

- [3] *W. Pfleiderer, R. Mengel & P. Hemmerich*, Chem. Ber. 104, 2273 (1971).
 [4] *P. Karrer & R. Ostwald*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 57, 500 (1938).
 [5] *F. Müller, V. Massey, C. Heizmann, P. Hemmerich, J. M. Lhoste & D. C. Gould*, Europ. J. Biochemistry 9, 392 (1969).
 [6] *W. H. Walker, P. Hemmerich & V. Massey*, Helv. 50, 2269 (1957).
 [7] *W. H. Walker, P. Hemmerich & V. Massey*, Europ. J. Biochemistry 13, 258 (1970).
 [8] *K. H. Dudley, A. Ehrenberg, P. Hemmerich & F. Müller*, Helv. 47, 1354 (1964).
 [9] *P. Hemmerich & M. Schuman-Jorns*, in 'Enzymes: Structure and Function', Hrsg. J. Drenth, R. A. Oosterbaan und C. Veeger, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, The Netherlands, (1972), S. 95.
 [10] *G. Schöllnhammer & P. Hemmerich*, Z. Naturforsch. 27b, 1030 (1972).
 [11] *F. Müller, U. Hartmann & P. Hemmerich*, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 215 (1973); *F. Müller, U. Hartmann & P. Hemmerich*, in Vorbereitung.
 [12] *K. H. Dudley & P. Hemmerich*, Helv. 50, 355 (1967).
 [13] *S. Ghisla, U. Hartmann, P. Hemmerich & F. Müller*, Liebigs Ann. Chem., in Druck.
 [14] *M. C. Archer & K. G. Scrimgeour*, Can. J. Biochemistry 48, 278 (1970).
 [15] *S. Kaufmann*, J. Biol. Chemistry 242, 3934 (1967), 239, 332 (1964), 236, 804 (1961); Ann. Rev. Biochemistry 36, 171 (1967).
 [16] *M. Viscontini & H. Leidner*, Helv. 53, 789 (1970).
 [17] *W. Pfleiderer & R. Mengel*, Chem. Ber. 104, 2313 (1971).
 [18] *P. Hemmerich, F. Müller, W. Pfleiderer & A. Ehrenberg*, Europ. J. Biochemistry 16, 584 (1970).
 [19] *R. Mengel & W. Pfleiderer*, pers. Mitteilung.
 [20] *R. Mengel, P. Hemmerich & W. Pfleiderer*, in Vorbereitung.
 [21] *P. Hemmerich, B. Prijs & H. Erlenmeyer*, Helv. 42, 2164 (1959).
 [22] *F. J. Bullock & O. Jaydetsky*, J. Org. Chemistry 30, 2056 (1965).
 [23] *M. Brüstlein, W.-R. Knappe & P. Hemmerich*, Angew. Chem. 83, 854 (1971), Int. Ed. 10, 804 (1971).
 [24] *W. Haas & P. Hemmerich*, Z. Naturforsch. 27b, 1035 (1972).
 [25] *P. Hemmerich, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, Helv. 39, 1242 (1956).
 [26] *P. Hemmerich, B. Prijs & H. Erlenmeyer*, Helv. 43, 372 (1960).
 [27] *K. G. Stern & E. R. Holiday*, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 1442 (1934).
 [28] *W. Pfleiderer & R. Mengel*, Chem. Ber. 104, 2293 (1971).
 [29] *W. Pfleiderer & G. Nübel*, Chem. Ber. 93, 1406 (1960).

198. Steroide und Sexualhormone

248. Mitteilung [1]

Die Partialsynthese von 5 α -Dihydrohirundigenin und von 5 α -Dihydroanhydrohirundigenin

von **René Imhof, Franz Marti, Beat P. Schaffner** und **Hansuli Wehrli**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(20. VI. 73)

Summary. A partial synthesis of dihydroanhydrohirundigenin (**4**), a hydrogenation product of naturally occurring anhydrohirundigenin (**2**) is described. Furthermore **4** is transformed into the formal dihydroderivative **14** of hirundigenin (**1**).

Aus den Rhizomen der in Norditalien beheimateten Schwalbenwurz (*Vincetoxicum hirundinaria*) isolierten *Reichstein et al.* [2], nach vorangegangener Glycosidspaltung, neben einer Reihe von Zuckern u.a. die beiden Aglycone Hirundigenin (**1**) und Anhy-

drohirundigenin (**2**) (*Schema 1*). Die Strukturen der beiden Verbindungen **1** und **2**, von denen **1** thermisch oder durch Säurebehandlung in **2** überführt werden kann, wurden von Reichstein *et al.* [3–5] anhand von chemischen Umwandlungen und spektroskopischen Argumenten weitgehend sichergestellt. Im Anschluss an die Abbaueversuche, bei denen katalytische Hydrierungen, Dehydratisierungen und Dehydrierungen bezüglich Aussagegehalt dominiert hatten, wurde die für Anhydrohirundigenin (**2**) postulierte Struktur mittels dreidimensionaler Röntgenanalyse des *p*-Brombenzoates **3** bestätigt [6]. Da Hirundigenin (**1**), wie bereits erwähnt, thermisch oder sauer, unter Verlust von Wasser in **2** umgewandelt werden kann, wird damit indirekt auch die Struktur von Hirundigenin (**1**) belegt. Dagegen beruht die β -Konfiguration der 14-Hydroxylgruppe von **1** lediglich auf dem Nachweis einer im IR.-Spektrum sichtbaren intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dieser Hydroxylgruppe und dem benachbarten 18,20-Oxidostauerstoff, sowie zusätzlich auf einer Analyse der Stabilitätsverhältnisse der beiden Alternativmöglichkeiten ($14\beta > 14\alpha$).

