

12. Stereoselektive Synthesen von Taxan-Derivaten

von Harribert Neh¹⁾, Andrea Kühling und Siegfried Blechert*

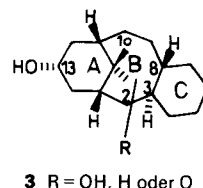
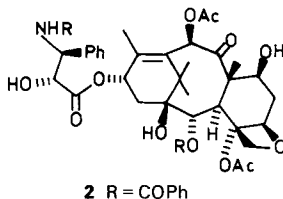
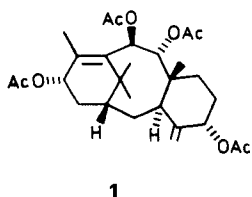
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

(17.XI.88)

Stereoselective Synthesis of Taxane Derivatives

Substituted racemic 4,8,12-trinortaxanes were prepared stereoselectively in several steps from the dienone **10**. A variant of the *de Mayo* reaction with bicyclononenones **4** and cyclohexen produced the desired configuration at C(8) of the taxane framework. *Retro*-aldol cleavage of the tetracycle **5** led to the taxane skeleton **6**. Stereoselective reduction followed by treatment with base afforded **7b**. Hydrolysis of the acetal group and further reduction yielded **9** in which the relative configuration corresponds to the one of the natural products.

Einleitung. – Diterpene des Taxan-Typs wie z. B. das Taxusin (**1**) oder Taxol (**2**) haben aufgrund ihrer ungewöhnlichen Struktur und der biologischen Wirksamkeit einiger Vertreter in den letzten Jahren erhebliches Interesse erlangt [1]. Taxol (**2**) ist ein vielversprechendes Chemotherapeutikum gegen verschiedene Krebsarten. Es ist das einzige bisher bekannte pflanzliche Produkt, das die Polymerisation der Mikrotubuli beschleunigt und die Depolymerisation hemmt. Dieser neuartige Wirkungsmechanismus hat eine Vielzahl biologischer Studien ausgelöst [2].

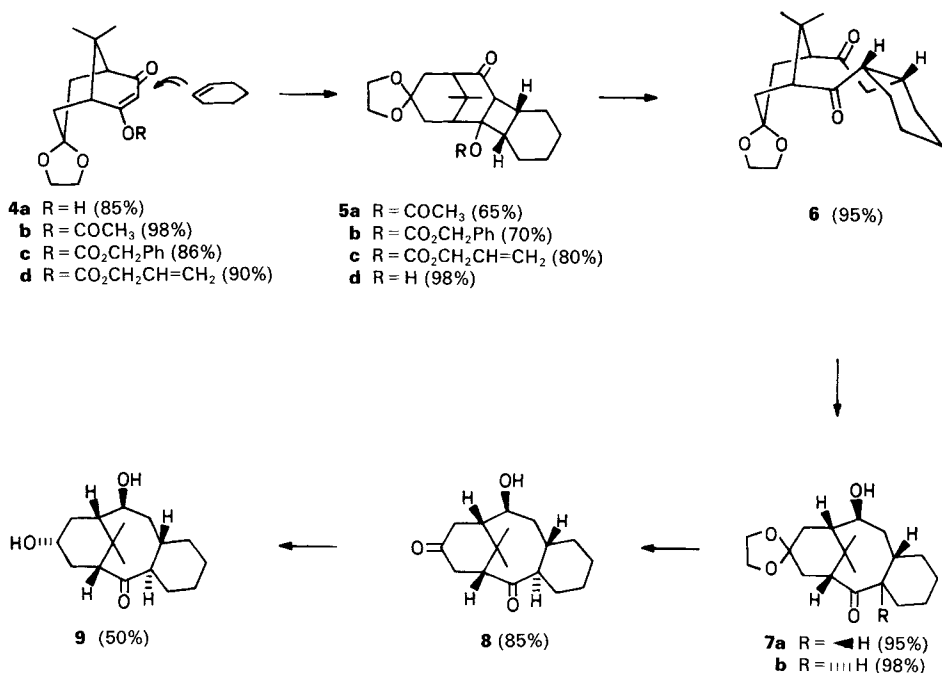


Die begrenzte Zugänglichkeit dieser Naturstoffe, die in relativ geringer Menge in der Rinde der sehr langsam wachsenden Taxaceae (z. B. Eibe) enthalten sind, sowie die strukturelle Komplexität dieser Terpene haben zu sehr vielen synthetischen Arbeiten geführt [3]. Eine erste Synthese des unnatürlichen Enantiomer von **1** ausgehend vom Patchoulialkohol wurde kürzlich publiziert [4]. Die Herstellung des tricyclischen Grundgerüsts mit geminaler Dimethyl-Gruppe und konfigurativer korrekter Verknüpfung der Ringe B und C scheint jedoch schwierig zu sein; sie gelang erst wenigen Arbeitsgruppen. Ein zentrales Problem stellt der Aufbau des hochsubstituierten gespannten Achtrings dar. Synthetische Annäherungen, die auf einer späteren Stufe einen Ringschluss zum Achtring vorsehen, liessen sich mit Ausnahme der Methode von *Kende et al.* [5] bisher nicht verwirklichen.

¹⁾ Derzeitige Adresse: Schering AG, D-1000 Berlin.

Synthesekonzept. – Wir setzten uns zum Ziel, weniger hochfunktionalisierte, racemische Taxan-Derivate mit den Naturstoffen entsprechenden relativen Konfigurationen zugänglich zu machen, die für biologische Tests von Interesse sind. Die Ergebnisse von *in vitro* Tubulin-Tests mit verschiedenen Naturstoffen sowie mit daraus erhältlichen Derivaten [6] veranlassten uns, ein Taxan-Gerüst **3** mit der für spätere Veresterungen sehr wichtigen, α -ständigen 13-OH-Funktion sowie mit weiteren OH- oder Keto-Gruppen im Ring B zu synthetisieren. Da Ringschluss-Reaktionen zur Bildung des Achtrings offensichtlich problematisch sind (s. oben), entschieden wir uns, die *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C durch eine Ringöffnung eines auf photochemischem Weg leicht erhältlichen Sechsring/Vierring-Bicyclus im Sinne einer *de-Mayo*-Reaktion aufzubauen [7].

