

Weitere Elution der Säule mit Benzol-Äther-(9:1)-Gemisch und Kristallisation des Eluates aus Methylchlorid-Heptan lieferte 55 mg Nadeln vom Smp. 207–208°. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Tage im Hochvakuum bei 110° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ ($c = 1,01$); $pK_{MCS}^* = 8,88$; Äquivalentgewicht ber. 390, gef. 393.

$C_{23}H_{34}O_5$ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,27 H 8,47%

Es liegt 3 β -Acetoxy-20-keto-5 α -pregnan-18-säure in Form der Pseudosäure VI vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung, Leitung W. MANSER, ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen. Die pK_{MCS}^* -Bestimmung verdanken wir Herrn Dr. W. SIMON.

SUMMARY

Treatment of 3 β -acetoxy-20 β -hydroxy-5 α -pregnane (II) with lead tetraacetate in benzene allows the selective introduction of an oxygen function at the non activated angular methyl group C-18. The main product of this reaction is the 18,20 β -oxido compound III as proved by its conversion into the lactone V and the lactol VI.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

113. Zur Kenntnis der *Erythrophleum*-Alkaloide

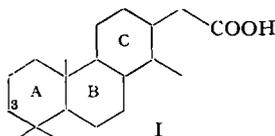
15. Mitteilung¹⁾

Überführung von Cassaidin in Cassain

von B. G. Engel

(3. IV. 59)

RUZICKA & DALMA²⁾ haben gezeigt, dass die funktionellen Gruppen des Cassains (Hydroxyl-Gruppe, Carbonyl-Gruppe, Carboxyl-Gruppe und Doppelbindung) und des Cassaidins (zwei Hydroxyl-Gruppen, Carboxyl-Gruppe und Doppelbindung) die gleiche Lage im Kohlenstoffgerüst der Cassainsäure (I)³⁾ einnehmen. Die Oxydation der Cassainsäure (II)⁴⁾ wie jene der



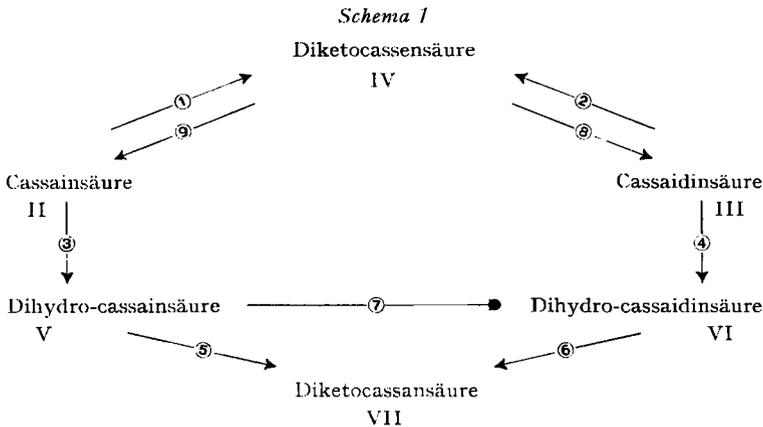
¹⁾ 14. Mitteilung: B. G. ENGEL, Helv. 42, 131 (1959).

²⁾ Helv. 23, 753 (1940).

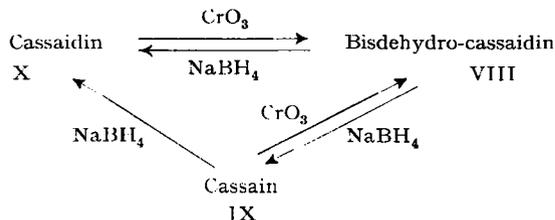
³⁾ a) L. G. HUMBER & W. I. TAYLOR, J. chem. Soc. 1955, 1044. – b) F. E. KING, T. J. KING & J. M. UPRICHARD, J. chem. Soc. 1958, 3428.

⁴⁾ G. DALMA, Helv. 22, 1497 (1939).