Die für Steroide der Pregnanreihe komplizierte 14 β -Hydroxy-15-oxa-16 β ,20-methylenoxy-18,20-oxido-teilstuktur von **1**, mit ihrer Anhäufung von Sauerstofffunktionen im Bereiche des D-Ringes veranlasste uns zur Aufnahme von partialsynthetischen Studien auf dem Hirundigeningebiet. Nachfolgend berichten wir über eine Synthese von Dihydroanhydrohirundigenin (**4**), das von Reichstein *et al.* [2] durch partielle Hydrierung aus Anhydrohirundigenin (**2**) dargestellt worden ist¹⁾. Weiterhin beschreiben wir eine Hydratisierung von **4** zu dem ausgehend von **1** nicht dargestellten Dihydrohirundigenin **14**²⁾ und damit einen ersten, vollständigen partialsynthetischen Zugang zum System der Sauerstofffunktionen des Hirundigenins.

Als Basis für die zu diskutierenden Arbeiten diene eine, von uns kürzlich in einem anderen Zusammenhang beschriebene, neuartige Photofragmentierung des 14 β -Hydroxy-20-oxo- Δ^{18} -pregnens **5** zum 14,20-Dioxo- Δ^{15} -14,15-*seco*-steroid **6** [7]. Für die Synthese von Dihydroanhydrohirundigenin (**4**) wurde diese Reaktion auf das α,β -ungesättigte δ -Hydroxy-keton **9** übertragen. Das dazu benötigte Ausgangsmaterial **9** liess sich mittels katalytischer Wasserstoffübertragung⁴⁾ aus dem Epoxid **8** bereiten, welches bereits im Rahmen unserer Modellstudien auf dem Batrachotoxingebiet [9] in einer 10-Stufensequenz aus **7** [10] dargestellt worden ist (*Schema 2*). In Analogie zur bereits zitierten Reaktion in der 18-Methylreihe (vgl. **5**→**6** [7]) entstand bei der UV.-

1) Die Ausbeute an **4** kann wesentlich verbessert werden, wenn der ursprünglich verwendete Pt-Katalysator [2] durch einen Pd-Katalysator ersetzt wird. Vgl. dazu den exp. Teil dieser Arbeit.

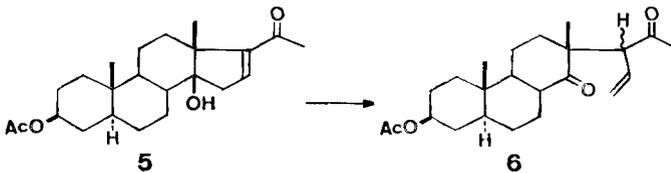
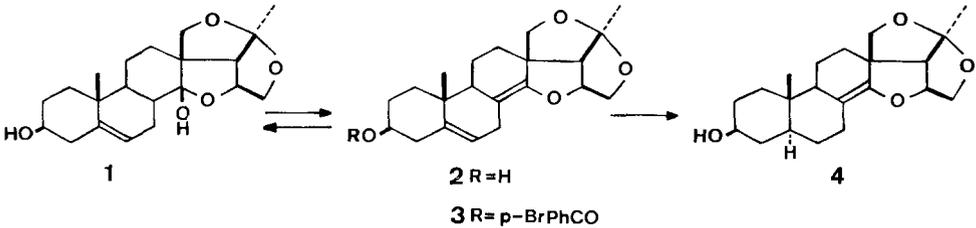
2) Bei der von Reichstein *et al.* [2] beschriebenen Pt-katalysierten Hydrierung von **1** beobachtet man, neben der Absättigung der 5,6-Doppelbindung, zusätzlich eine hydrogenolytische Entfernung der 14 β -Hydroxylgruppe. Ein gleichartiger Reaktionsablauf wurde von uns auch bei Versuchen zur Hydrierung von **1** in Gegenwart eines 5proz. Pd/C-Katalysators festgestellt. Dagegen konnten wir bei der Hydrierung von **1** in Anwesenheit eines Pd/BaSO₄-Katalysators im Vorversuch u. a. das Dihydroderivat **14** in geringer Ausbeute dünnschichtchromatographisch nachweisen. Die beschränkten Mengen an Hirundigenin (**1**), die uns zur Verfügung standen³⁾, verunmöglichten jedoch eine Wiederholung dieses Versuches im präparativen Maßstab.

3) Herrn Prof. Dr. T. Reichstein, Institut für organische Chemie der Universität Basel, danken wir bestens für die grosszügige Überlassung von Hirundigenin (**1**), Anhydrohirundigenin (**2**) und Dihydroanhydrohirundigenin (**4**).

4) Zur Methodik vgl. [8].

Bestrahlung von **9** in *t*-Butylalkohol mit Licht der Wellenlänge 254 nm ($\pi \rightarrow \pi^*$ -Anregung), neben nicht umgesetztem Edukt (42%) sowie weiteren, nichtcharakterisierten Neben- und Folgeprodukten, erwartungsgemäss die 14,15-*sec*-Verbindung **10** (26%)⁵⁾.