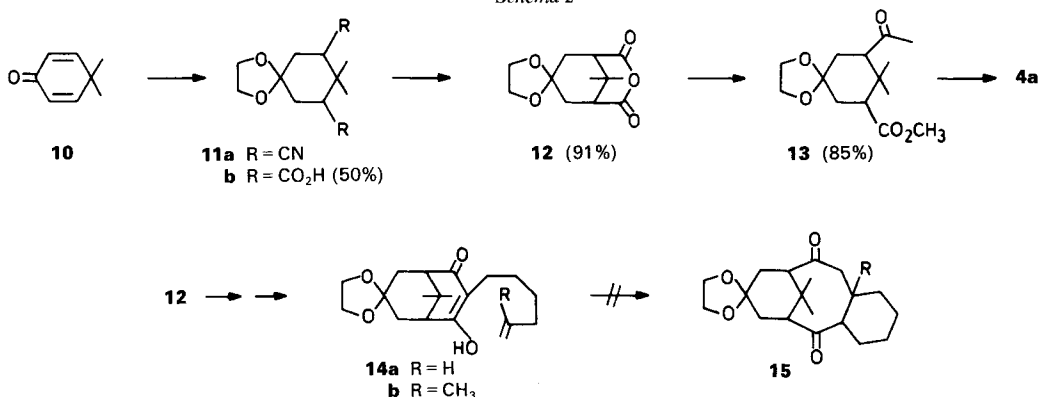
Schema 1



Aus einem geeigneten 9,9-Dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-1,3-dion (s. **4** in *Schema 1*) und Cyclohexen sollte so das tricyclische Taxan-Gerüst leicht zugänglich sein, wobei die gewünschte Konfiguration an C(8) durch die Photoaddition des Cyclohexens von der durch die Dimethyl-Gruppe beungünstigten β -Seite her entsteht ($\rightarrow$ **5**). Die Acetal-Gruppe in **4** sollte die α -Seite abschirmen und kann später in eine α -ständige OH-Gruppe überführt werden. Ein Ausweichen der die α -Seite abschirmenden Gruppe durch Umklappen von der Sessel- in eine Wannenkongformation sollte bei einer solchen Acetal-Gruppe nicht möglich sein. Die nach der *de-Mayo*-Reaktion zu erwartende *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C (s. **6**) könnte aufgrund der (C–H)-Acidität an C(3) korrigierbar sein. Stereoselektive Reduktion der (C=O)-Gruppe am konformativ starren Achtring sollten zu 'natürlich' konfigurierten Alkoholen führen (s. **7–9**).

Resultate und Diskussion. – Bei der Synthese von **4** (Schema 2) gingen wir vom bekannten [8] Dienon **10** aus. Eine zweifache Hydrocyanierung in einem gepufferten $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ -Gemisch unter sorgfältiger Temperatur- sowie pH-Kontrolle und anschließende Acetalisierung des Rohprodukts lieferten **11a**, das wiederum als Rohprodukt verseift wurde. Durch Kristallisation erhielten wir mit 50% Gesamtausbeute die stabile 1,3-*cis*-Dicarbonsäure **11b**. Das Dicyanid **11a** fiel im Gegensatz zu **11b** als *cis/trans*-Isomerengemisch an, welches leicht polymerisierte, jedoch in kristalliner Form längere Zeit haltbar war. Die Disäure wurde mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) oder Ac_2O in Gegenwart von H_2O -freiem NaOAc in das Anhydrid **12** überführt, einer Schlüsselsubstanz zur Herstellung verschiedener bicyclischer 1,3-Diketone. Durch Anhydrid-Öffnung mit LiCuMe_2 und Veresterung mit Diazomethan stellten wir den Ketoester **13** her.

Schema 2



Analoge Umsetzungen mit MeLi verliefen weniger befriedigend. Eine anschließende *Dieckmann*-Cyclisierung mit KH in siedendem Xylol ergab das gewünschte β -Diketon **4a**. Bemerkenswerterweise war für die Cyclisierung ein Überschuss von KH erforderlich, was auf die Bildung von Dianionen hindeutet. Bei Zugabe von < 1 Äquiv. beobachtete man lediglich eine *cis/trans*-Isomerisierung von **13**. Bei genaueren Untersuchungen der Cyclisierung fanden wir, dass das 1,3-*trans*-Isomere von **13** überraschenderweise wesentlich rascher cyclisiert als das *cis*-Isomere.

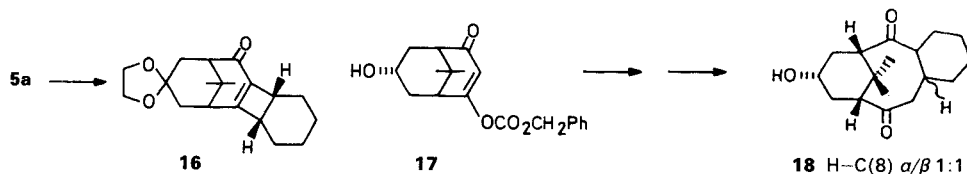
Die gewählte Strategie erlaubte auch einen einfachen Zugang zu *C*-substituierten bicyclischen 1,3-Diketonen wie **14**, die sich durch *C*-Alkylierung aus **4a** nicht herstellen liessen. Die geplanten intramolekularen *de-Mayo*-Reaktionen mit dem Enol **14** oder mit dessen Acetat zum Taxan-Gerüst **15** liessen sich jedoch nicht verwirklichen. Die Bestrahlung führte lediglich zur langsamen Zersetzung der Edukte.

Mit dem 1,3-Diketon **4a** sowie dessen Derivaten **4b–c** wurden Photocycloadditionen an Cyclohexen durchgeführt. Das freie Diketon **4a** war zur *de-Mayo*-Reaktion nicht geeignet und ergab bei sehr langsamer Reaktion andersartige Produkte. Die Enol-Derivate hingegen lieferten bei Bestrahlung mit einer 500-Watt Hg-Hochdrucklampe unter Verwendung eines *Duran*-Filters bei -60° in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexen}$ 4:1 nach 3–4 h leicht die gewünschten Cycloaddukte **5a–c** als chromatographisch nicht trennbare Stereoisomerengemische (ca. 4:1). Aufgrund der späteren Überführung jeweils beider Isomerer in **6**

wurde eine α/β -Orientierung der Ester-Gruppe angenommen. Die *cis*-Anellierung des Cyclohexan-Rings ergab sich aus der Kristallstrukturanalyse des Folgeprodukts **6** und dem Beweis einer kinetisch kontrollierten Ringöffnung von **5d** in deuteriertem Methanol, wobei kein H/D-Austausch an C(3) stattfand. Die Ausbeuten von **5** waren von **R** abhängig (maximal 80% aus **4d**, neben 10% **4d**). Es erwies sich ausserdem als günstig, die Reaktion nicht bis zum vollständigen Umsatz zu von **4** führen.

Die Esterhydrolyse des Acetats **5a** zum gewünschten Aldol **5d** verlief unbefriedigend: unter verschiedenen Bedingungen trat Eliminierung zum Cyclobuten **16** ein (Schema 3).

Schema 3



Verbindungen dieses Typs, die mit besserer Ausbeute auch aus dem Allyl-carbonat **5c** zugänglich waren, werden von uns derzeit genutzt, um über die oxidative Öffnung der (C=C)-Bindung zum vollständig funktionalisierten Ring B der Taxane zu gelangen.

Durch Hydrogenolyse des Benzyl-carbonats erhielten wir praktisch quantitativ den sehr stabilen Aldol **5d**, und die gewünschte *retro*-Aldol-Reaktion zu **6** gelang mit 95% Ausbeute durch Stehenlassen in KOH/EtOH unter Ar. Die spektralen Daten des gut kristallisierenden Produkts **6** zeigten, dass eine hoch stereoselektive Photocycloaddition in der gewünschten Weise stattgefunden hat. Eine zweifelsfreie Zuordnung der Konfiguration an C(8) gelang jedoch erst durch die Kristallstrukturanalyse [7], die auch aufgrund der gemessenen Winkelformationen auf beträchtliche Spannungen im Achtring von **6** hinweist.

