

Synthese biologisch aktiver Eudesman-Derivate

Ferdinand Bohlmann* und Hubert Suding

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

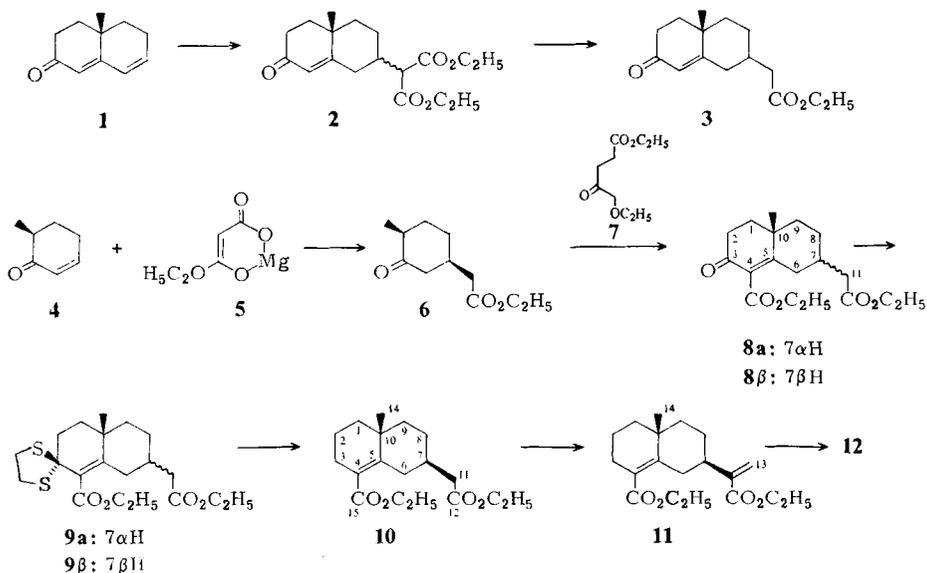
Eingegangen am 19. März 1984

Ausgehend von 6-Methyl-2-cyclohexen-1-on wird das biologisch aktive 12,15-Dioxoselina-4,11-dien (**12**) über das Decalin-Derivat **9a** synthetisiert. Ähnlich wird auch der Methylester von 3-Oxoisocostussäure (**20b**) über das Menthon-Derivat **19** dargestellt.

Synthesis of Biologically Active Eudesmane Derivatives

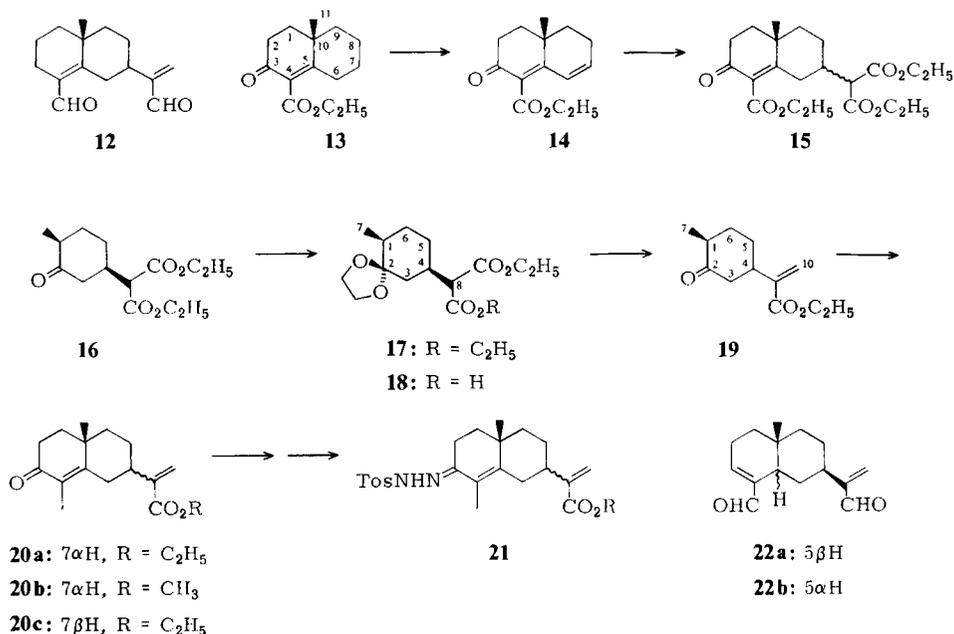
Starting with 6-methyl-2-cyclohexen-1-one the biologically active 12,15-dioxoselina-4,11-diene (**12**) was synthesized *via* the decaline derivative **9a**. Similarly, also the methyl ester of 3-oxoisocostic acid (**20b**) was prepared *via* the menthone derivative **19**.

