. $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ ($c = 0,80$ in Chloroform); λ_{max} 222,5 m μ , $\log \epsilon_{max}$ 4,26; IR.-Banden u. a. bei 1742, 1657, 1375, 1248, 1168, 1032 cm^{-1} (CCl_4). Zur Analyse wurde das Derivat im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_8$ Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,25 H 8,11%

3,7-Dioxo- $\Delta^{13,18}$ -cassen-16,19-disäure-16-methylester (XIVa). [24]. 60 mg Dihydroxy-disäure-monomethylester XIIIa in 1 ml Eisessig wurden mit 25 mg Chrom(VI)-oxid (gelöst in einem Gemisch von 0,5 ml Wasser und 2,5 ml Eisessig) bei 45° versetzt. Nach 1½ Std. wurde das Produkt durch Verdünnen mit Wasser und Extrahieren isoliert. Man erhielt 52 mg Substanz, die nach chromatographischer Reinigung an Silicagel den reinen Diketo-disäure-monomethylester XIVa vom Smp. 233–234° ergab. $[\alpha]_D^{24} = -108^\circ$ ($c = 0,25$ in Methanol); IR.-Banden u. a. bei 1735 (Schulter), 1717–1710, 1694 (Schulter), 1650, 1250, 1230, 1200, 1160, 1110 cm^{-1} (KBr); $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,28$. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$ Ber. C 67,00 H 7,50% Gef. C 66,56 H 7,37%

3,7-Dioxo- $\Delta^{13,18}$ -cassen-16,19-disäure-dimethylester (XIVb: $R = \text{CH}_3$). – a) Aus Erythro-phlamin säure-methylester (XIIc: $R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{H}$)⁶. [25]. 120 mg Erythro-phlamin säure-methylester (XIIc: $R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{H}$) in 10 ml Eisessig wurden mit 30 mg Chrom(VI)-oxid (in 0,1 ml Wasser und 5 ml Eisessig) bei 45° oxydiert. Das Rohprodukt, erhalten durch Verdünnen mit Wasser und Extrahieren mit Äther, wurde chromatographisch gereinigt. Ausbeute 105 mg kristallisierter Diketo-dimethylester XIVb ($R = \text{CH}_3$) vom Smp. 130–131°. $[\alpha]_D^{24} = -101^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform); λ_{max} 222 m μ , $\log \epsilon_{max}$ 4,10; IR.-Banden u. a. bei 1747 (Schulter), 1720, 1655, 1267, 1245, 1226, 1200, 1161, 1107, 1080, 1020 cm^{-1} (CCl_4); bzw. 1735, 1710, 1648, 1265, 1245, 1229, 1200, 1161, 1105, 1085, 1014 cm^{-1} (KBr). Zur Analyse wurde das Produkt im Hochvakuum bei 122° sublimiert.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$ Ber. C 67,66 H 7,75 OCH_3 15,90% Gef. C 67,42 H 7,87 OCH_3 16,28%

b) Aus dem Dimethylester XIIIb ($R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{H}$). 40 mg Dimethylester XIIIb in 1 ml Eisessig wurden mit einer Lösung von 20 mg Chrom(VI)-oxid in 0,4 ml Wasser und 3 ml Eisessig bei 45° versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 33 mg Rohprodukt vom Smp. 125°, aus welchem nach chromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus Äther den gewünschten Diketo-dimethylester XIVb ($R = \text{CH}_3$) vom Smp. 130–131° gewonnen wurde. Er erwies sich nach Misch-Smp. und Drehung als identisch mit dem oben beschriebenen Präparat. Gef. C 67,58 H 7,83 OCH_3 16,47%.