Schema 1

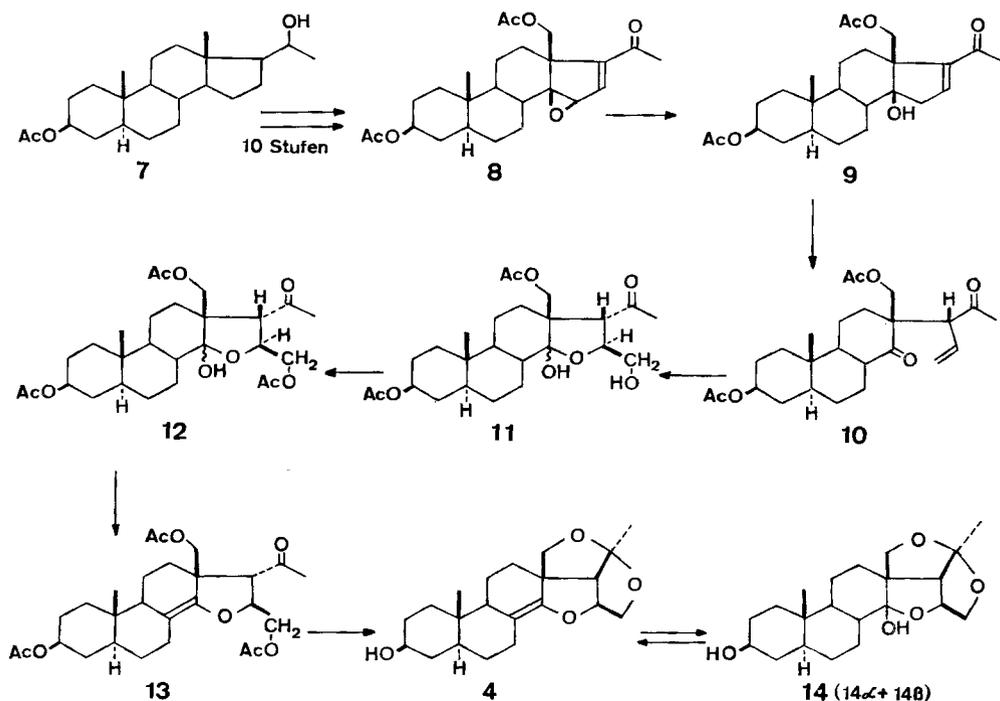


Wie bereits im Fall der 18-Methylverbindung **6** ergab sich die Struktur von **10** eindeutig aus den spektroskopischen Daten⁶⁾. So gibt die von der Methingruppe CH(17) flankierte Vinylgruppe im NMR.-Spektrum von **10** Anlass zum erwarteten 16-Liniensystem, das sich unter Einbezug des Doppelresonanzspektrums vollständig zuordnen liess. Dabei verursacht das Olefinproton CH(16) ein 8-Liniensignal bei $\delta = 5,97$ ppm, das sich bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH(17) (3,50 ppm) unter Eliminierung der vicinalen Kopplung $J_{16,17} = 9$ Hz zu einem 4-Liniensystem mit den Kopplungen $J_{15,16 \text{ trans}} = 16$ Hz und $J_{15,16 \text{ cis}} = 11$ Hz reduziert. In Kenntnis dieser Werte ist das zusätzlich aufgespaltene Dublett bei $\delta = 5,18$ ppm mit $J_{15,16 \text{ trans}} = 16$ Hz dem zu CH(16) *trans*-ständigen C(15) Vinylproton zuzuordnen. Die zusätzliche Aufspaltung dieses Dubletts wird verursacht durch die erwartungsgemäss kleine geminale Kopplung ($J_{15,15} = 2$ Hz) zwischen den Protonen an C(15). Damit verbleibt für das zu CH(16) *cis*-ständige Olefinproton an C(15) das zusätzlich aufgespaltene Dublett bei $\delta = 5,26$ ppm mit den bereits bekannten Kopplungskonstanten $J_{15,16 \text{ cis}} = 11$ Hz und $J_{15,15} = 2$ Hz. In Übereinstimmung mit der 18-Methylverbindung **6** erscheinen im IR.-Spektrum von **10** neben den Banden der beiden Carbonylgruppen, die teilweise von den Acetatabsorptionen überlagert werden, die Vinylbanden bei 3090, 2870, 930 cm^{-1} .

⁵⁾ Durch eine verlängerte Bestrahlungsdauer wurde wohl ein höherer Umsatz, nicht aber eine höhere Ausbeute an Photoprodukt **10** erreicht, da **10** unter den Bedingungen der Photoreaktion zusätzliche, nicht weiter untersuchte Umwandlungen einging.

⁶⁾ Die NMR.-, IR.- und MS.-Daten der neuen Verbindungen stimmen mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im exp. Teil der vorliegenden Arbeit diskutiert.

Schema 2



Obwohl wir im Falle von **5**→**6** mittels Deuterierungsversuchen zeigen konnten, dass im Verlaufe der Fragmentierungsreaktion der 14-Hydroxylwasserstoff auf C(17) übertragen worden ist, konnte die 17 α -Konfiguration von **6** (17 β -H) bisher nicht eindeutig bewiesen werden [7]. Wohl ist anzunehmen, dass im photochemisch angeregten Zustand, bei einer allfälligen direkten intramolekularen Abstraktion des Hydroxylwasserstoffatoms durch C(17) der H-Einbau von der β -Seite der Molekel her erfolgen dürfte. Da jedoch weder intermolekulare Übertragungsvorgänge, noch eine primäre Übertragung des Hydroxylwasserstoffatoms auf die 20-Carbonylgruppe ausgeschlossen werden konnten, musste die Frage nach der Chiralität an C(17) von **6** offen gelassen werden. Trotz der Tatsache, dass dieselben Überlegungen auch für die analog ablaufende Photofragmentierung **9**→**10** geltend zu machen sind, konnte aufgrund der anschliessend zu besprechenden Umsetzungen (**10**→**11**→**12**→**13**→**4**) für das Photoprodukt **10** die im Schema 2 berücksichtigte 17 α -Konfiguration der Seitenkette postuliert werden (vgl. später).

Bei der Planung der an die Photofragmentierung anschliessenden OsO₄-Oxydation von **10** lassen sich bezüglich strukturellem Aufbau *a priori* fünf Produkttypen (vgl. **a-e**, Schema 3) formulieren, die weiterhin in ihrem sterischen Aufbau variiert werden können. Trotzdem wurde überraschenderweise bei der Hydroxylierung, neben einem Nebenprodukt, in hoher Ausbeute (68%) die strukturell, wie auch sterisch einheitliche (NMR) amorphe Verbindung **11** gefasst, deren Struktur, unter Einbezug des aus **11** bereiteten kristallinen Triacetylderivates **12**, anhand von spektroskopischen Daten