Aus *Libanothamnus occultus* haben wir die Eudesman-Derivate **12** und **20b** isoliert¹⁾. Insbesondere **12** war wegen seiner biologischen Aktivität interessant. Neben ausgesprochen antibiotischer Wirkung war die selektive DNS-Synthesehemmung bei Mäuse-Ascitestumorzellen bemerkenswert. Da nur geringe Substanzmengen isoliert wurden, war eine Synthese wünschenswert.



Ausgehend von dem Dien **1**, das durch Dehydrierung aus dem leicht zugänglichen 10-Methyl-4-octalin-3-on erhältlich ist, gewinnt man durch Michael-Addition mit Malonsäure-diethylester den Diester **2**, der nach partieller Verseifung und Decarboxylierung den bekannten Ketoester **3** ergibt²⁾. Alle Versuche, an C-4 einen geeigneten Rest einzuführen, sind jedoch gescheitert. Es war daher naheliegend, das Konzept dahingehend zu ändern, daß der C-4-Rest bereits in dem Octalinon-Derivat vorhanden ist.

Ausgehend von 6-Methyl-2-cyclohexen-1-on (**4**), das durch Birch-Reduktion aus *o*-Toluidin gut zugänglich ist³⁾, erhält man durch Michael-Addition mit **5**⁴⁾ in glatter Reaktion den Ketoester **6**. In Anlehnung an eine Vorschrift von *Heathcock*⁵⁾ läßt sich **6** in befriedigender Ausbeute mit **7** säurekatalysiert in ein Epimerengemisch von **8a** und **8b** überführen. Setzt man **7** direkt mit Acryloylessigsäure-ethylester⁶⁾ um, so ist die Ausbeute deutlich schlechter. In beiden Fällen erhält man das Epimerengemisch, wie aus dem ¹H-NMR-Spektrum (s. Tab. 1) zu ersehen ist. **8a** und **8b** erhält man auch ausgehend von 2-Methylcyclohexanon. Robinson-Anellierung liefert **13**, das nach Dehydrierung zu **14** mit Malonsäure-diethylester die an C-7 epimeren Diester **15** liefert. **14** ergibt mit **5** ebenfalls **8a** und **8b**. Überführt man das Gemisch in die Thioacetale **9a** und **9b**, so gelingt hier eine chromatographische Trennung. Die Umwandlung von **9a** in den Diester **10** gelingt mit frisch dargestelltem Raney-Nickel, während verschiedene andere Methoden zur Entfernung der Sauerstofffunktion an C-3 erfolglos waren. Mit Lithiumdiisopropylamid erfolgt eine selektive Deprotonierung an C-11 und man erhält nach Umsetzung mit dem Eschenmoser-Salz^{7,8)}, Methylierung und Trimethylamin-Abspaltung⁹⁾ den Diester **11**, der nach Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und anschließender Mangandioxid-Oxidation den racemischen Dialdehyd **12** liefert, dessen spektroskopische Daten mit denen des Naturstoffs übereinstimmen.



Aus *Ageratina glabrata* haben wir das Eudesman-Derivat **20b** isoliert¹⁰, das ebenfalls antibiotisch wirksam ist. Durch Umsetzung von **4** mit Malonsäure-diethylester erhält man **16**, das nach Überführung in das Acetal **17** partiell verseift wird. Die Umsetzung der erhaltenen Säure **18** mit Diethylamin und Formaldehyd liefert nach Erhitzen das Acrylester-Derivat **19**. Durch säurekatalysierte Robinson-Anellierung mit Ethylvinylketon erhält man das Epimerengemisch **20a** und **20c**, das jedoch bei Erwärmen mit Natrium-methanolat weitgehend in ein einheitliches Epimeres übergeht, wobei gleichzeitig Umesterung zum racemischen Methylester **20b** erfolgt, dessen spektroskopische Daten mit denen des Methylesters aus dem Naturstoff übereinstimmen. Beim Versuch, **22b** über das Tosylhydrazon **21** durch Reduktion mit Catecholboran¹¹) darzustellen, wurden nur *cis*-Decaline, die an C-7 epimer waren, erhalten¹²).