Cassaidinsäure (III)²⁾ mit Chrom(VI)-oxyd liefern nämlich eine und dieselbe Diketo-cassensäure (IV) (Schema 1, Reaktionen 1 und 2). Aus dem Produkt der katalytischen Hydrierung der Cassainsäure, der Dihydro-cassainsäure (V)⁴⁾ sowie aus dem entsprechenden Hydrierungsprodukt der Cassaidinsäure, der Dihydro-cassaidinsäure (VI)²⁾, erhält man ebenfalls eine einzige Diketo-cassensäure (VII) (Schema 1, Reaktionen 5 und 6). Es ist ausserdem bekannt²⁾ 4), dass die Reduktion der Dihydro-cassainsäure (V) mit Natrium und Alkohol zur gleichen Dihydroxycassainsäure (Dihydro-cassaidinsäure) (VI) führt, die aus Cassaidinsäure (III) durch katalytische Hydrierung entsteht (Schema 1, Reaktionen 7 und 4). Die Reduktion der Diketocassansäure (VII) zur entsprechenden Dihydroxysäure ist hingegen nicht versucht worden.



Im Zusammenhang mit anderen Arbeiten ist bei der Behandlung des Diketo-cassensäure-methylesters mit Natriumborhydrid in Methanol bei Zimmertemperatur, nach Reduktion einer einzigen Keto-Gruppe, in guter Ausbeute Cassainsäure-methylester erhalten worden (vgl. Schema 1, Reaktion 8). Bei Verwendung eines Überschusses an Natriumborhydrid wurde aus Diketocassensäure erwartungsgemäss Cassaidinsäure erhalten (vgl. Schema 1, Reaktion 9). Das erste dieser Resultate gab Anlass, die Reduktion des Diketo-cassensäure- β -dimethylaminoäthylesters («Bisdehydro-cassaidin») (VIII) zu untersuchen. Bei Verwendung der für die Reduktion einer Keto-Gruppe berechneten Menge an Natriumborhydrid entstand Cassain (IX). Letzteres kann seinerseits mit dem gleichen Reduktionsmittel in Cassaidin (X) übergeführt werden. Auch die direkte Reduktion des «Bisdehydro-cassaidins» (VIII) zu Cassaidin (X) bietet keine Schwierigkeiten. Diese Reaktionsfolge stellt somit eine Überführung von Cassaidin («Dihydroxy-Base») (X) in Cassain («Hydroxy-keto-Base») (IX), über die entsprechende «Diketo-Base» VIII und von Cassain (IX) in Cassaidin (X), laut nachstehendem Schema dar:



Durch die Versuche von KING, KING & UPRICHARD^{5b)} ist die *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B in der Cassansäure (I) bewiesen. Wenn Cassain eine Hydroxyl-Gruppe in Stellung 3 aufweist⁵⁾, kann daher aus den hier beschriebenen Reduktionsversuchen für diese Hydroxyl-Gruppe im Ringe A eine äquatoriale 3β -Anordnung abgeleitet werden⁶⁾. Eine Diskussion der sterischen Lage der zweiten Hydroxyl-Gruppe im Cassaidin scheint hingegen angesichts der noch unbekanntenen stereochemischen Verhältnisse an der Ringverknüpfungsstelle B/C noch verfrüht zu sein.

Zusatz bei der Korrektur: R. B. TURNER, E. G. HERZOG, R. B. MORIN & A. RIEBEL haben in einer kürzlich erschienenen Arbeit [Tetrahedron Letters No. 2, 7 (1959)] die *anti-trans*-Verknüpfung der Ringe B/C der Cassainsäure eindeutig bewiesen. Der zweiten Hydroxyl-Gruppe des Cassaidins kann daher ebenfalls äquatoriale β -Anordnung zugeschrieben werden.

Wir danken dem *Institut National pour l'Étude Agronomique du Congo-Belge (INÉAC)* in Bruxelles für die kostenlose Überlassung von Rinde des *Erythrophleum guineense* DON, und der CIBA-AKTIENGESELLSCHAFT in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. D. ARIGONI danken wir für die anregenden Diskussionen.

Experimentelles⁷⁾. – *Diketo-cassansäure- β -dimethylaminoäthylester* («*Bisdehydro-cassaidin*»).