3 β -Hydroxy-7-oxo-cassan-16,19-disäure-16-methylester (Dihydroerythro-phlamin säure) (XVa). [26]. 115 mg Erythro-phlamin säure (XIIb)⁶ in Äthanol (15 ml) und 1N Natronlauge (0,5 ml) nahmen in Anwesenheit eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators (57,5 mg) 7,95 ml Wasserstoff bei 22° und 700 Torr auf (ber. für 1 Mol. H_2 7,96 ml). Nach der üblichen Aufarbeitung (Eindampfen, Ansäuern, Extrahieren) erhielt man 114 mg Dihydroerythro-phlamin säure (XVa), die sich leicht aus Essigester umkristallisieren liess. Smp. 227–228°; $[\alpha]_D^{22} = +50^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei 1740, 1700, 1684, 1305, 1220, 1195, 1163, 1125, 1034 cm^{-1} (KBr);

$pK_{MCS}^* = 7,17$, Äq.-Gew. 384 (ber. 380). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$C_{21}H_{32}O_6$ Ber. C 66,30 H 8,48 OCH_3 8,16% Gef. C 66,48 H 8,38 OCH_3 8,08%

Der *Dimethylester XVb* ($R' = CH_3$; $R'' = H$) kristallisiert aus Äther-Petroläther und schmilzt bei 175 – 176° ; $[\alpha]_D^{22} = +55^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei 1735 , 1720 , 1695 , 1300 , 1220 , 1200 , 1183 , 1160 , 1125 , 1094 , 1066 , 1035 , 1008 cm^{-1} (KBr). Das Derivat wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

$C_{22}H_{34}O_6$ Ber. C 66,98 H 8,69% Gef. C 67,15 H 8,80%

3,7-Dioxo-cassan-16,19-disäure-16-methylester (XVIa). [27]. Die Oxydation von 380 mg Dihydroerythrophlaminsäure XVa mit Chrom(VI)-oxid (80 mg in 5 ml 80 -proz. Essigsäure) bei 35° ergab 370 mg Diketo-dihydrodisäure-monomethylester XVIa vom Smp. 203 – 204° ; $[\alpha]_D^{22} = +13^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei 1735 , 1717 – 1710 (Doublett), 1687 , 1225 , 1195 , 1177 , 1160 , 1139 , 1105 cm^{-1} (KBr); $pK_{MCS}^* = 7,16$, Äq.-Gew. 356 (ber. 378). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

$C_{21}H_{30}O_6$ Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,74 H 8,07%

Der *Dimethylester XVIb* ($R = CH_3$), erhalten durch Behandlung des oben beschriebenen Diketo-dihydrodisäure-monomethylesters XVIa mit Diazomethan, besitzt den Smp. 148 – 149° . IR.-Banden u. a. bei 1724 , 1714 , 1700 , 1260 , 1244 – 1234 (Doublett), 1155 , 1102 , 1005 cm^{-1} (KBr).

Der gleiche Dimethylester XVIb ($R = CH_3$) entsteht bei der Hydrierung des *Dimethylesters XIVb* ($R = CH_3$) [28]. 120 mg XIVb wurden in Äthanol als Lösungsmittel in Anwesenheit eines 10 -proz. Palladium-Kohle-Katalysators (60 mg) hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug $7,90\text{ ml}$ bei 20° , 723 Torr (ber. für 1 Mol. H_2 $7,80\text{ ml}$). Das Produkt XVIb ($R = CH_3$), identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit vorigem Präparat, wurde aus Petroläther umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum bei 115° sublimiert. Smp. 148 – 149° ; $[\alpha]_D^{22} = +16^\circ$ ($c = 1,60$ in Chloroform).

$C_{22}H_{32}O_6$ Ber. C 67,32 H 8,22 OCH_3 15,82% Gef. C 67,39 H 8,23 OCH_3 16,01%

3β,7β-Dihydroxy-cassan-16,19-disäure-16-methylester (XVIIa). – a) Aus dem *Dihydroxy-disäure-monomethylester XIIIa* durch Hydrierung. [29]. Der Dihydroxy-disäure-monomethylester XIIIa (300 mg) lieferte durch Hydrierung in Äthanol mit 10 -proz. Palladium-Kohle als Katalysator die Säure XVIIa (H_2 -Aufnahme bei 22° , 725 Torr : $20,00\text{ ml}$; ber. für 1 Mol. H_2 : $20,00\text{ ml}$). Diese schmilzt bei 215 – 252° und lässt sich aus Methanol-Essigester umkristallisieren. $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$ ($c = 1,50$ in Methanol); IR.-Banden u. a. bei 1722 , 1688 , 1296 , 1275 , 1250 , 1225 , 1205 , 1191 , 1162 , 1127 , 1070 , 1028 , 1008 , 980 cm^{-1} (KBr); $pK_{MCS}^* = 7,29$, Äq.-Gew. 376 (ber. 382). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert.