Die Stereochemie der dargestellten Verbindungen folgt aus den ¹H-NMR-Spektren (s. Tab. 1 und Experimenteller Teil), da in allen Spektren fast alle Signale durch Spinkopplung zugeordnet werden konnten.

Experimenteller Teil

IR: Gerät Beckman IR 9, CCl₄. – ¹H-NMR: Gerät Bruker WM 400, TMS als innerer Standard. – MS: Gerät Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß. – Säulenchromatographie: SiO₂, Korngröße ca. 0.2 mm. – DC: SiO₂ PF₂₅₄. – Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt, angegebene Siedepunkte beziehen sich auf die Luftbadtemperatur.

7α- und *7β*-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-10β-methyl-3-oxo-4-octalin-4-carbonsäure-ethylester (**8a** und **8b**): 11.0 g (0.1 mol) 6-Methyl-2-cyclohexen-1-on³) (**4**) gab man unter N₂ zu 30.0 g (0.15 mol) Magnesiummalonat⁴) (**5**) in 200 ml absol. DMF. Nach 5stdg. Rühren bei 80°C versetzte man mit 22 ml Eisessig und rührte 18 h bei 100°C. Nach Erkalten und Zugabe von Wasser wurde ausgeethert und der Eindampfrückstand i. Vak. destilliert; Sdp. 100°C/0.1 Torr, Ausb. 16.0 g (81%) **6**, farbloses Öl. – IR: 1750 (CO₂R), 1730 cm⁻¹ (C=O). – MS: *m/z* = 198 (M⁺, 18%), 153 (M – OC₂H₅, 23%), 124 (M – HCO₂C₂H₅, 22%), 110 (M – H₃CCO₂C₂H₅, 73%), 55 (100%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.45 (m, 1-H, 3-H), 2.09 (dd, breit, 3'-H), 2.25 (m, 4-H), 1.47 (dddd, 5-H), 1.93 (dddd, 5'-H), 1.36 (dddd, 6-H), 2.09 (m, 6'-H), 1.00 (d, 7-H), 2.35 (dd, 8-H), 2.39 (dd, 8'-H), 4.13 und 1.25 (q und t, OC₂H₅); *J*[Hz]: 1,6 = 3,3' = 2,4 = 4,5 = 5,5' = 5,6 = 6,6' = 8,8' ≈ 13; 1,6 = 5',6 = 3; 1,7 = 4,8 = 4,8' = 7; 3',4 = 3',5' = 5,6' ≈ 4; 4,5' = 2.

a) 10.0 g (0.05 mol) **6** in 120 ml absol. Benzol erwärmte man 18 h mit 11.3 g (0.06 mol) **7**¹³) und 0.1 ml konz. H₂SO₄ im Wasserabscheider zum Sieden. Man wusch neutral und destillierte i. Vak.; farbloses Öl, Sdp. 160–165°C/0.2 Torr, Ausb. 5.25 g (33%) (**8a**:**8b** ≈ 3:2). – IR: 1735 (CO₂R), 1680, 1625 cm⁻¹ (C=CC=O). – MS: *m/z* = 322 (M⁺, 5%), 276 (M – C₂H₅OH, 21%), 248 (M – HCO₂C₂H₅, 10%), 202 (276 – HCO₂C₂H₅, 23%), 189 (276 – H₂CCO₂C₂H₅, 100%).
C₁₈H₂₆O₅ (322.4) Ber. C 67.06 H 8.13 Gef. C 66.78 H 7.75

b) 9.5 g (0.05 mol) **7** und 5.4 g (0.05 mol) 2-Methylcyclohexanon wurden in 100 ml Benzol mit 0.1 ml konz. H₂SO₄ im Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt reinigte man durch Destillation i. Vak.; farbloses Öl, Sdp. 100–110°C/0.05 Torr, Ausb. 3.6 g (31%) **13**. – IR: 1730 (CO₂R), 1680, 1620 cm⁻¹ (C=CC=O). – MS: *m/z* = 236 (M⁺, 18%), 190 (M – C₂H₅OH, 100%), 162 (M – HCO₂C₂H₅, 92%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.89 (ddd, 1α-H), 1.76 (ddd, 1β-H), 2.41 (ddd, 2α-H), 2.55 (ddd, 2β-H), 2.37 (dddd, 6α-H), 2.28 (ddd, 6β-H), 1.45 (m, 7α-H, 8β-H), 1.92 (m, 7β-H), 1.69 (m, 8α-H), 1.67 (m, 9-H), 1.28 (s, 11-H), 4.27