folgendermassen abgeleitet werden konnte: Im NMR.-Spektrum von **11** (Fig. 1) erscheint im Bereiche von 2,0–2,5 ppm, neben den beiden Singulettten der Acetatgruppierungen, ein Methylketonsignal bei $\delta = 2,28$ ppm. Aufgrund dieses NMR.-Signales liessen sich für **11** mit **d** und **e** (Schema 3) bereits zwei der für dieses Hydroxylierungsprodukt denkbaren, insgesamt fünf Strukturvarianten ausschliessen⁷⁾. Da sich **11** bei einer Acetylierung unter den üblichen Bedingungen (Acetanhydrid/Pyridin; Zimmertemperatur) in das Triacetat **12** überführen liess (NMR.-Spektrum u. a. $\delta = 2,03$, s (3 H) + 2,09, s (6 H) = total drei Acetatgruppierungen), konnte auf der Basis einer einfachen Analyse der Gerüst-, Acetat- und Methylsignale in den NMR.-Spektren von **11** und **12** für das OsO₄-Produkt **11** zusätzlich auch die Strukturvariante **a** ausgeschlossen werden⁸⁾. Damit verbleiben für **11** vorerst die beiden Alternativstrukturen **b** und **c**, die sich in der Ringgrösse des heterocyclischen D-Ringes unterscheiden. Bezüglich ihrer Genese lassen sich die beiden verbleibenden Strukturen **b** und **c**, ausgehend vom primären Hydroxylierungsprodukt (vgl. **a**), herleiten durch Halbacetalbildung zwischen der 14-Carbonylgruppe und der Hydroxylfunktion an C(15) (\rightarrow **b**) bzw. an C(16) (\rightarrow **c**). Eine Differenzierung zwischen diesen Möglichkeiten (vgl. **b** bzw. **c**) ergab sich aus einer eingehenden Analyse in der Region von 3 bis 5 ppm der NMR.-Spektren von **11** und **12**. Im fraglichen Bereich erkennt man im Spektrum von **11** bei 4,31 und 4,51 ppm das beiden Varianten gemeinsame AB-Signalsystem der Protonen an C(18). Teilweise damit überlagert erscheint bei ca. 4,60 ppm das für eine Differenzierung gleichfalls unbrauchbare Multiplett des Protons an C(3). Weiterhin würde man für die Alternative **b** oder **c** im Bereiche von 3–5 ppm die Signale von je vier zusätzlichen Protonen erwarten. Bei einer nochmaligen Aufnahme des NMR.-Spektrums von **11** unter D₂O-Zugabe würde sich im Falle der Variante **b**, bei Vorhandensein einer H-C-O-H Kopplung, eines dieser vier Einprotonensignale, im Vergleich zur ursprünglichen Aufnahme in seiner Strukturierung vereinfachen. Beim Vorliegen der Alternativstruktur **c** könnten dagegen unter denselben Aufnahmebedingungen aus dem gleichen Grund Vereinfachungen in der Strukturierung der Signale von maximal zwei der zur Diskussion stehenden vier Protonen in Erscheinung treten. Bei Aufnahme des Spektrums von **11** unter Zusatz von D₂O liess sich dann eine deutliche Vereinfachung der Strukturierung der Signale von zwei der vier im 3–5 ppm Bereich verbleibenden, noch nicht zugeordneten Protonen feststellen ($\delta = 3,45$ bzw. 3,81 ppm). In Ergänzung und in völliger Übereinstimmung mit diesem Befund wurden die Signale der beiden fraglichen Protonen beim Übergang zum Triacetat **12** deutlich nach tieferem Feld verschoben. Diese Beobachtungen (Vergleich der NMR.-Spektren vor und nach D₂O-Zugabe; Verschiebung der Signale zweier Protonen nach tieferem Feld bei der Acetylierung **11** \rightarrow **12**) lassen sich zwanglos mit einer Hydroxymethylstruktur vom Typus **c** (CH₂OH-Teilstruktur), nicht aber mit einem Strukturtyp **b** (sekundärer Alkohol) vereinbaren. Damit konnte durch Ausschluss aller Alternativmöglichkeiten die Partialstruktur **c** von **11** eindeutig belegt werden. In Kenntnis der vollen Struktur liessen sich die verbleibenden Signale im NMR.-Spektrum von **11** (Fig. 1) problemlos

7) Die Methylgruppe an C(21) der hypothetischen Produkttypen **d** und **e** würden in den entsprechenden NMR.-Spektren Anlass zu Dreiprotonensingulettten im Bereiche von $\delta = 1,3$ –1,6 ppm geben.

8) Eine Verbindung vom Typus **a** müsste sich im Acetylierungsversuch zu einem Tetraacetat umsetzen.

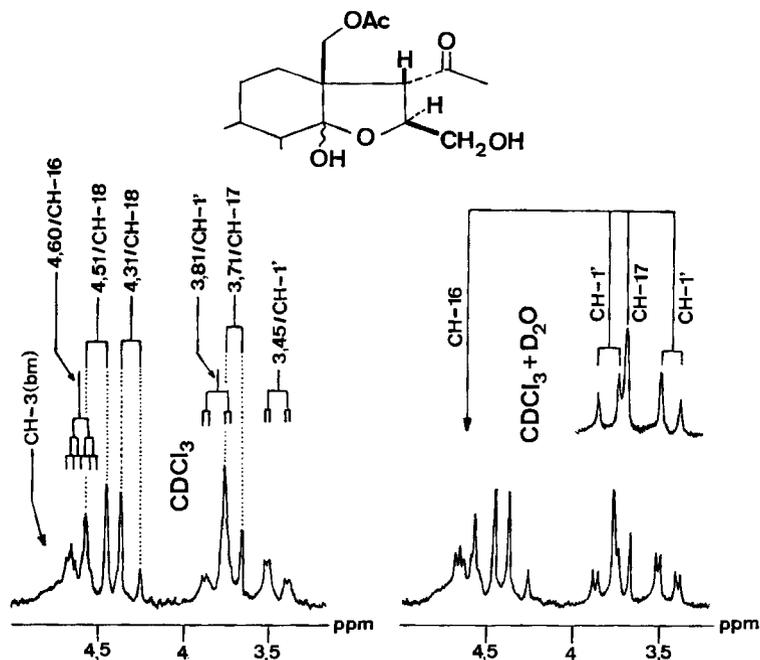
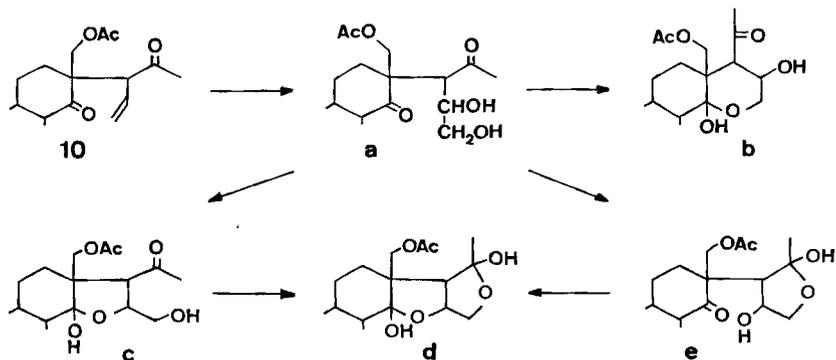