– a) *Aus Cassain-hydrogensulfat*. 505 mg Cassain-hydrogensulfat⁴⁾ wurden in 5 ml Eisessig durch kurzes Erwärmen gelöst. Die gekühlte Lösung wurde mit 1 ml einer 2,46-n. Chrom(VI)-oxyd-Lösung in Eisessig versetzt. Nach 6 Std. wurde noch 1 ml der gleichen Lösung zugetropft und das Gemisch 12 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Durch Giessen auf eisgekühlte Natronlauge und Extraktion mit Äther wurden 330 mg Base isoliert, die aus Äther-Petroläther langsam in feinen, glänzenden Nadeln kristallisierte. Noch zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert, schmolz das Produkt konstant bei 110–111°. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 48 Std. bei 40° getrocknet. $[\alpha]_D^{21} = -130^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,118$ in Feinsprit). IR.-Banden bei 5,82 (Schulter), 5,83 (s), 6,02 (m) μ (Nujol).

$C_{24}H_{37}O_4N$ Ber. C 71,43 H 9,24 N 3,47% Gef. C 71,40 H 9,29 N 3,57%

Das *Hydrogenoxalat* kristallisierte aus Methanol-Aceton (1:9) in schönen matten Blättchen vom Smp. 202–203° (HV). Die Analysenprobe wurde 40 Std. im Hochvakuum bei 65° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,964$ in Wasser).

$C_{24}H_{37}O_4N, C_2H_2O_4$ Ber. C 63,26 H 7,96 N 2,84% Gef. C 63,08 H 8,09 N 2,81%

Das *Hydrogensulfat* fällt aus Alkohol-Aceton-Äther (1:4:10) in glänzenden Blättchen aus, Smp. unscharf 217–219° (HV) unter Zers. Es wurde zur Analyse 24 Std. bei 60° und weitere 24 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{24}H_{37}O_4N, H_2SO_4$ Ber. C 57,46 H 7,84 N 2,79% Gef. C 57,37 H 7,92 N 2,74%

b) *Aus Cassaidin-hydrochlorid*. Die Lösung von 500 mg Cassaidin-hydrochlorid²⁾ in 5 ml Eisessig wurde mit 3,5 ml einer 2,46-n. Chrom(VI)-oxyd-Lösung in Eisessig versetzt. Die Oxydation wurde bei 50° eingeleitet und verlief dann rasch bei Zimmertemperatur. Nach 18stündigem Stehen wurde aus dem Reaktionsgemisch die Base durch Behandeln mit eiskalter Natronlauge und Extraktion mit Äther isoliert. Rohausbeute 300 mg, die direkt ins *sauve Oxalat* übergeführt wurden. 350 mg Salz vom Smp. 202–206° (HV), $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,987$ in Wasser), das zur Analyse 48 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet wurde. Keine Smp.-Erniedrigung mit dem oben beschriebenen Oxalat.

$C_{24}H_{37}O_4N, C_2H_2O_4$ Ber. C 63,26 H 7,96 N 2,84% Gef. C 63,33 H 8,00 N 2,73%

⁵⁾ W. J. GENSLER & G. M. SHERMAN, Chemistry & Ind. 1959, 223.

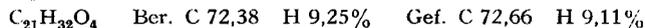
⁶⁾ D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. 1953, 1027; vgl. auch Ann. Rep. Progr. Chemistry 53, 160 (1956); 54, 187 (1957).

⁷⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Die Notation (HV) nach dem Smp. bedeutet Bestimmung des Smp. in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare.

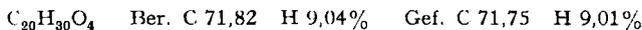
Das *Hydrogensulfat* war in allen seinen Eigenschaften mit dem entsprechenden Produkt, das ausgehend aus Cassain erhalten worden war, identisch. Smp. 211–213° (HV), Misch-Smp. mit dem Vergleichspräparat aus Cassain ebenso.