Der Einfluss der Acetal-Funktion auf den stereochemischen Verlauf der Photoaddition von Cyclohexen an **4** ist durch einen Vergleich mit dem Verhalten der entsprechenden OH-substituierten Verbindung **17** ersichtlich. Letztere liess sich aus **4a** durch Acetal-Spaltung, Reduktion mit *L*-Selectride und Veresterung herstellen. Die anschliessende *de-Mayo*-Reaktion mit Cyclohexen lieferte nach Ringöffnung letztlich den Tricyclus **18** als (1:1)-Stereoisomerengemisch, das aus einem α - und β -Angriff des Cyclohexens resultieren muss. Nur ein Isomer liess sich nach Reduktion und Epimerisierung in das auf anderem Weg hergestellte Diol **9** (s. unten) überführen. Die schlechte Stereoselektivität der Photoaddition von Cyclohexen ist durch die mögliche Wannenkonformation des Ringes A von **17** und der damit verbundenen leichteren Addition auf der α -Seite erklärbar.

Die geplante *cis/trans*-Isomerisierung an C(3) war auf der Stufe von **6** problematisch. Eine *retro*-Aldol-Reaktion in CD₃OD zeigte durch den H/D-Austausch, dass eine Deprotonierung an C(1), C(9) und C(11) sehr viel leichter möglich ist als an C(3), was für spätere Funktionalisierungen dieser Zentren von Interesse sein könnte. Ursache für diese schwache (C-H)-Acidität an C(3) dürfte die starre Konformation des Achtrings sein, die für eine Enolat-Bildung ungünstig ist. Die Überführung der (C(10)=O)-Gruppe in ein sp³-Zentrum sollte die konformative Beweglichkeit und damit die Isomerisierung erleichtern.

Die stereoselektive Reduktion ($\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$) des besser zugänglichen, praktisch senkrecht zur Ebene des Achtrings stehenden $\text{C}(10)=\text{O}$ unter Bildung des Hydroxyketons **7** der gewünschten Konfiguration verlief dank der Achtring-Konformation von **6** problemlos. Unter den schwach basischen Reduktionsbedingungen beobachteten wir bei längeren Reaktionszeiten auch bereits Isomerisierung zum *trans*-anellierten Produkt **7b**. Die grössere Beweglichkeit des Achtrings war an der Temperaturabhängigkeit der ^1H -NMR-Signale (360 MHz) von **7a** bei -10 bis 20° zu erkennen. Die Konfiguration von **7a** wurde aus den Kopplungskonstanten für $\text{H}-\text{C}(10)$ unter Winkelbetrachtungen an *Dreiding*-Modellen abgeleitet und auf der Stufe des Dihydroxyketons **9** durch NOE-Experimente bewiesen. Erwärmen von **7a** in *t*-BuOH/*t*-BuOK ergab nach kurzer Zeit praktisch quantitativ das *trans*-anellierte **7b**, das durch saure Hydrolyse ins Hydroxydiketon **8** überführt wurde (^1H -NMR: bei RT. breite Signale, bei tieferer Temp. zwei Konformationen). Mit einem Überschuss an *L*-Selectride gelang eine regio- und stereoselektive Reduktion zum gewünschten 13α -konfigurierten Dihydroxyketon **9**.

Der Beweis für die 13α -Konfiguration von **9** ergab sich aus den ^1H -NMR-Experimenten. Die entscheidenden Signale wurden durch ^1H , ^1H -korrelierte 2D-Spektren zweifelsfrei zugeordnet. Die gefundenen NOE zwischen $\text{H}-\text{C}(13)$ und der β' -ständigen Me-Gruppe weisen gleichzeitig auf eine den Naturstoffen entsprechende Wannenkonformation des Rings A hin. Der NOE zwischen $\text{H}-\text{C}(3)$ und $\text{H}-\text{C}(10)$, verbunden mit den insbesondere für $\text{H}-\text{C}(3)$ bekannten Kopplungskonstanten für eine *trans*-Verknüpfung belegt noch einmal die relative Konfiguration der übrigen Zentren.

Das Hydroxyketon **7b** erwies sich im *in vitro* Tubulin-Test als biologisch aktiv. Mit **9** liegt ein interessanter Alkohol vor, der für Testzwecke in naturstoff-analoge Ester überführt werden soll.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. 'Flash'-Chromatographie: Kieselgel 60 der Fa. Merck (Korngrösse 0,040–0,063 mm). Schmp.: Heitzischmikroskop der Fa. Reichert; nicht korrigiert. IR-Spektren: Perkin-Elmer-457-IR-Spektrometer; Angaben in cm^{-1} . NMR-Spektren: Bruker WH90, WH200, WH360 und WH400; chemische Verschiebungen in δ -Werten (ppm) bzgl. TMS als innerer Standard, Kopplungskonstanten *J* in Hz. Finnigan und MS-30 bzw. MS-50 der Firma A. E. I., Manchester, England; bei 70 eV und den jeweils angegebenen Temp.; Angaben in *m/z* (%). Die Elementaranalysen wurden mit dem C,H,N-Rapid Heraeus angefertigt.

5,5-(Ethylendioxy)-2,2-dimethylcyclohexan-1,3-dicarbonitril (**11a**). Bei 57° wurden 4,5 g (32,6 mmol) 4,4-Dimethylcyclohexa-2,5-dienon (**10**) zu einer Lsg. aus 360 ml Dimethylformamid, 40 ml H_2O , 7,2 g KCN und 4,9 g NH_4Cl gegeben. Die Mischung wurde bei konstanter Temp. unter Rühren durch Zugabe von wässr. NH_4Cl -Lsg. auf pH 12–13 gehalten (Reaktionskontrolle: UV-Messungen verdünnter Proben). Nach 5 h wurde das Lsgm. bei 30° i.V. abdestilliert. Man gab 150 ml H_2O hinzu und extrahierte mit $\text{Me}(t\text{-Bu})\text{O}$. Nach Abdestillieren des Lsgm. wurde der Rückstand in 100 ml Benzol gelöst, mit 10 ml Glycol und 2,5 g TsOH versetzt und bis zur vollständigen Acetalisierung 2 Tage (DC-Kontrolle) unter Rückfluss unter dem Wasserabscheider erhitzt. Man goss auf wässr. Na_2CO_3 -Lsg., extrahierte mit $\text{Me}(t\text{-Bu})\text{O}$ und destillierte das Lsgm. ab. Das Rohprodukt wurde direkt weiterverarbeitet. Zur Charakterisierung wurde *cis*-**11a** durch Chromatographie an Kieselgel (Et_2O /Petrolether 2:1) und *trans*-**11a** durch Kristallisation (Et_2O /Petrolether) gereinigt. Schmp. 134° . IR (KBr): 2240, 1180, 1108. ^1H -NMR (CDCl_3): 1,33 (s, 2 CH_3); 1,98 (br. d, *J* = 6, 2 CH_2); 2,92 (br. t, *J* = 6, 2 CH); 4,02 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). MS (20°): 220 (2, M^+), 205 (2), 190 (2), 166 (7), 141 (100), 124 (71), 86 (70). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (220,27): C 65,43, H 7,32, N 12,72; gef.: C 65,28, H 7,34, N 12,55.