$C_{21}H_{34}O_6$ Ber. C 65,94 H 8,96 OCH_3 8,11% Gef. C 66,11 H 9,05 OCH_3 8,11%

b) Aus *Dihydroerythrophlaminsäure (XVa)* durch Reduktion mit $NaBH_4$. [30]. 36 mg Dihydroerythrophlaminsäure (XVa) in 3 ml Methanol und $0,2\text{ ml}$ $2N$ NaOH wurden mit 10 mg $NaBH_4$ versetzt. Man liess 24 Std. stehen und isolierte das Reduktionsprodukt durch Ansäuern und Filtrieren. Das Produkt wurde aus Methanol-Essigester umkristallisiert und erwies sich als identisch nach Smp., Misch-Smp., $[\alpha]_D$ und IR.-Spektrum mit dem durch Hydrierung erhaltenen Präparat. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Gef. C $66,24$ H $8,63\%$.

c) Aus dem *Dihydro-diketo-dimethylester XVIb* ($R = CH_3$) durch Reduktion mit $NaBH_4$ (als *Dimethylester XVIIb*). [31]. 175 mg Dihydro-diketo-dimethylester XVIb ($R = CH_3$) in 10 ml Methanol wurden mit 45 mg $NaBH_4$ versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 170 mg Produkt, das aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiert wurde. Der Dihydro-dihydroxy-dimethylester XVIIb schmilzt bei 165° und besitzt $[\alpha]_D^{22} = +50^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei 3560 , 1735 , 1705 , 1276 , 1240 , 1195 , 1157 , 1125 , 1091 , 1034 , 1010 cm^{-1} (CCl_4).

[32]. Der *Dihydro-diacetoxy-dimethylester XVIIc*, hergestellt aus der Säure XVIIa durch Behandlung mit Diazomethan und darauffolgende Acetylierung, kristallisiert aus Äther-Petroläther und schmilzt bei 163 – 164° . $[\alpha]_D^{22} = +63,5^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform); IR.-Banden u. a. bei

1736, 1300 (Schulter), 1245, 1210 (Schulter), 1160, 1130, 1030 cm^{-1} (CCl_4). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 130° sublimiert.

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_8$ Ber. C 64,98 H 8,39% Gef. C 64,74 H 8,41%

Die gleiche Verbindung XVIIc entstand aus dem ungesättigten Diacetoxy-dimethylester XIIIc durch Hydrierung [33]. 241 mg Diacetoxy-dimethylester XIIIc in 20 ml Essigester wurden in Anwesenheit von 80 mg 10-proz. Palladium-Kohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 12,8 ml (22°, 725 Torr; berechnet für 1 Mol. H_2 : 12,7 ml). Das Hydrierungsprodukt wurde an Aluminiumoxid chromatographiert und daraufhin aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 163–164°; $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ$ ($c = 1,97$ in Chloroform). Das Produkt ist identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit vorigem Derivat. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_8$ Gef. C 64,70 H 8,31%

Energische alkalische Hydrolyse des Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylesters XVIIa: 3 β , 7 β -Dihydroxy-cassan-16,19-disäure (XVIIId). [34]. 150 mg Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylester XVIIa wurden in einem Gemisch von 10 ml Äthylenglykol und 2,5 ml Wasser gelöst, mit 2,8 g Kaliumhydroxid versetzt und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde zuerst aus Methanol-Essigester und schliesslich aus Methanol allein umkristallisiert: Smp. 283–284°; $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$ ($c = 1,00$ in Methanol); IR.-Banden u. a. bei 1698 (Schulter), 1686, 1270, 1225, 1205, 1190, 1160 (breit), 1125, 1090, 1025–1007 (Doublet) cm^{-1} (KBr); $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 7,25$ (6,66; 7,85), Äq.-Gew. 192 (ber. 184). Eine bei 230° im Hochvakuum sublimierte Probe wurde analysiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_6$ Ber. C 65,19 H 8,75% Gef. C 65,15 H 8,65%