Fig. 1. Die 3–5 ppm Region des NMR.-Spektrums von 11 (CDCl₃ bzw. CDCl₃ + D₂O; 100 MHz)

zuordnen. So gibt CH(17) Anlass zu einem Dublett bei 3,71 ppm mit einer Kopplungskonstanten $J_{16,17}$ von 9 Hz. Dieselbe Kopplungskonstante ($J_{16,17}$) findet sich auch in einem mit dem unstrukturierten Multiplert von CH(3) überlagerten 6-Liniensignal bei $\delta = 4,60$ ppm, das damit dem Wasserstoffatom an C(16) zuzuordnen ist. Die weitere Aufspaltung dieses Signales wird verursacht durch Kopplungen gleicher Grösse (je ca. 2,5 Hz) mit den vicinalen Protonen an C(1')⁹. In Übereinstimmung mit dieser Zuordnung vereinfachte sich bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH(16), neben dem Dublett von CH(17), auch die mit 2,5 Hz zusätzlich aufgespaltenen Dublette bei $\delta = 3,45$ und 3,81 ppm zu einem einfachen AB-System ($J_{1',1'} = 11$ Hz; Aufnahme in

Schema 3



$\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$). Damit musste diese Signalgruppierung den Methylenprotonen an $\text{C}(1')$ ⁹⁾ zugeordnet werden.

Wesentlich schwieriger als die Ableitung der Strukturen von **11** und **12** gestalteten sich die Versuche zur Ableitung der Stereochemie dieser Verbindungen. Aufgrund der bereits belegten Struktur von **11** stand zwar von vornherein fest, dass die beiden Substituenten an $\text{C}(16)$ und $\text{C}(17)$ (Hydroxymethylgruppe und Methylketon *trans* zueinander stehen müssen, da bei einer *cis*-Anordnung zwischen der Ketogruppe an $\text{C}(20)$ und dem Alkohol an $\text{C}(1')$ eine spontane Halbacetalbildung ($\rightarrow \mathbf{d}$) zu erwarten wäre¹⁰⁾. Dagegen könnte bezüglich der absoluten Anordnung der beiden Substituenten (16β -Hydroxymethyl- 17α -methylketon bzw. 16α -Hydroxymethyl- 17β -methylketon) aufgrund des bisher diskutierten experimentellen Tatsachenmaterials keine endgültige Aussage gemacht werden. Dabei war jedoch der in den Formeln **11** und **12** (Schema 2) wiedergegebene sterische Aufbau ($16\beta, 17\alpha$) vorzuziehen, indem die im Zusammenhang mit der Photofragmentierung $9 \rightarrow 10$ angestellten mechanistischen Betrachtungen für $\text{C}(17)$ des Photoproduktes **10** und damit auch für **11** und **12** die oben erwähnte, in den entsprechenden Formeln berücksichtigte sterische Anordnung an $\text{C}(17)$ erwarten liessen. Einen ersten Hinweis auf die Korrektheit der diesbezüglichen Überlegungen lieferte das Circular dichroogramm des Triacetates **12**¹¹⁾. Wenn man von der plausiblen Annahme ausgeht, dass der Ersatz der $\text{CH}_2(15)$ -Gruppierung durch einen Sauerstoff, sowie die zusätzliche Acetatfunktion an $\text{C}(18)$ keine wesentlichen Einflüsse auf das Konformationsgleichgewicht der Methylketonseitenkette haben, würde man aufgrund der CD.-Literaturwerte von 17α - bzw. 17β -20-Ketonen (14α - und 14β -Reihe)¹²⁾ für ein 16β -Acetoxymethyl- 17α -methylketon **12** unabhängig von der Stereochemie an $\text{C}(14)$ einen negativen Cottonoeffekt erwarten¹³⁾ was mit dem für **12** gemessenen Wert

⁹⁾ Das im ursprünglichen Steroidgerüst (vgl. **9**) dem Kohlenstoffatom $\text{C}(15)$ entsprechende C-Atom der Hydroxymethylgruppierung wird in den 15-Oxa-Verbindungen vom Typus **11** als $\text{C}(1')$ nummeriert.

¹⁰⁾ Die *trans*-Anordnung der fraglichen Substituenten liess sich nur indirekt aus den IR.- und NMR.-spektroskopischen Daten ablesen. So sind die Carbonylbande im IR.-Spektrum von **11** (1710 cm^{-1}), sowie das Methylketonsignal im NMR.-Spektrum ($2,28 \text{ ppm}$) indikativ für eine Methylketonstruktur und schliessen das bei *cis*-ständigen Gruppierungen zu erwartende Halbacetal (vgl. **d**) aus. Dagegen ist ein direkter Nachweis der *trans*-Anordnung unter Benützung einer Winkelabhängigkeitsbeziehung der NMR.-Kopplungskonstanten der beiden vicinalen Protonen $\text{CH}(16)$ und $\text{CH}(17)$ nicht möglich, da die beobachteten Werte bei *trans*- bzw. *cis*-Substituenten keine signifikanten Grössenunterschiede erkennen lassen (vgl. z. B. **11**: $J_{16,17 \text{ trans}} = 9 \text{ Hz}$; bzw. **4** [3]: $J_{16,17 \text{ cis}} = 8 \text{ Hz}$).

¹¹⁾ Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Ruhr-Universität, Bochum, danken wir bestens für die Aufnahme und Diskussion des Circular dichroismus von **12**.