5,5-(Ethylendioxy)-2,2-dimethylcyclohexan-1,3-dicarbonsäure (**11b**). Rohes **11a** wurde mit 25 ml 30% wässr. KOH-Lsg. und 7,5 ml 35% H_2O_2 -Lsg. versetzt und im schwachen N_2 -Strom bis zur vollständigen Verseifung 6 Tage (DC-Kontrolle) unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 1M Oxalsäure auf pH 4 angesäuert und mit AcOEt extrahiert. Kristallisation (AcOEt/ Et_2O) ergab 4,25 g (51%) **11b**. Schmp. 228–230°. IR (KBr): 3700–2500 (br.), 1700, 1105. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,18 (s, CH_3); 1,27 (s, CH_3); 1,6–2,3 (m, 4H); 2,62 (dd, $J = 12,5, 4,2$ H); 4,05 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). MS (110°): 258 (0,5, M^+), 240 (1), 213 (2), 185 (5), 143 (100), 99 (13), 86 (40). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (258,27): C 55,81, H 7,02; gef.: C 55,66, H 6,89.

5,5-(Ethylendioxy)-2,2-dimethylcyclohexan-1,3-dicarbonsäureanhydrid (**12**). Bei RT. wurden 2,58 g (10 mmol) **11b** in 100 ml CH_2Cl_2 mit 2,06 g (10 mmol) DCCI 12 h gerührt. Nach Abfiltrieren des Dicyclohexylharnstoffs wurde das Lsgm. abdestilliert und der Rückstand in 200 ml Et_2O erwärmt. Abdekantieren und Eindampfen der Lsg. ergaben 2,19 g (91%) **12**. Schmp. 110–112°. IR (KBr): 1803, 1762, 1065, 1050, 1020. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,18 (s, 2 CH_3); 1,9–2,4 (m, 2 CH_2); 2,7 (s, 2 CH); 3,91 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). MS (20°): 240 (7, M^+), 153 (11), 143 (15), 141 (75), 127 (38), 86 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (240,26): C 59,99, H 6,71; gef.: C 60,06, H 6,73.

3-Acetyl-5,5-(ethylendioxy)-2,2-dimethylcyclohexancarbonsäure-methylester (**13**). Bei 0° wurden 1,2 g (5 mmol) **12** in 200 ml Et_2O innerhalb von 30 min zu einer Lsg. von 15 mmol Me_2CuLi in Et_2O gegeben. Nach 2 h wurden 100 ml konz. wässr. NH_4Cl -Lsg. dazugegeben. Aus der org. Phase wurden nach Chromatographie 0,1 g **12** zurückgewonnen. Die wässr. Phase wurde mit 1M Oxalsäure auf pH 3–4 angesäuert und mehrfach mit AcOEt extrahiert. Nach Eindampfen wurde das Rohprodukt mit Diazomethan verestert. Kristallisation aus Et_2O /Petrol-ether und Chromatographie der Mutterlauge ergaben 1,15 g (85%) **13**. Schmp. 81°. IR (KBr): 1740, 1710, 1205, 1163, 1110. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,06 (s, CH_3); 1,16 (s, CH_3); 1,50–1,85 (m, 2 H, 2 CH_2); 1,97 (t, $J = 13$, 1 H, CH_2); 2,03 (t, $J = 13$, 1 H, CH_2); 2,56 (dd, $J = 13$, 3,7, CH); 2,86 (dd, $J = 13$, 3,7, CH); 3,67 (s, CH_2O); 3,94 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). MS (20°): 270 (3, M^+), 255 (2), 239 (7), 227 (29), 157 (100), 86 (39). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (270,32): C 62,20, H 8,20; gef.: C 62,20, H 8,12.

7,7-(Ethylendioxy)-9,9-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion (**4a**). Unter Ar wurden 2,7 g (10 mmol) **13** in 50 ml Xylol mit 0,6 g (15 mmol) KH 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man goss auf Eiswasser, säuerte mit Oxalsäure auf pH 3–4 an und extrahierte mit CH_2Cl_2 . Kristallisation (Et_2O) ergab 2,2 g (85%) **4a**. Schmp. 170–172°. IR (KBr): 3600–2200 (br.), 1606, 1532, 1233, 1110. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,04 (s, CH_3); 1,20 (s, CH_3); 1,85–2,50 (m, 6 H); 3,04 (d, $J = 22,5$, H–C(3)); 3,62 (d, $J = 22,5$, H–C(3)); 3,75 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 24,23 (q, CH_3); 27,93 (q, CH_3); 31,53 (s, C(9)); 36,26 (t, C(6), C(8)); 52,04 (t, C(3)); 54,86 (d, C(1), C(5)); 64,54 (t, CH_2O); 64,67 (t, CH_2O); 105,84 (s, C(7)); 210,40 (s, C(2), C(4)). MS (60°): 238 (11, M^+), 223 (3), 210 (13), 141 (15), 113 (25), 99 (23), 86 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (238,28): C 65,53, H 7,61; gef.: C 65,49, H 7,63.

[7,7-(Ethylendioxy)-9,9-dimethyl-4-oxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-yl]-acetat (**4b**). Mit NaOAc/ Ac_2O wurden 0,71 g (3 mmol) **4a** verestert und nach wässr. Aufarbeitung (CH_2Cl_2 -Extraktion) durch Kristallisation aus Et_2O gereinigt: 0,82 g (98%) **4b**. Schmp. 85°. IR (CCl_4): 1770, 1680, 1630, 1200, 1170, 1120. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,19 (s, CH_3); 1,21 (s, CH_3); 2,23 (s, COCH_3); 1,6–2,5 (m, 2 CH_2 , 2 CH); 3,7–4,0 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6,06 (s, $\text{CH}=\text{C}$). MS (20°): 280 (34, M^+), 265 (28), 238 (33), 223 (38), 210 (39), 168 (100), 119 (64), 117 (69), 86 (72), 43 (99). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (280,32): C 64,27, H 7,19; gef.: C 64,07, H 7,16.

Benzyl-[7,7-(ethylendioxy)-9,9-dimethyl-4-oxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-yl]-carbonat (**4c**). Über Nacht wurden 0,71 g (3 mmol) **4a** im Zweiphasensystem CH_2Cl_2 /ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. mit einem 1,2fachen Überschuss Chloroameisensäure-benzylester gerührt. Chromatographie ergab 0,96 g (86%) **4c** als farbloses Öl. IR (CCl_4): 3080, 3040, 1780, 1767, 1680, 1637, 1230, 1175, 1112. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,18 (s, 2 CH_3); 1,6–2,5 (m, 2 CH_2 , 2 CH); 3,6–3,9 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5,22 (s, PhCH_2); 6,17 (s, $\text{CH}=\text{C}$); 7,38 (s, arom. H). MS (90°): 372 (1,5, M^+), 328 (4), 313 (2), 237 (3), 167 (12), 91 (100). Hochauflösungs-MS: 372,1573 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$, ber. 372,1573).