und 1.31 (q und t, OC₂H₅); $J[\text{Hz}]$: $1\alpha,1\beta = 1\alpha,2\beta = 6\beta,7\alpha \approx 14$; $1\alpha,2\alpha = 4$; $1\beta,2\alpha = 5$; $1\beta,2\beta = 5.5$; $2\alpha,2\beta = 17$; $6\alpha,6\beta = 15$; $6\alpha,7\alpha = 6\alpha,8\alpha = 2$; $6\beta,7\beta = 5.5$.

472 mg (2 mmol) **13** rührte man mit 454 mg (2 mmol) DDQ und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 8 ml Benzol 4 h bei 20°C. Nach Filtrieren gab man CH₂Cl₂ hinzu, wusch neutral und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (Ether/Petrolether, 1:1). Man erhielt 296 mg (63%) **14** als farblose Kristalle mit Schmp. 74–75°C. – IR: 1735 (CO₂R), 1675, 1630 cm⁻¹ (C=C=O). – MS: $m/z = 234$ (M⁺, 30%), 189 (M – OC₂H₅, 28%), 160 (M – HCO₂C₂H₅, 100%). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.95$ (ddd, 1 α -H), 1.79 (ddd, 1 β -H), 2.50 (ddd, 2 α -H), 2.69 (ddd, 2 β -H), 6.25 (ddd, 6-H), 6.37 (ddd, 7-H), 2.33 (dd, breit, 8 α -H), 2.43 (dd, breit, 8 β -H), 1.67 (m, 9-H), 1.25 (s, 11-H), 4.32 und 1.37 (q und t, OC₂H₅); $J[\text{Hz}]$: $1\alpha,1\beta = 1\alpha,2\beta = 13$; $1\alpha,2\alpha = 1\beta,2\beta = 5$; $1\beta,2\alpha = 2$; $2\alpha,2\beta = 17.5$; $6,7 = 10$; $6,8\alpha = 1$; $6,8\beta = 3$; $7,8\alpha = 2.5$; $7,8\beta = 5.5$; $8\alpha,8\beta = 20$.

470 mg (2 mmol) **14** in 5 ml absol. DMF wurden unter N₂ mit einer Lösung von 0.8 g (4 mmol) **5** in 3 ml absol. DMF 5 h bei 80°C gerührt. Nach Aufarbeitung wie bei **6** erhielt man nach DC (Ether/Petrolether, 1:4) 200 mg **8a** und **8b** (ca. 3:2), identisch nach IR- und ¹H-NMR-Spektren mit den oben erhaltenen Estern.

7 β -[(Ethoxycarbonyl)methyl]-10 β -methyl-4-octalin-4-carbonsäure-ethylester (10): 960 mg **8a** und **8b** wurden bei 0°C in 1 ml Dithioglycol mit 1 ml Et₂O – BF₃ versetzt. Nach 30 min nahm man in Ether auf, wusch neutral und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (Ether/Petrolether, 1:9). Man erhielt 392 mg **9b** und 550 mg **9a**; farbloses Öl. – IR: 1735 cm⁻¹ (CO₂R). – MS: $m/z = 398$ (M⁺, 12%), 352 (M – C₂H₅OH, 100%), 291 (352 – CH₂CO₂C₂H₅, 88%).

400 mg (1 mmol) **9a** gab man zu 2 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel in 40 ml absol. THF und rührte 1 h bei Raumtemp. Nach Filtration über SiO₂ destillierte man i. Vak.; farbloses Öl, Sdp. 110–120°C/0.06 Torr. – IR: 1735 (CO₂R), 1715, 1625 cm⁻¹ (C=CCO₂R). – MS: $m/z = 308$ (M⁺, 4%), 262 (M – C₂H₅OH, 100%), 221 (M – CH₂CO₂C₂H₅, 14%), 175 (221 – C₂H₅OH, 84%).