[35]. Durch Behandlung mit Diazomethan liess sich die Dihydroxy-dicarbonsäure XVIIId in den Dimethylester überführen; Smp. 165°, identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem schon beschriebenen Präparat XVIIb.

[36]. Milde Hydrolyse des so erhaltenen Dimethylesters XVIIb lieferte eine Säure vom Smp. 251–252°, $[\alpha]_D^{25} = +68^\circ$ ($c = 1,00$ in Methanol), identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem ursprünglichen Dihydroxy-dihydrodisäure-monomethylester XVIIa. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 230° sublimiert.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_6$ Ber. C 65,94 H 8,96% Gef. C 65,91 H 8,95%

Veresterung der Dihydroxy-dicarbonsäure XVIIId mit Methanol-Schwefelsäure: 3 β , 7 β -Dihydroxy-cassan-16,19-disäure-19-methylester (XVIIe). [37]. 100 mg Dihydroxy-dicarbonsäure XVIIId in 5 ml abs. Methanol wurden mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Durch Verdünnen mit Wasser und Extrahieren mit Äther wurde das Produkt isoliert. Es liess sich nicht kristallisieren und wurde durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt. $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit); IR.-Banden u. a. bei 1735 (Schulter), 1725 (Schulter), 1709, 1634, 1200, 1160, 1130, 1030, 1010 cm^{-1} (KBr); bzw. 3500, 1720, 1690 (Schulter), 1165, 1125, 1090, 1030, 1008 cm^{-1} (CHCl_3); $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 6,81$, Äq.-Gew. 399 (ber. 382). Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 160° sublimiert. Es erwies sich als hygroskopisch und musste vor der Analyse im Vakuum geschmolzen werden.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_6$ Ber. C 65,94 H 8,96% Gef. C 65,62 H 9,10%

Das Diacetyl-Derivat XVIIIf obigen Methylesters ist ebenfalls amorph. Es sublimiert im Hochvakuum bei 180° und besitzt $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform). IR.-Banden u. a. bei 1725 (breit), 1245, 1172, 1130, 1028, 1008 cm^{-1} (KBr); bzw. 1734, 1700, 1240, 1175, 1130, 1030, 1007 (Schulter) cm^{-1} (CCl_4). Auch dieses Derivat ist hygroskopisch und musste vor dem Verbrennen im Vakuum geschmolzen werden.

$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_8$ Ber. C 64,36 H 8,21% Gef. C 64,21 H 8,12%

[38]. Durch Behandlung des Dihydroxy-dicarbonsäure-19-methylesters XVIIe mit Diazomethan entsteht als einziges Produkt der Dihydroxy-dicarbonsäure-dimethylester XVIIb vom Smp. 165°, $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ ($c = 1,00$ in Chloroform), identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit dem durch Reduktion des Diketo-dihydrosäure-dimethylesters XVIb ($\text{R} = \text{CH}_3$) erhaltenen Präparat. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 160° sublimiert.

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6$ Ber. C 66,64 H 9,15% Gef. C 66,38 H 9,38%

Überführung von 3 β ,7 β -Diacetoxy-cassan-16,19-disäure-19-methylester (XVII f) in 3 β ,7 β -Dihydroxy-cassan-19-säure (XVIII a)^{3b} 4) 7b). [39a]. 360 mg Diacetoxy-dicarbonsäure-19-methylester XVII f in 40 ml abs. Äther wurden mit 0,6 ml Thionylchlorid in Anwesenheit von 0,5 ml Pyridin über Nacht bei 0° reagieren gelassen. Die Lösung wurde darauf mit Wasser und mit 1-proz. Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Produkt, das Säurechlorid XVII g (355 mg), besass im IR.-Spektrum die charakteristische Säurechlorid-Bande bei 1795 cm⁻¹ neben den Acetoxy- und Ester-Banden (1740 und 1240 cm⁻¹) (CCl₄).