Allyl-[7,7-(ethylendioxy)-9,9-dimethyl-4-oxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-yl]-carbonat (**4d**). Wie oben wurden 2,38 g (10 mmol) **4a** mit 1,5fachem Überschuss Chloroameisensäure-allylester umgesetzt. Chromatographie ergab 2,90 g (90%) **4d** als farbloses Öl. IR (CCl_4): 3080, 2990, 1780, 1765, 1680, 1635, 1175, 1110. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,21 (s, 2 CH_3); 1,85–2,45 (m, 2 CH_2 , 2 CH); 3,71–3,93 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,71 (dd, $J = 6, 1,5$, CH_2O); 5,30–5,50 (m, $\text{CH}_2=\text{C}$); 5,86–6,08 (m, $\text{CH}=\text{C}$); 6,17 (s, $\text{CH}=\text{C}$). MS (20°): 322 (14, M^+), 263 (10), 257 (14), 273 (17), 168 (11), 167 (69), 141 (36), 86 (66), 41 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (322,36): C 63,34, H 6,88; gef.: C 63,20, H 6,71.

{1',2',3',4',a β ,4'b,5',6',7',8',9',10',10'a,10'b β -Tetradecahydro-11',11'-dimethyl-10'-oxospiro[1,3-dioxolan-2,7'-5',9' β -methanobenzof[3,4]cyclobuta[1,2]cycloocten]-4'-b-yl}-acetat (**5a**). Bei -60° wurden 560 mg (2 mmol) **4b** in einer Lsg. von 50 ml Cyclohexen in 150 ml CH_2Cl_2 mit einer 500-Watt-Hg-Hochdrucklampe (Heraeus TQ 718) unter Verwendung eines Duran-Filters unter Ar 3 h bestrahlt. Nach Abdestillieren des Lsgm. erhielt man durch Chromatographie (Et_2O /Petrolether) 70 mg **4b** sowie 470 mg (65%) **5a** ((4:1)-Gemisch zweier Isomerer). Das Hauptisomere wurde durch Kristallisation (Et_2O /Petrolether) in reiner Form erhalten. Schmp. 162–164°. IR (CHCl_3): 1730s, 1698, 1370, 1255, 1120, 1025. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (s, CH_3); 1,30 (s, CH_3); 1,00–1,50 (m, 2 CH_2 ,

Cyclohexan-Teil); 1,57 (*dt*, $J = 15,4$, 2,4, $H_\alpha-C(8'')$); 1,55–1,72 (*m*, 3 H); 1,82 (*ddd*, $J = 16,3$, 4,6, 2,2, $H_\alpha-C(6'')$); 1,88 (*ddd*, $J = 9,9$, 6,2, 4,8, $H-C(10'b)$); 2,03 (*dd*, $J = 15,4$, 4,8, $H_\beta-C(8'')$); 2,15 (*s*, $COCH_3$); 2,10–2,22 (*m*, 3 H); 2,75 (*dt*, $J = 4,8$, 2,2, $H-C(9'')$); 2,92 (*dd*, $J = 4,8$, 1,8, $H-C(10'a)$); 2,98 (*ddd*, $J = 9,9$, 7,8, 1,8, $H-C(4'a)$); 3,40–4,00 (*m*, OCH_2CH_2O). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 18,45 (*t*); 19,19 (*t*); 19,91 (*t*); 21,55 (*q*); 26,26 (*t*); 28,60 (*q*); 30,14 (*q*); 32,91 (*t*); 34,91 (*s*); 35,18 (*d*); 36,91 (*t*); 42,59 (*d*); 43,10 (*d*); 55,32 (*d*); 56,05 (*d*); 63,90 (*t*); 64,51 (*t*); 88,07 (*s*); 106,39 (*s*); 170,36 (*s*); 216,90 (*s*). MS (75°): 362 (6, M^+), 344 (4), 319 (9), 302 (12), 281 (25), 238 (84), 222 (44), 186 (30), 141 (28), 86 (100). Anal. ber. für $C_{21}H_{30}O_5$ (362,47): C 69,59, H 8,34; gef.: C 69,45, H 8,42.

Benzyl- $\{1',2',3',4',4'a\beta,4'b,5',6',7',8',9',10',10'a,10'b\beta$ -tetradecahydro-11',11'-dimethyl-10'-oxospiro[1,3-dioxolan-2,7'-5' $\beta,9'\beta$ -methanobenzo[3,4]cyclobuta[1,2]cycloocten]-4'-b-yl}-carbonat (5b). Wie oben wurden 1,12 g **4c** 3 h bestrahlt. Chromatographie ergab 100 mg **4c** sowie 0,95 g (70%) **5b** (amorph; (4:1)-Isomerengemisch). IR (CCl_4): 3080, 3040, 1745, 1705, 1270, 1250, 1110. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,23 (*s*, 2,4 H, CH_3); 1,24 (*s*, 0,6 H, CH_3); 1,27 (*s*, 2,4 H, CH_3); 1,38 (*s*, 0,6 H, CH_3); 0,9–2,4 (*m*, 14 H); 2,60–2,75 (*m*, 1 H); 2,9–3,05 (*m*, 1,6 H, $H-C(4'a)$, $H-C(10'a)$); 3,30 (*d*, $J = 8,4$, 0,2 H, $H-C(10'a)$); 3,6–4,0 (*m*, OCH_2CH_2O); 5,05–5,30 (*m*, $PhCH_2$); 7,3 (*m*, arom. H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Hauptisomer: 18,27 (*t*); 18,64 (*t*); 18,97 (*t*); 25,97 (*t*); 28,46 (*q*); 29,99 (*q*); 31,86 (*t*); 34,79 (*s*); 34,99 (*d*); 36,71 (*t*); 42,53 (*d*); 42,88 (*d*); 55,14 (*d*); 55,74 (*d*); 63,89 (*t*); 64,23 (*t*); 69,43 (*t*); 88,61 (*s*); 105,97 (*s*); 128,13 (*d*); 128,57 (*d*); 128,61 (*d*); 135,72 (*s*); 154,20 (*s*); 216,82 (*s*); Nebenisomer: 32,23 (*t*); 34,23 (*s*); 34,38 (*t*); 38,22 (*t*); 40,68 (*d*); 42,13 (*d*); 55,14 (*d*); 55,47 (*d*); 59,62 (*d*); 63,72 (*t*); 64,04 (*t*); 91,36 (*s*); 96,13 (*t*); nicht erkennbare Multiplizität: 27,00; 27,62; 29,48; 29,72; 30,42. MS (70°): 454 (2, M^+), 373 (5), 365 (1), 329 (15), 302 (7), 141 (7), 108 (18), 91 (100). Anal. ber. für $C_{27}H_{34}O_6$ (454,56): C 71,34, H 7,54; gef.: C 71,00, H 7,66.