C₁₈H₂₈O₄ (308.4) Ber. C 70.09 H 9.16 Gef. C 70.30 H 8.89

12,15-Dioxoselina-4,11-dien (12): Zu 3 mmol Lithiumdiisopropylamid in 5 ml absol. THF gab man unter N₂ innerhalb von 30 min bei –78°C 925 mg (3 mmol) **9a** in 5 ml absol. THF. Nach 45 min. Rühren gab man 1.0 g (6 mmol) Eschenmoser-Salz (*N*-Methylmethanaminium-iodid, 2 h i. Vak. bei 80°C getrocknet) in 1 ml absol. THF suspendiert hinzu. Man rührte 1 h bei –78°C, 1 h bei –40°C und dann 1 h bei 20°C. Nach Einengen i. Vak. versetzte man mit 10 ml Ethanol und bei –40°C mit 5 ml Methyljodid. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemp. rührte man den in CH₂Cl₂ aufgenommenen Eindampfrückstand 1 h mit 5 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und reinigte durch SC (Ether/Petrolether, 1:20). Man erhielt 220 mg **9a** und 410 mg **11** (56%, bezogen auf umgesetzte Verbindung). – IR: 1720, 1630 cm⁻¹ (C=CCO₂R). – MS: $m/z = 320$ (M⁺, 2%), 274 (M – C₂H₅OH, 100%), 246 (M – HCO₂C₂H₅, 17%), 233 (M – CH₂CO₂C₂H₅, 50%). – ¹³C-NMR (CDCl₃, C-1 bis C-15): $\delta = 41.5$ t^a, 18.4 t, 39.3 t^b, 145.4 s, 125.1 s, 28.0 t^b, 41.0 d, 27.9 t^b, 32.7 t, 35.2 s, 147.9 s, 122.5 s, 167.0 s, 24.9 q, 170.4 s (CO₂C₂H₅: 14.2 q und 60.5 bzw. 60.1 t); die mit a und b gekennzeichneten Werte sind eventuell vertauschbar.

320 mg (1 mmol) **11** in 5 ml Toluol wurden unter N₂ bei –78°C mit 2.5 ml (3 mmol) einer 1.2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol versetzt. Nach 30 min versetzte man mit 1 ml Methanol und 1 ml gesättigter Kalium-natrium-tartrat-Lösung. Das Reaktionsprodukt (224 mg, 95%) war ein farbloses Öl [MS: $m/z = 236$ (M⁺, 3%), 218 (M – H₂O, 32%), 200 (218 – H₂O, 100%)]. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.08$ (s, 14-H), 4.06 (s, breit, 12-H), 5.04 (s, breit, 13-H), 4.92 (s, breit, 13'-H), 4.17 (d, breit, 15-H), 4.12 (d, breit, 15'-H); $J_{15,15'} = 12$ Hz], das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

210 mg (0.9 mmol) des Diols rührte man in 5 ml CHCl₃ mit 2 g MnO₂ 18 h bei 20°C. Nach Abfiltrieren und SC (Ether/Petrolether, 1:4) erhielt man 190 mg (91%) **12** als farbloses, sich rasch

dunkel färbendes Öl. – IR: 2770, 1700 (CHO), 2710, 1670, 1620 cm^{-1} (C=CCHO). – MS: $m/z = 232$ (M^+ , 100%), 217 (M – CH_3 , 30%), 214 (M – H_2O , 49%), 203 (M – CHO, 44%), 199 (217 – H_2O , 30%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232.3) Ber. C 77.55 H 8.68 Gef. C 77.35 H 8.43

p-Menth-8(10)-en-2-on-9-säure-ethylester (**19**): Zu einer aus 2.3 g (0.1 mol) Natrium und 5 ml Ethanol bereiteten NaOC_2H_5 -Lösung und 25 ml Ether gab man 100 g (0.625 mol) Malonsäure-diethylester und rührte 1 h bei 20°C. Anschließend versetzte man mit 41.0 g (0.45 mol) **4** in 120 ml absol. Ether und erwärmte 5 h zum Sieden. Nach Ansäuern mit Essigsäure nahm man in Ether auf, wusch neutral und destillierte den Eindampfrückstand i. Vak.; farbloses Öl, Sdp. 120 – 125°C/0.01 Torr, Ausb. 110.3 g (91%) **16**. – IR: 1750 (CO_2R), 1730 cm^{-1} (C=O). – MS: $m/z = 270$ (M^+ , 1%), 225 (M – OC_2H_5 , 4%), 110 (M – Malonsäure-diethylester, 100%).