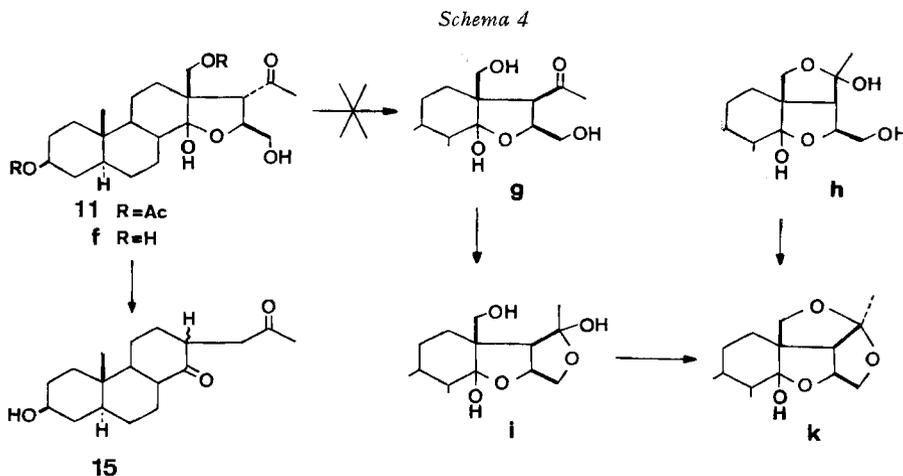
¹²⁾ Für nicht weiter substituierte 17β -Methylketone der 14α - und der 14β -Reihe würden stets positive Cottonoeffekte festgestellt. Dagegen wurden für die entsprechenden 17α -Verbindungen wiederum unabhängig von der C/D-*cis*- bzw. C/D-*trans*-Ringverknüpfung negative Messwerte erhalten. Für Beispiele vgl. [11].

¹³⁾ Dabei muss von den zusätzlichen Annahmen ausgegangen werden, dass der Cottonoeffekt des 20-Ketons vom dazu *trans*-ständigen Acetoxymethylsubstituenten an $\text{C}(16)$ nicht wesentlich beeinflusst wird¹⁴⁾ und, dass ferner zwischen der 14 -Hydroxylgruppe und dem 20-Keton keine intramolekulare Wasserstoffbrücke besteht, was durch die Lage der IR.-Bande des 20-Ketons von **12** bei 1715 cm^{-1} (CCl_4) belegt ist.

¹⁴⁾ Vgl. dazu z. B. die Cottonoeffekte von $\text{C}(16)$ -substituierten 17β -20-Ketonen wo lediglich bei *cis*-Anordnung des zusätzlichen Substituenten (16β) eine wesentliche Beeinflussung des Cottonoeffektes festgestellt wird [11].

($\Delta\epsilon = -1,87$ bei 290 nm; in Acetonitril) gut vereinbar ist¹⁵). Die Richtigkeit der obigen nach photomechanistischen Gesichtspunkten erfolgten, durch CD.-Daten gestützten, Ableitung des räumlichen Aufbaus der Verbindungen **10** bzw. **11** und **12** an C(16) und C(17) konnte später bestätigt werden durch Umwandlung eines Folgeproduktes von **12** in Dihydroanhydrohirundigenin (**13**→**4**). Dagegen liessen sich bezüglich der räumlichen Anordnung des Halbacetalhydroxyls an C(14) anhand des Circular dichrogrammes keine Aussagen machen, d. h. die für die Zwecke der Synthese von **4** belanglose Frage nach der Konfiguration der 14-Hydroxylgruppe von **11** und **12** musste offen gelassen werden.

Im Hinblick auf die Partialsynthese von Dihydrohirundigenin (**14**) beabsichtigten wir ursprünglich direkt die Verbindung **11** einer Basenbehandlung zu unterziehen, wobei neben der Hydrolyse der Acetatgruppen (→**f**; *Schema 4*) die Methylketonseitenkette von der α - in die β -Lage isomerisiert werden müsste¹⁶). Anschliessend sollte dann zwischen dem fraglichen 17 β -Keton und einer der beiden räumlich benachbarten Hydroxylgruppen an C(18) oder C(1') spontan ein Halbacetal vom Typus **h** oder **i** gebildet werden, das sich in beiden Fällen thermisch zum 5 α -Dihydrohirundigenin (**14** = **k**) dehydratisieren liess. Die Realisierung eines derartigen Synthesepfades scheiterte an der Tatsache, dass die Verbindung **11** in Form des 14-Hydroxy-15-oxa-halbacetals zwei kreuzweise maskierte, aber trotzdem latent vorhandene β -Hydroxyketongruppierungen aufweist, die bei Basenbehandlung Anlass zu unerwünschten Aldolspaltungsreaktionen bieten. Aus diesem Grund entstand aus **11** bei Basenbehandlung nach Hydrolyse des 18-Acetates wohl über ein freies intermediäres 14-Keton an Stelle eines Halbacetals vom Typus **h** bzw. **i** durch zweimalige Aldolspaltung ein Diketon, dem



¹⁵) Für die alternative 16 α -Acetoxymethyl-17 β -methylketon-Struktur müsste sich dagegen, wiederum unter Voraussetzung der vorangehend gemachten Annahmen und Vereinfachungen [vgl. auch ¹³) und ¹⁴)], ein positiver Messwert¹²) ergeben.

¹⁶) Eine allfällige ungünstige Lage des dabei zu durchlaufenden Epimerengleichgewichtes an C(17) hätte dabei keinen Einfluss auf den finalen Reaktionsablauf, da das einmal epimerisierte 17 β -Keton **g** durch Halbacetalbildung mit der Hydroxylgruppe an C(18) (→**h**) bzw. an C(1') (→**i**) aus dem Epimerengleichgewicht entfernt worden wäre.

aufgrund mechanistischer Überlegungen und instrumentalanalytischer Daten (vgl. exp. Teil) die Struktur **15** zukommt¹⁷⁾ 18).