Allyl- $\{1',2',3',4',4'a\beta,4'b,5',6',7',8',9',10',10'a,10'b\beta$ -tetradecahydro-11',11'-dimethyl-10'-oxospiro[1,3-dioxolan-2,7'-5' $\beta,9'\beta$ -methanobenzo[3,4]cyclobuta[1,2]cycloocten]-4'-b-yl}-carbonat (5c). Wie oben wurden 1,93 g (6 mmol) **4d** 4 h bestrahlt. Chromatographie ergab 193 mg **4d** sowie 1,94 g (80%) **5c** ((4:1)-Isomerengemisch) als farbloses Öl. IR ($CHCl_3$): 2930, 1730, 1690, 1450, 1425, 1360. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,23 (*s*, 2,4 H, CH_3); 1,24 (*s*, 0,6 H, CH_3); 1,27 (*s*, 2,4 H, CH_3); 1,38 (*s*, 0,6 H, CH_3); 1,00–1,89 (*m*, 9 H); 1,92–2,03 (*m*, 2 H); 2,09–2,40 (*m*, 3,2 H); 2,64 (*dt*, $J = 4,5$, 2,3, 0,2 H, $H-C(9'')$); 2,69 (*m*, 0,8 H, $H-C(9'')$); 2,89–2,99 (*m*, 1,6 H, $H-C(4'a)$, $H-C(10'a)$); 3,27 (*d*, $J = 8,5$, 0,2 H, $H-C(10'a)$); 3,70–3,97 (*m*, OCH_2CH_2O); 4,60 (*m*, CH_2O); 5,24–5,40 (*m*, $CH_2=C$); 5,93 (*m*, $CH=C$). MS (180°): 404 (28, M^+), 323 (25), 322 (23), 304 (20), 279 (67), 252 (16), 237 (14), 235 (20), 267 (27), 141 (39), 140 (27), 86 (56), 41 (100). Hochauflösungs-MS: 404,2191 ($C_{23}H_{32}O_6$, ber. 404,2199).

2',3',4',4'a $\beta,4'b,5',6',7',8',9',10'a,10'b\beta$ -Dodecahydro-4'-b-hydroxy-11',11'-dimethylspiro[1,3-dioxolan-2,7'-5' $\beta,9'\beta$ -methanobenzo[3,4]cyclobuta[1,2]cycloocten]-10' (1'H)-on (5d). Praktisch quantitativ wurde **5b** durch Hydrieren in MeOH mit Pd/C unter Normaldruck in **5d** überführt. Ebenso ergab die Umsetzung von 2,43 g (6 mmol) **5c** nach [9] mit einem Pd(0)-Katalysator und Morpholin in THF nach Kristallisation und Chromatographie der Mutterlauge 1,88 g (98%) **5d** (4:1 Stereoisomerengemisch). Das Hauptisomer liess sich durch Kristallisation aus Petrolether rein erhalten. Schmp. 133° . IR (KBr): 3480, 2940, 2865, 1700, 1120, 1045, 950. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,22 (*s*, CH_3); 1,23 (*s*, CH_3); 1,0–1,7 (*m*, 7 H); 1,88 (*dt*, $J = 15,2$, $H_\alpha-C(8'')$); 2,0 (*m*, 2 H); 2,12 (*dd*, $J = 15,6$, $H_\beta-C(8'')$); 2,22 (*dd*, $J = 15,5$, 4, $H_\alpha-C(6'')$); 2,28 (*dt*, $J = 15,5$, 2,7, $H_\beta-C(6'')$); 2,15–2,40 (*m*, 2 H); 2,53 (*br. d*, $J = 4$, $H-C(10'a)$); 2,61 (*m*, $H-C(4'a)$); 3,79 (*s*, OH); 3,7–4,1 (*m*, OCH_2CH_2O). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 17,93 (*t*); 20,32 (*t*); 20,59 (*t*); 28,60 (*q*); 30,01 (*q*); 32,99 (*t*); 34,44 (*d*); 34,90 (*s*); 35,51 (*t*); 39,56 (*d*); 46,18 (*d*); 55,55 (*d*); 59,19 (*d*); 64,02 (*t*); 64,77 (*t*); 76,57 (*s*); 107,32 (*s*); 218,53 (*s*). MS (80°): 320 (10, M^+), 305 (4), 302 (3), 292 (3), 275 (11), 251 (18), 243 (30), 238 (55), 158 (100), 140 (92), 86 (85). Anal. ber. für $C_{19}H_{28}O_4$ (320,43): C 71,22, H 8,81; gef.: C 71,19, H 8,71.

13,13-(Ethylendioxy)-cis-3-4,8,12-trinortaxan-2,10-dion (= 2',3',4',4'a $\beta,7',8',9',10',12',12'a\beta$ -Decahydro-13',13'-dimethylspiro[1,3-dioxolan-2,8'-6' $\beta,10'\beta$ -methanobenzo[3,4]cyclobuta[1,2]cycloocten]-5',11' (1'H,6'H)-dion: 6). Unter Ar wurden 0,96 g (3 mmol) Gemisch **5d** in 30 ml EtOH/lm KOH 1:1 über Nacht stehengelassen. Man goss auf H_2O , extrahierte mit Et_2O und erhielt durch Kristallisation 0,91 g (95%) **6**. Schmp. 129° . IR ($CHCl_3$): 2940, 2860, 1690, 1110, 1075, 1060, 1037. 1H -NMR ($CDCl_3$): Zuordnung aufgrund von Entkopplungsexperimenten und unter Verwendung der aus den Kristallstruktur-Daten [7] ermittelten Bindungswinkel: 1,31 (*s*, 3 $H-C(17)$); 1,45 (*s*, 3 $H-C(16)$); 1,15–1,50 (*m*, 6 H); 1,67 (*dm*, $J = 14$, $H_\beta-C(4)$); 1,75 (*dm*, $J = 14$, $H_\beta-C(4)$); 1,97 (*ddd*, $J = 12,4$, 6, 1,8, $H_\beta-C(9)$); 2,01 (*dd*, $J = 16$, 2, $H_\alpha-C(12)$); 2,00–2,13 (*m*, $H-C(1)$, $H-C(8)$, $H_\beta-C(14)$); 2,32 (*dd*, $J = 16,2$, 7,8, $H_\beta-C(12)$); 2,48 (*br. d*, $J = 7,5$, $H-C(11)$); 2,92 (*m*, $H_\alpha-C(14)$); 3,41 (*td*, $J = 5$, 1,2, $H-C(3)$); 3,71 (*t*, $J = 12,2$, $H_\alpha-C(9)$); 4,2–3,8 (*m*, OCH_2CH_2O). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 21,29 (*t*); 25,71 (*t*); 28,14 (*t*); 28,71 (*t*); 29,25 (*q*); 32,85 (*t*); 33,22 (*t*); 34,21 (*q*, *s*); 38,80 (*d*); 43,18 (*t*); 44,43 (*d*); 57,46 (*d*); 59,10 (*d*); 63,28 (*t*); 64,05 (*t*); 106,39 (*s*); 215,39 (*s*); 216,79 (*s*). MS (60°): 320 (1, M^+), 250 (10), 222 (1), 207 (2), 189 (6), 140 (100), 99 (6), 97 (7), 86 (11). Anal. ber. für $C_{19}H_{28}O_4$ (320,43): C 71,22, H 8,81; gef.: C 71,11, H 8,73.