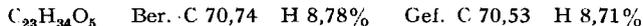
Cassainsäure-methylester aus Diketo-cassensäure-methylester. 350 mg Diketo-cassensäure-methylester⁴⁾ wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 50 mg Natriumborhydrid in 2 ml Methanol tropfenweise versetzt. Man liess über Nacht stehen und säuerte am folgenden Tage durch Zugabe von 2 ml 2-n. Essigsäure und 2 ml 2-n. Salzsäure an. Das Produkt (265 mg) kristallisierte direkt aus dem Reaktionsgemisch aus: Smp. 178–179°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äther erhielt man den reinen Cassainsäure-methylester vom Smp. 183–184°, der mit einem authentischem Präparat⁴⁾ nach Misch-Smp., Drehung und IR.-Spektrum identisch war. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -128^\circ$ (c = 1,10 in Feinsprit).



Das Produkt gab durch alkalische Verseifung *Cassainsäure*⁴⁾ vom Smp. 213–214° und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122^\circ$ (c = 0,79 in Feinsprit), die durch Misch-Smp. und IR.-Spektrum identifiziert wurde⁹⁾.

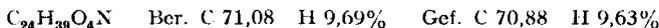


Durch Acetylierung des Methylesters entsteht das entsprechende *O-Acetylderivat* vom Smp. 148,5–149°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -94^\circ$ (c = 1,27 in Feinsprit), nach Smp., Misch-Smp., Drehung und IR.-Spektrum ebenfalls identisch mit O-Acetyl-cassainsäure-methylester¹⁰⁾.

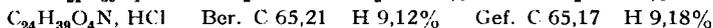
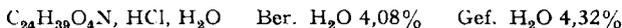


Cassaidinsäure aus Diketo-cassensäure. 245 mg Diketo-cassensäure-methylester⁴⁾, in 3 ml Methanol gelöst und mit 1 ml 2-n. Natronlauge versetzt, wurden durch anderthalbstündiges Kochen unter Rückfluss verseift. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch direkt mit Natriumborhydrid (35 mg) reduziert. Man liess über Nacht stehen und isolierte das Produkt nach Ansäuern, Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Aufnahme des Rückstandes in Essigester als kristallisierte Säure (265 mg), die sich aus Methanol-Essigester umkristallisieren liess: Smp. 278–279° (HV); nach Misch-Smp. und Drehung, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108^\circ$ (c = 1,07 in Feinsprit), identisch mit Cassaidinsäure⁹⁾. Der *Methylester*, Smp. 161–162°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -116^\circ$ (c = 1,04 in Feinsprit), war ebenfalls identisch mit authentischem Cassaidinsäure-methylester^{2) 11)}.

Cassain aus Bisdehydro-cassainin. 120 mg Bisdehydro-cassainin in 10 ml Methanol gelöst wurden portionenweise mit 5,5 mg Natriumborhydrid versetzt. Am nächsten Tage wurde zuerst mit 2 ml 2-n. Essigsäure und dann mit 2 ml 2-n. Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel schonend im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Lösung setzte man die Basen durch Zugabe von Natronlauge frei und extrahierte mit Äther. Das erhaltene Produkt (110 mg), aus Äther umkristallisiert, lieferte eine bei 139,5–141° schmelzende Base, die nach Misch-Smp., Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -104^\circ$ (c = 1,22 in Feinsprit) und IR.-Spektrum mit Cassain⁴⁾ identisch war.



Auch das *Hydrochlorid* hat die gleichen physikalischen Daten wie Cassain-hydrochlorid^{4) 12)}; Smp. und Misch-Smp. 227–229° (HV); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -110^\circ$ (c = 0,97 in Wasser).



⁸⁾ Der Smp. des Cassainsäure-methylesters wird von G. DALMA⁴⁾ mit 188–189° angegeben. Unser Vergleichspräparat schmolz jedoch bei 184–184,5°.

⁹⁾ Für Cassainsäure wird von G. DALMA⁴⁾ ein Smp. von 203°, von L. RUZICKA, G. DALMA & W. E. SCOTT¹⁰⁾ ein solcher von 223–224° (HV) angegeben.

¹⁰⁾ L. RUZICKA, G. DALMA & W. E. SCOTT, *Helv.* **24**, 63 (1941).

¹¹⁾ Die Drehung des Vergleichspräparates betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -120^\circ$ (c = 0,79 in Feinsprit).