[39b]. Das Säurechlorid wurde ohne weitere Reinigung mit LiAl(OBu₄)₃H bei -80° reduziert²³), wobei ein neutrales Produkt entstand, das mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein dunkelgelbes Derivat ergab, λ_{max} 365 m μ , log ϵ_{max} 4,30. Es lag der rohe Aldehyd XVII h vor.

[39c]. 265 mg des rohen Aldehyds wurden einer Reduktion nach WOLFF-KISHNER (HUANG-MINLON-Modifikation)²³) unterworfen. Es entstanden 132 mg einer Säure vom Smp. 268–269°, identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einer authentischen Probe von 3 β ,7 β -Dihydroxy-cassan-19-säure (XVIII a) aus Cassaidin^{3b} 4) 7b). $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit).

C₂₀H₃₄O₄ Ber. C 70,97 H 10,13% Gef. C 71,11 H 10,10%

Der Methylester XVIII b ($R' = CH_3$; $R'' = H$) schmolz bei 169–170° und erwies sich ebenfalls als identisch nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit einem Vergleichspräparat^{3b} 4) 7b) aus Cassaidin. Das hygroskopische Produkt wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 130° sublimiert. Es nahm langsam Wasser auf und ergab unbefriedigende Analysenwerte.

C₂₁H₃₆O₄ Ber. C 71,55 H 11,30% Gef. C 70,73 H 9,99%

Reduktion des 3,7-Dioxo-cassan-16,19-disäure-16-methylesters (XVI a): Dihydrocassaminsäure (IVa). [40]. 350 mg Diketo-dihydrodisäure-monomethylesters XVI a, gelöst in Toluol (40 ml), wurden nach CLEMMENSEN-MARTIN²⁴) reduziert (5 g amalgamierte Zinkwolle, 10 ml konz. Salzsäure, 5,4 ml Wasser). Man erhielt 292 mg eines amorphen sauren Produktes, das durch eine Säule von Silicagel filtriert wurde. Die ersten Fraktionen (160 mg) bestanden aus roher Dihydrocassaminsäure (VIa). Die späteren (90 mg) aus Ausgangsmaterial und die letzten (27 mg) aus einer nicht näher charakterisierten Substanz. Die rohe Dihydrocassaminsäure wurde in den Dimethylester IVb ($R = CH_3$) übergeführt und dieser chromatographisch gereinigt. Aus dem reinen kristallinen Methylester (150 mg) wurde durch milde alkalische Verseifung die Säure zurückgewonnen. Man erhielt dabei Dihydrocassaminsäure (IVa) vom Smp. 152°, $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ ($c = 1,00$ in Feinsprit), identisch mit authentischer Dihydrocassaminsäure (IVa). Das Analysenpräparat wurde 24 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

C₂₁H₃₂O₅ Ber. C 69,20 H 8,85% Gef. C 69,22 H 8,75%

Der Dimethylester schmolz bei 99–100° und besass ein optisches Drehungsvermögen von $[\alpha]_D^{25} = +58^\circ$ ($c = 1,07$ in Feinsprit). Er war ebenfalls mit authentischem Dihydrocassaminsäure-methylester (IVb: $R = CH_3$) identisch. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 110° sublimiert.

C₂₂H₃₄O₅ Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,55 H 9,14%

Ausgehend von dem Dimethylester IVb ($R = CH_3$) wurde noch das 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt. Es schmolz, wie das Vergleichspräparat aus Cassamin, bei 143–144° und zeigte im UV. ein Absorptionsmaximum bei λ_{max} 365 m μ , log $\epsilon_{max} = 4,36$. Zur Analyse trocknete man das Derivat 24 Std. bei 90° im Hochvakuum.