27.0 g (0.1 mol) **16** wurde mit 7.0 g (0.13 mol) Ethylenglycol und 60 mg *p*-Toluolsulfonsäure 18 h im Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert; farbloses Öl, Sdp. 130 – 135°C/0.02 Torr, Ausb. 29.0 g (92%) **17**. – IR: 1735 cm^{-1} (CO_2R). – MS: $m/z = 314$ (M^+ , 5%), 155 [M – $\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 100%]. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.67$ (m, 1-H, 5'-H, 6'-H), 1.20 (dd, 3-H), 1.98 (ddd, 3'-H), 2.38 (dddd, 4-H), 1.37 (dddd, 5-H), 1.14 (dddd, 6-H), 0.85 (d, 7-H), 3.17 (d, 8-H), 4.19 und 1.25 (m und t, OC_2H_5), 3.95 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); $J[\text{Hz}]$: 1,6 = 3,3' = 3,5 = 2',4 = 4,5 = 5,5' = 6,6' = 13; 1,6' = 5',6 = 3; 1,7 = 7; 4,8 = 8,5; 3',4 = 3',5' = 5,6' = 4; 4,5' = 2.

Zu 31.4 g (0.1 mol) **17** in 50 ml Ethanol tropfte man bei 20°C 50 ml 2N KOH in Ethanol. Nach 18stdg. Rühren bei Raumtemp. versetzte man mit Wasser und verdünnter Salzsäure und nahm in Ether auf. Der Eindampfrückstand (26.7 g (94%) **18**). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.90$ (d, 7-H, $J = 6.5$ Hz), 3.20 (dd, 8-H, $J = 8, 2$ Hz), 4.27 und 1.33 (q und t, $J = 7$ Hz, OC_2H_5). – IR: 3200 – 2500, 1730 (CO_2H), 1760 cm^{-1} (CO_2R). – MS: $m/z = 286$ (M^+ , 8%), 241 (M – OC_2H_5 , 3%), 155 [M – $\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 100%] wurde direkt weiter umgesetzt.

28.6 g (0.1 mol) **18** erwärmte man 3 h mit 18.4 ml (0.2 mol) 30proz. Formaldehyd-Lösung und 10.3 ml (0.1 mol) Diethylamin zum Sieden. Nach Ansäuern mit Salzsäure wurde in Ether aufgenommen, neutral gewaschen und eingedampft. Den Eindampfrückstand destillierte man i. Vak.; farbloses Öl. Sdp. 95 – 100°C/0.05 Torr, Ausb. 22.1 g (27%) Acetal von **19**.

25.4 g (0.1 mol) des Acetals rührte man in 250 ml Aceton mit 100 ml 10proz. Salzsäure 2 h bei Raumtemp. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man nach Destillation i. Vak. 19.8 g (95%) **19**; farbloses Öl. Sdp. 95°C/0.05 Torr. – IR: 1733, 1640 (C = CCO_2R), 1710 cm^{-1} (C=O). – MS: $m/z = 210$ (M^+ , 28%), 182 (M – CO, 14%), 164 (M – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 54%), 95 (100%). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.38$ (ddq, 1-H), 2.35 (dd, breit, 3-H), 2.49 (ddd, 3'-H), 2.90 (dddd, 4-H), 1.63 (dddd, 5-H), 2.02 (dddd, 5'-H), 1.43 (dddd, 6-H), 2.14 (dddd, 6'-H), 1.04 (d, 7-H), 6.22 (s, breit, 10-H), 5.55 (dd, 10'-H), 4.22 und 1.30 (m und t, OC_2H_5); $J[\text{Hz}]$: 1,6 = 2,4 = 3,3' = 3,5 = 4,5 = 5,5' = 5,6 = 6,6' = 13; 1,6' = 5',6 = 3; 1,7 = 7; 3',4 = 3',5 = 5,6' = 4; 4,5' = 2; 4,10 = 10,10' = 1. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.78 H 8.20