Der experimentelle Nachweis einer basenkatalysierten Aldolspaltung von **11** erforderte geeignete Massnahmen zum Schutze der gegenüber Baseneinwirkungen hochgradig labilen Halbacetalgruppierung an C(14), z. B. durch deren intermediäre Umwandlung in einen $\Delta^{8(14)}$ -Enoläther. Dazu wurde **11** vorerst durch Acetylierung in das kristalline Triacetat **12** überführt (Schema 2), dessen spektroskopische Daten schon zur Ableitung der Struktur von **11** beigezogen und auch diskutiert worden sind. Eine Behandlung von **12** mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid lieferte dann nahezu quantitativ den gewünschten Enoläther **13**¹⁹⁾, der bisher nicht kristallisiert werden konnte.

Bei der nun mit **13** durchgeführten Basenbehandlung (Schema 2) wurde in 80% Ausbeute unter Hydrolyse aller Acetatgruppierungen, Epimerisierung der Methylketonseitenkette und intramolekularer Ketalbildung²⁰⁾ ein Produkt erhalten, das sich im direkten Vergleich als mit Dihydroanhydrohirundigenin (**4**) [2–6]³⁾ in jeder Hinsicht identisch erwies.

Aus der Tatsache der Überführbarkeit von **13** in **4** liessen sich nun, wie bereits kurz erwähnt, weitgehend verbindliche Rückschlüsse auf die räumliche Anordnung der Substituenten am D-Ring von **13** ziehen, die retrospektiv auch für die Ableitung der stereochemischen Verhältnisse der vorangehend beschriebenen Verbindungen **10**, **11** und **12** herbeigezogen werden konnten: Bei eindeutig feststehender *trans*-Substitution an C(16) und C(17) des OsO₄-Produktes **11** war es auf den Stufen der Verbindungen **11** bis **13** nicht eindeutig möglich gewesen, zwischen den aus dem Schema 5, am Beispiele der Verbindung **13**, ersichtlichen allgemeinen räumlichen Varianten **l** und **p** zu unterscheiden. Aufgrund der in dieser Arbeit diskutierten photomechanistischen und circulardichroitischen Überlegungen bevorzugten wir für **10** und seine Derivate **11**, **12** und **13** die 16 β -Hydroxymethyl-17 α -methylketon-Struktur (vgl. **11**, Schema 2). Wenn sich die damalige Annahme nun nachträglich als richtig erwiesen hat, musste bei der durch Basenbehandlung erreichten Überführung von **13** in **4** u. a. die α -ständige Methylketonseitenkette in die β -Lage isomerisiert werden, was sich nach Verseifung des 18-Acetates (\rightarrow **m**) über ein Enolat anion **n** (vgl. **m** \rightarrow **n** \rightarrow **o**, Schema 5) zwanglos formulieren lässt. Dagegen liesse eine basische Überführung der zu **1** für **13** immer noch denkbaren, bisher lediglich weniger wahrscheinlichen Alternativstruktur **p** in Dihydroanhydrohirundigenin (**4**) schwerlich realisieren, indem nicht einzusehen ist, wie eine α -ständige C(16)-Hydroxymethylgruppe nach Hydrolyse des 18-Acetats (\rightarrow **q**) in die

¹⁷⁾ Auf eine weitergehende Charakterisierung, der instrumentalanalytisch hinlänglich sichergestellten Verbindung **15** durch Abbau oder synthetische Darstellung wurde verzichtet.

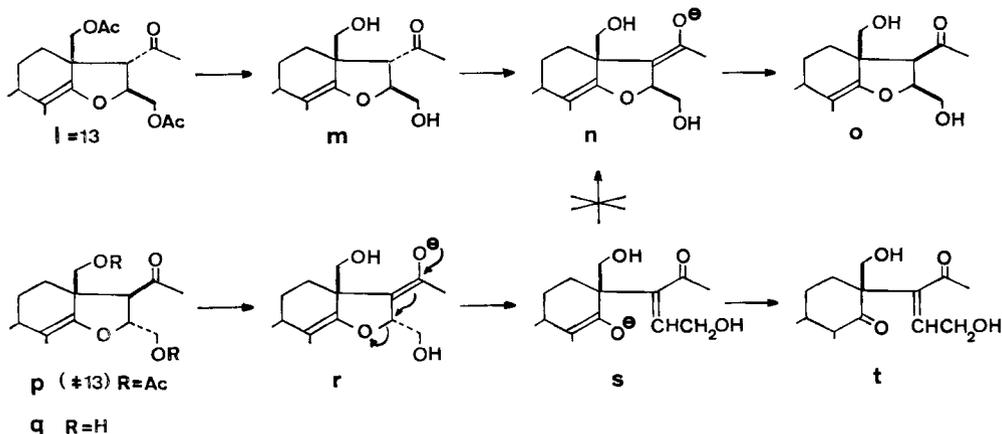
¹⁸⁾ Die nicht besonders hohe Ausbeute an **15** dürfte darauf zurückzuführen sein, dass sich **15** unter den basischen Reaktionsbedingungen als instabil erwies. Als Folgereaktion wäre z. B. eine Aldolkondensation zwischen den beiden Ketogruppen unter Ausbildung eines 16-Keto- Δ^{14} -18-nor-androstens denkbar.

¹⁹⁾ Im Gegensatz dazu entstehen aus 14 β -Alkoholen mit carbocyclischem D-Ring unter den obigen Reaktionsbedingungen die entsprechenden 14-O-Methyl-thiomethyl-derivate. Vgl. dazu z. B. [12].

²⁰⁾ Die Beobachtung, dass die Ausbeute bei der Umsetzung **13** \rightarrow **4** wesentlich ansteigt, wenn die Basenbehandlung in dem gegenüber Methanol höher siedenden Äthanol durchgeführt wird, dürfte darauf hinweisen, dass es sich bei der nach der Hydrolyse und der Seitenkettenepimerisation unter basischen Reaktionsbedingungen erfolgenden intramolekularen Ketalbildung um eine rein thermische Reaktion handeln muss.