13,13-(Ethylendioxy)-10-hydroxy-cis-3-4,8,12-trinortaxan-2-on (= 2',3',4',4'a $\beta,6',7',8',9',10',11',12',12'a\beta$ -Dodecahydro-11' β -hydroxy-13',13'-dimethylspiro[1,3-dioxolan-2,8'-6' $\beta,10'\beta$ -methanobenzo[3,4]cyclobuta[1,2]cycloocten]-5' (1'H)-

on; **7a**). Eine Lsg. von 0,64 g (2 mmol) **6** in 50 ml MeOH wurde mit 0,7 g NaBH₄ sowie 0,2 g Zitronensäure versetzt. Nach 3 min goss man auf H₂O, extrahierte mit Et₂O und erhielt durch Kristallisation (Et₂O/Petrolether) 0,61 g (95%) **7a**. Schmp. 148°. IR (KBr): 3480, 1682, 1120, 1082, 1000. ¹H-NMR (CDCl₃, –10°): 1,32 (s, 3 H–C(17)); 1,75 (s, 3 H–C(16)); 1,20–2,00 (m, 10 H); 1,87 (dd, *J* = 14, 6,6, 1 H); 2,14 (br. *d*, *J* = 4,7, 1 H); 2,0–2,35 (m, 3 H); 2,89 (m, 1 H); 2,94 (dt, *J* = 15, 2, 1 H); 3,56 (m, *J* = 5, H–C(3)); 3,75–4,10 (m, OCH₂CH₂O); 4,21 (dt, *J* = 8,2, 6,8, H–C(10)). MS (60°): 322 (2, *M*⁺), 307 (2), 304 (2), 253 (4), 251 (10), 195 (12), 140 (100), 99 (20), 86 (35). Anal. ber. für C₁₉H₃₀O₄ (322,44): C 70,77, H 9,38; gef.: C 70,61, H 9,32.

13,13-(Ethyldioxy)-10-hydroxy-4,8,12-trinortaxan-2-on (= 2',3',4',4'α,6',7',8',9',10',11',12',12'αβ-Decahydro-11'β-hydroxy-3',13'-dimethylspiro[1,3-dioxolan-2,8'-6'β,10'β-methanobenzocyclodecen]-5' (1'H)-on; **7b**). Ein Gemisch von 0,40 g (1,24 mmol) **7a**, 90 ml *t*-BuOH und 0,1 g *t*-BuOK wurde unter Ar 4 h bei 70° gerührt. Man goss auf H₂O, sättigte mit NaCl und extrahierte mit Et₂O. Chromatographie an Kieselgel (Et₂O/Petrolether) ergab 0,39 g (98%) **7b** (amorph). IR (CHCl₃): 3600, 3600–3200 (br.), 1688, 1100. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,42 (s, CH₃); 1,50 (s, CH₃); 1,25–1,50 (m, 12H); 1,95–2,15 (m, 2H); 2,25 (dd, *J* = 16, 8, 1 H); 2,35 (m, 2H); 2,59 (m, H–C(8)); 3,57 (br. *td*, *J* = 10,6, 4,2, H–C(3)); 3,85–4,20 (m, OCH₂CH₂O); 4,28 (br. *dd*, *J* = 10,5, 6, H–C(10)). MS (80°): 322 (10, *M*⁺), 307 (7), 253 (17), 169 (25), 140 (100), 99 (23), 86 (36). Hochauflösungs-MS: 322, 2134 (C₁₉H₃₀O₄, ber. 322,2144).

10-Hydroxy-4,8,12-trinortaxan-2,13-dion (2,3,4,4α,6,7,10,11,12,12αβ-Decahydro-11β-hydroxy-13,13-dimethyl-6β,10β-methanobenzocyclodecen-5,8 (1H,9H)-dion; **8**). Ein Gemisch von 0,64 g (2 mmol) **7b**, 20 ml THF und 15 ml 2N HCl wurde 3 h gerührt. Man goss auf eine NaHCO₃-Lsg., extrahierte mit Et₂O und erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH) 0,47 g (85%) **8** (amorph). IR (CHCl₃): 3600, 3600–3200 (br.), 3020, 2920, 2860, 1690, 1455. ¹H-NMR (CDCl₃, 46°): 1,33 (s, 2 CH₃); 1,0–1,8 (m, 12H); 2,07 (br. *m*, 1 H); 2,17–2,40 (m, 2H); 2,52 (br. *d*, *J* = 7,5, 1 H); 2,59 (br. *d*, *J* = 18, 1 H); 2,74 (dd, *J* = 18, 7,5, 1 H); 2,91 (dd, *J* = 17,5, 9, 1 H); 3,93 (ddd, *J* = 10, 5, 1, H–C(10)); 2,58 (10), 263 (17), 260 (15), 248 (3), 209 (10), 207 (12), 192 (4), 191 (27), 179 (71), 81 (73), 69 (100). Anal. ber. für C₁₇H₂₆O₃ (278,39): C 73,35, H 9,41; gef.: C 73,03, H 9,22.

10,13-Dihydroxy-4,8,12-trinortaxan-2-on (= 2,3,4,4α,6,7,8,9,10,11,12,12αβ-Dodecahydro-8α,11β-dihydroxy-13,13-dimethyl-6β,10β-methanobenzocyclodecen-5-(1H)-on; **9**). Bei –20° wurden 0,1 g (0,36 mmol) **8** in 10 ml THF mit 1 mmol *L*-Selectride 2,5 h gerührt. Man goss auf H₂O, extrahierte mit Et₂O und erhielt nach Chromatographie (CHCl₃/MeOH) 50 mg (50%) **9**. Schmp. 151°. Das gleiche Produkt war aus dem auf Kieselgel (Et₂O/Petrolether) unpolaren Isomer von **18** durch NaBH₄-Reduktion und Epimerisierung an C(3) mit *t*-BuOK/*t*-BuOH erhältlich. IR (CHCl₃): 3600, 3600–3100 (br.), 3000, 2930, 2850, 1675, 1600, 1450. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,06 (s, 3 H–C(17)); 1,18 (s, 3 H–C(16)); 1,10–1,78 (m, 9 H); 1,78–1,93 (m, 4 H); 2,23–2,42 (m, 3 H); 2,47 (ddd, *J* = 15, 7, 7, H_β–C(12)); 3,34 (br. *td*, *J* = 11, 2, H–C(3)); 4,15 (dm, *J* = 10,5, H–C(10)); 4,40 (m, H–C(13)). MS (180°): 280 (2, *M*⁺), 263 (5), 262 (19), 217 (9), 193 (72), 153 (28), 121 (44), 107 (78), 81 (100). Anal. ber. für C₁₇H₂₈O₃ (280,41): C 72,82, H 10,06; gef.: C 72,65, H 9,92.

7,7-(Ethyldioxy)-3-(hex-5-enyl)-9,9-dimethylbicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion (**14a**). Eine Lsg. von 1,2 g (5 mmol) **12** in 25 ml Et₂O wurde bei –10° mit 7,5 mmol (Hex-5-enyl)lithium versetzt und 1 h bei 0° gerührt. Nach wässr. Aufarbeiten, Veresterung mit Diazomethan und Chromatographie (Et₂O/Petrolether) erhielt man den Ketoester, der wie oben beschrieben in **14a** (30%) überführt wurde. IR (CHCl₃): 3550, 3600–2500 (br.), 1790, 1620, 1110, 1000, 910. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,12 (s, 2,5 H); 1,14 (s, 2,5 H); 1,20 (s, 0,5 H); 1,22 (s, 0,5 H); 1,0–2,4 (m, 15 H); 3,78 (m, OCH₂CH₂O); 4,7–6,0 (m, 3 H). MS (80°): 320 (39), 305 (7), 252 (18), 243 (23), 207 (17), 161 (22), 141 (23), 97 (35), 81 (50), 41 (100). Anal. ber. für C₁₉H₂₈O₄ (320,43): C 71,22, H 8,81; gef.: C 71,18, H 8,76.