3-Oxoisocostussäure-methylester (**20b**): 4.7 g (56 mmol) Ethylvinylketon und 10.5 g (50 mmol) **19** wurden in 150 ml Benzol 18 h mit 0.1 ml konz. H_2SO_4 im Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde i. Vak. destilliert; farbloses Öl, Sdp. 150°C/0.05 Torr, Ausb. 6.2 g (45%) **20a** und **20c** (ca. 2:1). Die Isomeren sind durch HPLC (RP 8, Methanol/Wasser, 3:1) trennbar. – $^1\text{H-NMR}$: s. Tab. 1. – **20a**: Farbloses Öl. – IR: 1735 (CO_2R), 1720 (C = CCO_2R), 1680 cm^{-1} (C = CC = O). – MS: $m/z = 276$ (M^+ , 9%), 230 (M – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 14%), 55 (100%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (176.4) Ber. C 73.92 H 8.75 Gef. C 73.60 H 8.54

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten von **8a/b**, **9a/b**, **10**–**12** und **20a/b** (400 MHz; δ-Werte und Kopplungskonstanten J [Hz])

	8a	8b	9a^{a)}	9b^{a)}	10^{b)}	11	12^{d)}	20a^{c)}	20b
1α-H	1.96 ddd	1.89 ddd	} 1.70 m	1.75 ddd	} 1.61 m	1.38 ddd	1.36 ddd	1.47 ddd	1.83 ddd
1β-H	1.83 ddd	1.80 ddd		1.66 ddd		1.56 ddd	1.55 m	1.55 m	1.32 ddd
2α-H	2.53 ddd	2.43 ddd	2.14 ddd	2.13 ddd	} 2.22 m	} 1.65 m	} 1.50 m	} 2.35 m	2.42 ddd
2β-H	2.65 ddd	2.56 ddd	2.24 ddd	2.23 ddd					1.50 m
3α-H	—	—	—	—	—	2.26 m	2.07 dd breit	—	—
3β-H	—	—	—	—	—	2.26 m	2.35 d breit	—	—
6α-H	2.47 ddd	2.40 ddd	2.17 m	2.03 ddd	2.86 ddd	2.91 ddd	3.40 ddd	2.81 ddd	2.88 ddd
6β-H	2.63 dd	2.03 dd	1.88 m	2.37 dd	1.77 dddd	2.05 dddd	2.11 dddd	1.84 ddq	2.46 ddq
7α-H	—	2.04 m	1.88 m	—	1.84 m	2.52 m	2.61 ddd	2.62 dddd	—
7β-H	2.70 m	—	—	2.40 m	—	—	—	—	3.29 dddd
8α-H	1.63 m	1.73 m	} 1.3–1.6 m	1.40 m	} 1.35 m	1.72 m breit	1.66 m	1.57 dddd	1.62 dddd
8β-H	2.04 m	1.48 m		1.83 m		1.60 m	1.60 m	1.74 m	1.49 dddd
9α-H	1.67 m	1.63 m	—	1.47 dd	—	1.47 ddd	1.55 m	1.15 ddd	1.47 ddd
9β-H	1.65 m	1.73 m	—	1.40 m	—	1.40 m	1.70 m	1.29 ddd	1.36 ddd
11-H	2.42 dd	} 2.30 d	} 2.20 m	} 2.25 d	2.26 dd	—	—	—	—
11'-H	2.48 dd				2.19 dd	—	—	—	—
13-H	—	—	—	—	—	6.15 d	6.23 s breit	6.28 d	6.20 s
13'-H	—	—	—	—	—	5.53 dd	6.05 s	5.30 dd	5.44 d
14-H	1.36 s	1.27 s	1.07 s	1.12 s	1.07 s	1.05 s	1.20 s	0.86 s	1.23 s
15-H	—	—	—	—	—	—	10.15 s	1.97 d	1.79 d
CO ₂ R	4.27 q	4.13 q	4.08 q	4.08 q	4.22 m	4.13 q	—	4.06 q	4.21 m
	4.41 m	4.28 m	4.22 m	4.20 m	1.23 t	4.15 q	—	1.02 t	1.29 t
	1.39 t, 1.44 t	1.26 t, 1.33 t	1.21 t, 1.30 t	1.21 t, 1.28 t	1.26 t	1.27 t, 1.31 t	—	—	—