¹²⁾ Vgl. B. G. ENGEL, *Diss. ETH Zürich* (1945), wo für Cassain-hydrochlorid $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -112^\circ$ (c = 1,00 in 0,1-n. Salzsäure) angegeben wird. Es sei darauf hingewiesen, dass Cassain-hydrochlorid aus Methanol-Aceton mit einem Mol. Kristallwasser kristallisiert.

Cassaidin-hydrochlorid aus Cassain. 400 mg Cassain⁴⁾ wurden in 20 ml Methanol gelöst und unter Umrühren mit 50 mg Natriumborhydrid portionenweise versetzt. Nach 3 Std. wurde das Gemisch angesäuert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Abtrennen von sauren und neutralen Produkten wurden die Basen mit Alkali freigesetzt und in Äther aufgenommen. Aus dem rohen Produkt (341 mg) wurde das *Hydrochlorid* hergestellt: 222 mg kristallisiertes Salz vom Smp. 246–249° (HV) und $[\alpha]_D^{25} = -98^\circ$; -96° ($c = 1,07$; 0,85 in Wasser), Misch-Smp. mit authentischem Cassaidin-hydrochlorid²⁾¹³⁾ ebenso, IR.-Spektrum identisch mit dem von Cassaidin-hydrochlorid.

Cassaidin aus Bisdehydro-cassaidin. 260 mg Bisdehydro-cassaidin in 10 ml Methanol wurden portionenweise mit 35 mg Natriumborhydrid versetzt und über Nacht stehengelassen. Am anderen Tag wurde das Gemisch durch Zugabe von 5 ml 2-n. Schwefelsäure angesäuert und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die saure wässrige Lösung wurde unter Eiskühlung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die erhaltene Base (220 mg) wurde in Form des Hydrochlorids gereinigt: 155 mg kristallisiertes Hydrochlorid vom Smp. 246–247° (HV), $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$; -95° ($c = 1,05$; 0,95 in Wasser).

$C_{24}H_{41}O_4N, HCl$ Ber. C 64,90 H 9,53% Gef. C 64,97 H 9,59%

Die physikalischen Daten und das IR.-Spektrum entsprechen denjenigen von Cassaidin-hydrochlorid²⁾¹³⁾, mit welchem das Produkt keine Smp.-Erniedrigung gab. Die aus dem Hydrochlorid erhaltene *Base* schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 136,5–137,5°, $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ ($c = 0,93$ in Feinsprit). Das so gereinigte Produkt enthält 1 Mol. Kristallwasser, das es über Phosphorpentoxyd verliert.

$C_{24}H_{41}O_4N, H_2O$ Ber. C 67,73 H 10,18 H_2O 4,23% Gef. C 67,88 H 10,08 H_2O 3,79%

$C_{24}H_{41}O_4N$ Ber. C 70,72 H 10,14% Gef. C 70,78 H 10,07%

Ein aus dem gleichen Lösungsmittel-Gemisch umkristallisiertes Präparat von Cassaidin zeigte den gleichen Smp. und die gleiche spezifische Drehung, Misch-Smp. mit obiger Base ohne Erniedrigung. Es enthielt ebenfalls 1 Mol. Kristallwasser¹⁴⁾. Die IR.-Spektren der zwei Produkte waren identisch.

$C_{24}H_{41}O_4N, H_2O$ Ber. C 67,73 H 10,18% Gef. C 67,86 H 10,14%

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 auf einem BAIRD-Spektrophotometer Modell B und auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21 aufgenommen.

SUMMARY

Cassaidine has been converted into cassaine by way of *bisdehydro-cassaidine*. Both cassaine and *bisdehydro-cassaidine* are reduced to cassaidine by sodium borohydride. The ring A hydroxyl group of cassaic acid can therefore be assigned 3β equatorial configuration.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

¹³⁾ Cassaidin-hydrochlorid weist $[\alpha]_D^{17} = -96^\circ$ ($c = 0,324$ in Wasser) auf. S. B. G. ENGEL, Diss. ETH Zürich (1945).

¹⁴⁾ Aus Aceton-Äther umkristallisiertes Cassaidin²⁾ enthält kein Kristallwasser, weist aber praktisch den gleichen Smp. von 139,5° auf.