7,7-(Ethyldioxy)-9,9-dimethyl-3-(5-methylhex-5-enyl)bicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dion (**14b**). Wie oben beschrieben wurde **12** mit (5-Methylhex-5-enyl)lithium umgesetzt. Nach der Dieckmann-Cyclisierung erhielt man **14b** (25%). Schmp. 112–114°. IR (CHCl₃): 3600–2500 (br.), 3080, 1710, 1620, 1110, 910. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,10 (s, 2,5 H); 1,13 (s, 2,5 H); 1,23 (s, 0,5 H); 1,25 (s, 0,5 H); 1,70 (br. *s*, CH₃); 1,0–2,6 (m, 15 H); 3,7–4,1 (m, OCH₂CH₂O); 4,66 (m, 2 H). MS (60°): 334 (66, *M*⁺), 289 (40), 257 (95), 141 (90), 86 (100). Hochauflösungs-MS: 334, 2140 (C₂₀H₃₀O₄, ber. 334, 2144).

2',3',4',4'αβ,5',6',7',8',9',10'ββ-Decahydro-11',11'-dimethylspiro[1,3-dioxolan-2,7'-5'β,9'β-methanobenzo[3,4]-cyclobuta[1,2]cycloocten]-10' (1'H)-on (**16**). Bei 0° wurden 0,1 g (0,28 mmol) **5a** mit 10 ml 1M KOH/EtOH 15 h gerührt. Chromatographie ergab 50 mg (60%) **16**. IR (KBr): 3000, 2950, 1665, 1110. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,00 (s, CH₃); 1,09 (s, CH₃); 1,20–1,42 (m, 2 H); 1,50–1,90 (m, 8 H); 1,98–2,25 (m, 4 H); 2,82–3,08 (m, 2 H); 3,68–3,87 (m, OCH₂CH₂O). MS (20°): 302 (20, *M*⁺), 287 (4), 274 (3), 258 (7), 232 (6), 141 (100). Hochauflösungs-MS: 302,1883 (C₁₉H₂₆O₃, ber. 302,1882).

Benzyl-(7-hydroxy-9,9-dimethyl-4-oxobicyclo[3.3.1]non-2-en-2-yl)-carbonat (**17**). In Analogie zu den beschriebenen Versuchen wurde **4a** deacetalisiert, mit *L*-Selectride reduziert und mit Chloroameisensäure-benzylester umgesetzt. Chromatographie ergab **17** (58% bzgl. **4a**). Schmp. 96°. IR (CCl₄): 3620, 3600–3000 (br.), 3070, 3020,

1775, 1765, 1680, 1220, 1170. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,10 (s, CH₃); 1,16 (s, CH₃); 1,7–2,3 (m, 7 H); 3,97 (m, CHOH); 5,12 (s, PhCH₂); 5,92 (s, CH=C); 7,39 (s, arom. H). MS (20°): 286 (2), 252 (1), 196 (2), 188 (2), 141 (5), 109 (5), 108 (6), 91 (100). Anal. ber. für C₁₉H₂₂O₅ (330,38): C 69,07, H 6,71; gef.: C 69,11, H 6,58.

13-Hydroxy-cis-3-4,8,12-trinortaxan-2,10-dion und 13-Hydroxy-8-epi-4,8,12-trinortaxan-2,10-dion (= 2,3,4,4aβ,7,8,9,10,12,12aβ- und 2,3,4,4a,7,8,9,10,12,12aα-Decahydro-13,13-dimethyl-6β,10β-methanobenzocyclodecen-5,11(1H,6H)-dion; **18**). Wie oben wurden 0,2 g (0,61 mmol) **17** mit Cyclohexen bestrahlt und durch Hydrieren in den Aldol überführt. Nach *retro*-Aldol-Reaktion wurde das Produkt chromatographiert (Et₂O/Petrolether): 2 trennbare Isomere **18** (33% bzgl. **17**) im Verhältnis 1:1. Nur das unpolare Isomere liess sich in **9** überführen (s. oben).

18 (unpolar): IR (CHCl₃): 3600, 3600–3000, 2940, 2800, 1682, 1450, 1080, 1020. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,22 (s, CH₃); 1,42 (s, CH₃); 1,0–2,5 (m, 16 H); 2,81 (dm, *J* = 15, H_α–C(14)); 3,53 (td, *J* = 6, 1,8, H–C(3)); 3,98 (t, *J* = 12, H_α–C(9)); 4,18 (br. t, *J* = 5,5, H–C(13)). MS (60°): 279 (3, *M*⁺ + 1), 261 (5), 209 (40), 180 (70), 81 (90), 45 (100). Hochauflösung-MS: 278,1880 (C₁₇H₂₆O₃, ber. 278,1882).

18 (polar): ¹H-NMR (CDCl₃): 1,16 (s, CH₃); 1,20 (s, CH₃); 1,0–2,5 (m, 16 H); 2,52 (ddd, *J* = 11,8, 4,5, 1,2, 1 H); 3,18 (dd, *J* = 11,8, 6,7, 1 H); 3,81 (m, 1 H); 4,39 (m, 1 H). Übrige Daten: s. unpolares Isomer.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. Lythgoe, in 'The Alkaloids', Ed. R. H. F. Manske, Academic Press, New York, 1968, Vol. 11, pp. 597; R. W. Miller, *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 425; S. Blechert, D. Guénard, in 'The Alkaloids', Ed. A. Brossi, Academic Press, New York, Vol. 39, in preparation.
- [2] M. Suffness, G. A. Cordell, in 'The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology', Ed. A. Brossi, Academic Press, Orlando, 1985, Vol. 25, pp. 6.
- [3] W. F. Berkowitz, A. S. Amarasekara, J. J. Perumattam, *J. Org. Chem.* **1987**, *25*, 1119; C. S. Swindell, B. P. Patel, S. J. deSolms, *ibid.* **1987**, *52*, 2346; D. H. Hua, W.-Y. Gung, R. A. Ostrander, F. Takusagawa, *ibid.* **1987**, *52*, 2509; J. Lin, M. M. Nikaido, G. Clark, *ibid.* **1987**, *52*, 3745; P. A. Wender, M. L. Snapper, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2221; L. Pettersson, T. Frejd, G. Magnusson, *ibid.* **1987**, *28*, 2753; C. S. Swindell, B. P. Patel, *ibid.* **1987**, *28*, 5257; R. V. Bonnert, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1540; K. J. Shea, C. D. Haffner, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1367; B. M. Trost, M. J. Fray, *ibid.* **1988**, *29*, 2163; L. F. Raymond, W. J. Daily, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4143.
- [4] R. A. Holton, R. R. Juo, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, S. Yogai, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6558.
- [5] A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3513.
- [6] V. Sényil, Dissertation, Université de Paris Sud, Orsay, 1984.
- [7] H. Neh, S. Blechert, W. Schnick, M. Jansen, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 903; *ibid. Int. Ed.* **1984**, *23*, 905.
- [8] H. E. Zimmermann, P. Hacket, D. F. Juers, J. M. Mc Call, B. Schröder, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3658.
- [9] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 49; *ibid. Int. Ed.* **1984**, *23*, 71.