C₂₆H₃₈O₈N₄ Ber. C 60,20 H 6,86 N 10,03% Gef. C 59,70 H 6,85 N 10,06%

Reduktion des 3 β -Hydroxy-7-oxo-cassan-16,19-disäure-16-methylesters (XV a) unter Rückbildung des Ausgangsmaterials. 100 mg Dihydroerythrophlaminsäure (XV a) in 20 ml Toluol wurden in Anwesenheit von 2 g amalgamierter Zinkwolle, 5 ml konz. Salzsäure und 5,4 ml Wasser unter Rückfluss gekocht. Nach 12 Std. wurden noch 1,5 ml konz. Salzsäure zugegeben. Die Reaktion wurde nach weiteren 12 Std. unterbrochen. Nach der gewöhnlichen Aufarbeitung erhielt man 93 mg eines kristallisierten Produktes, welches nach der Umkristallisation aus Essigester bei 225–227° schmolz und sich als identisch mit dem Ausgangsmaterial erwies.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Fr. E. AEBERLI, Fr. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER aufgenommen.

SUMMARY

Cassamine and erythrophlamine are shown to contain a strongly hindered carbomethoxy group. The conversion of cassamine into 7 β -hydroxycassan-19-oic acid, that of erythrophlamine into 3 β ,7 β -dihydroxycassan-19-oic acid, and the partial reduction of the dihydrodioxo monomethylester XIVa derived from erythrophlamine to dihydrocassamic acid IVa are described. These results, together with the proof of the position of the hindered carbomethoxy group in cassamine at C-4, provided by D. W. MATHIESON *et al.* (cf.⁸)), establish structure IIa for cassamine and XIIa for erythrophlamine.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

201. Die Anwendung der Fehlerrechnung bei der Bestimmung der Stabilitätskonstanten von Metallkomplexen nach der pH-Methode. I

von G. Anderegg

(31. VII. 61)

Die üblichen Verfahren zur Berechnung der Stabilitätskonstanten von Metallkomplexen auf Grund der experimentellen Ergebnisse sind nur Näherungsmethoden und geben keinen sicheren Aufschluss über den Fehler der erhaltenen Zahlen.

In letzter Zeit haben deshalb RYDBERG & SULLIVAN¹⁾ die Anwendung einer Fehlerrechnung nach der Methode der kleinsten Quadrate vorgeschlagen, um sowohl genauere Werte als auch die Fehler ermitteln zu können, mit denen die Konstanten behaftet sind. Natürlich dürfen die bei dieser statistischen Berechnung benützten experimentellen Daten nur zufällige Fehler aufweisen. Wir werden daher bei der pH-Methode zuerst prüfen, ob bei den einzelnen experimentellen Resultaten wirklich Zufälligkeit vorliegt: es wird sich zeigen, dass dies im allgemeinen nicht der Fall ist. Trotzdem erhält man nach der Methode der kleinsten Quadrate bessere Stabilitätskonstanten, da bei jedem Messpunkt das zugehörige Gewicht in der Berechnung berücksichtigt wird.

Diese Diskussion bezieht sich im übrigen auf pH-Messungen, die mit einer Glaselektrode durchgeführt worden sind²⁾.

Für die Betrachtung der verschiedenen Fehlerquellen bei der Messung des pH einer Lösung wird am besten die Eichung der Messkette verfolgt.

A. Eichung der benützten Messekette

1. HCl-Titration. Die Messkette hat folgende Anordnung:

Glasel. | Messprobe mit $\mu = 0,1$ (KCl) || 0,1M KCl | Hg₂Cl₂, Hg

¹⁾ J. C. SULLIVAN, J. RYDBERG & W. F. MILLER, *Acta chem. scand.* **13**, 2023 (1959); J. RYDBERG & J. C. SULLIVAN, *ibid.* **13**, 2057 (1959).

²⁾ Als Messinstrumente dienten pH-Geräte, Modell G und GS, sowie Glaselektroden der Firma BECKMAN. Wir sind aber der Auffassung, dass die erhaltenen Ergebnisse auch für Ketten und Messinstrumente anderer Firmen gelten.