J [Hz]: **8a/b**: 1α,1β = 1α,2β = 13.5; 1α,2α = 10,2β = 5; 1β,2α = 3; 2α,2β = 17; **8a**: 6α,6β = 16; 6α,7β = 2; 6β,7β = 5.5; 7β,11 = 8; 8α,9α = 8β,9α = 5; 8β,9α = 13; 9α,9β = 14; 11,11' = 16; **8b**: 6α,6β = 12; 6α,7α = 2; 6β,7α = 12; 7α,11 = 6; **9a**: 1α,2α = 5; 1α,2β = 10.5; 1β,2α = 3; 1β,2β = 4; 2α,2β = 14; 1α,1β = 14; 1α,2β = 3; 1α,2β = 12; 1β,2β = 6; 2α,2β = 6α,6β = 14; 6α,7β = 6α,8α = 2; 7β,11 = 7; **10**: 6α,6β = 6β,7α = 13; 6α,7α = 6α,8α = 2; 3α,6β = 3β,6β ≈ 3; 7α,11 = 7; 11,11' = 15; **11**: 1α,1β = 13; 1α,2α = 4.5; 1α,2β = 12; 1β,2α = 3.5; 1β,2β = 4.5; 3α,6β = 3β,6β = 3; 6α,6β = 13; 6α,7α = 2; 6α,8α = 3; 6β,7α = 13; 7α,8α = 3; 7α,8β = 13; 7α,13' = 1; 8α,9β = 3; 8β,9α = 9α,9β = 13; 13,13' = 1; 12: 1α,1β = 6β,7α = 13; 1α,2β = 7α,8β = 12; 1α,2α = 3.5; 1β,2α = 3.5; 1β,2β = 5; 1α,2β = 14; 1β,2α = 5; 1α,2α = 5; 1α,2β = 14; 1β,2α = 3.5; 1β,2β = 5; 6β,15 = 1.5; 8α,8β = 13; 8α,9α = 4.5; 8α,9β = 3; 8β,9α = 14; 8β,9β = 4; **20a/c**: 1α,1β = 13.5; 1α,2α = 5; 1α,2β = 14; 1β,2α = 3.5; 1β,2β = 5; 6α,6β = 16; 6α,7β = 2; 6β,7β = 5; 7β,8β = 6; 7β,13' = 1; **(20a)**: 6α,6β = 14; 6α,7α = 3.5; 6β,7α = 13.5; 7α,8α = 4; 7α,8β = 13; 7α,13 = 1; **20c**: 6α,6β = 16; 6α,7β = 2; 6β,7β = 5; 7β,8β = 6; 7β,13' = 1).

a) SCH₂CH₂S; 3.2–3.4 m. — b) Die übrigen Signale sind überlagerte Multiplikts. — c) In C₆D₆. — d) 12-H: 9.54 s.

28 mg (0.1 mmol) **20c** in 0.5 ml Benzol rührte man 3 h bei 20°C und 0.1 ml 1 N Natrium-methanolat-Lösung in Methanol. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Ether auf und reinigte durch DC (Ether/Petrolether, 1 : 1). Man erhielt 25 mg (93 %) **20b**; farbloses Öl, identisch nach ¹H-NMR-, IR- und MS mit dem Methylester aus dem Naturstoff¹⁰⁾.

- 1) F. Bohlmann, C. Zdero, C. Cuatrecasas, R. M. King und H. Robinson, *Phytochemistry* **19**, 1145 (1980).
- 2) F. D. Gunstone und A. P. Tullock, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1130.
- 3) G. Stork und W. N. Withe, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4604.
- 4) J. E. McMurray, W. A. Andras und J. H. Musser, *Synth. Comm.* **8**, 53 (1978).
- 5) J. E. Ellis, J. S. Dutcher und C. H. Heathcock, *Synth. Comm.* **4**, 71 (1974).
- 6) I. N. Nazarov und S. J. Zavylov, *J. Gen. Chem. USSR* **23**, 1793 [*Chem. Abstr.* **48**, 13668f (1954)].
- 7) I. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto und A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **83**, 355 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed.* **10**, 330 (1971).
- 8) A. B. Bryson, G. H. Bonitz, C. I. Reidel und R. E. Dardis, *J. Org. Chem.* **45**, 524 (1980).
- 9) S. Danishefsky, P. F. Schuda, T. Kitahara und S. L. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6066 (1977).
- 10) F. Bohlmann, J. Jakupovic und M. Lonitz, *Chem. Ber.* **110**, 301 (1977).
- 11) G. W. Kabalka und J. H. Chandler, *Synth. Comm.* **9**, 275 (1979).
- 12) H. Suding, Dissertation, Techn. Univ., Berlin 1984.
- 13) K. Hohenlohe-Oehringen, *Monatsh. Chem.* **93**, 576 (1962).

[63/84]