β -Lage zu isomerisieren wäre. Damit ein derartiger Vorgang in die Wege geleitet werden könnte, müsste aus **q** über das Enolat **r** unter Öffnung des D-Ringes ein weiteres Enolatanion **s** des 14-Ketons **t** ausgebildet werden. Ein derartiges Ion (vgl. **s**) dürfte sich in der Folge jedoch nicht, wie es eine Inversion an C(16) erfordern würde, unter Ausbildung des C(20)-Enolatanions **n** an die 16,17-Doppelbindung anlagern, sondern in das Diketon **o** übergehen, das dann z.B. *via* Aldolspaltung (vgl. dazu **11**→**15**; *Schema 4*) und/oder zusätzliche Aldolkondensation weiterreagieren könnte. Folglich wurde aber mit der Darstellung von **4** nicht nur das erste synthetische Ziel der vorliegenden Arbeit, das in einem Zugang zu Dihydroanhydrohirundigenin (**4**) bestand, erreicht, sondern gleichzeitig auch hinlängliche Belege für die Korrektheit der den sterischen Aufbau der Verbindungen **10**–**13** betreffenden Postulate geliefert.

Schema 5



Zu Lösen bliebe somit noch die Aufgabe einer Hydratisierung des Enoläthers **4** zu einer Verbindung mit der Teilstruktur des Hirundigenins (**1**) im Bereiche des D-Ringes, d.h. eine Synthese von 5α -Dihydrohirundigenin (**14**)²¹⁾ (*Schema 2*). Nachdem bereits *Reichstein et al.* [3] bei Behandlung von Anhydrohirundigenin (**2**) mit Schwefelsäure tiefgreifende Veränderungen im Ringgerüst von **2** nachgewiesen hatten, ist es uns auch bei Verwendung anderer, für Hydratisierungszwecke gebräuchlicher Säuren nicht gelungen, Dihydroanhydrohirundigenin (**4**) in Dihydrohirundigenin (**14**) umzuwandeln. Dagegen konnte **4** durch Einwirkung mit einem HF-Harnstoffreagens [13], das bekanntlich in der Chemie der Corticoidhormone zur Freisetzung der Dihydroxyacetoneseitenkette aus den entsprechenden Bismethylenedioxyderivaten verwendet wird, in **14** überführt werden²²⁾. Aus dem NMR.-Spektrum von **14** zeigte es sich, dass die kristalline Verbindung **14** in Form eines bisher nicht zu trennenden *ca.* (3:1)-Ge-

²¹⁾ An sich sind zur Verwirklichung einer Synthese von **14** auch andersartige Wege denkbar, wobei z.B. unter Erhaltung der geeignet geschützten 14-Hydroxygruppe unmittelbar von **11** ausgegangen werden könnte.

²²⁾ Es ist zu beachten, dass die Frage, ob bei der Einwirkung des HF-Harnstoffreagens auf **4** mit der Hydratisierung des Enoläthers die intramolekulare Ketalgruppierung geöffnet und später unter Aufarbeitungsbedingungen wieder geschlossen wird, nicht beantwortet werden kann.

misches der an C(14) epimeren Halbacetale vorliegt²³⁾. Dabei decken sich die NMR.-Signale der Protonen an C(16), C(17), C(18) und C(1') der Hauptkomponente dieses Gemisches (vgl. **14**) weitgehend mit den entsprechenden Signalen im Spektrum von Hirundigenin (**1**), was als Hinweis darauf zu werten ist, dass diese Komponente eine mit **1** identische räumliche Anordnung der Hydroxylgruppe an C(14) aufweist. Die Entstehung des Gemisches **14** ist dabei nicht auf die Hydratisierungsreaktion an sich, sondern auf die gegenüber der Δ^5 -Verbindung Hirundigenin (**1**) unterschiedlichen Stabilitätsverhältnisse der epimeren gesättigten 14-Halbacetale (vgl. **14**) zurückzuführen, indem bei einer unter gleichen Bedingungen durchgeführten Hydratisierung von Anhydrohirundigenin (**2**) ausschliesslich das sterisch einheitliche Hirundigenin (**1**) erhalten wurde. Um beim Übergang von **4** in das Epimerengemisch **14** unerwünschte zusätzliche Nebenreaktionen wie Umlagerungen usw. auszuschliessen, wurde **14** schliesslich durch eine Säurebehandlung quantitativ in **4** zurückgeführt.

Der CIBA-GEIGY AG, Basel, und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [15].

3 β ,18-Diacetoxy-14 β -hydroxy-20-oxo- Δ^{16} -5 α -pregnen (9). 225 mg *3 β ,18-Diacetoxy-14 β ,15 β -oxido-20-oxo- Δ^{19} -5 α -pregnen (8)* [9] wurden in 30 ml einer 2proz. Lösung von Cyclohexen in Methanol in Gegenwart von 225 mg 5proz. Pd/BaSO₄-Katalysator unter heftigem Rühren 20 Min. bei einer Ölbadtemperatur von 130° gekocht. Dann filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol/Essigester 2:1. Dabei wurden 170 mg Kristalle erhalten, die nach zwei Kristallisationen aus Methylenchlorid/Hexan bei 107–108° schmolzen. $[\alpha]_D = +29^\circ$ (0,48). – IR.: 1730, 1670, 1610, 1245. – UV.: 234 (8580). – NMR.: 0,83, s, CH₃(19); 1,98 + 2,01, 2s, 3 + 18-OCOCH₃; 2,30, s, CH₃(21); 4,61, br. s, CH₂(18); 4,70, br. m, CH(3).

C₂₅H₃₆O₆ Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,32 H 8,43%

3 β ,18-Diacetoxy-14,20-dioxo- Δ^{16} -14,15-seco-5 α ,17 α -pregnen (10). 520 mg **9** wurden in 500 ml *t*-Butylalkohol gelöst und die Lösung auf 50 Quarzreagensgläser verteilt, 2 $\frac{1}{2}$ Std. mit einem Hg-Niederdruckbrenner [NK 6/20 Hanau; Abstand Brenner-Quarzreagensgläser ca. 10 cm] bestrahlt. Dann wurden die Proben vereinigt, im Vakuum eingedampft und an Kieselgel chromatographiert. Dabei eluierte man mit Benzol/Essigester 9:1 135 mg **10**, die nach zwei Kristallisationen aus Äther/Hexan bei 116° schmolzen. $[\alpha]_D = +89^\circ$ (0,90). – IR.: 3090, 2870, 1750, 1735, 1715, 1705, 1235, 1035, 930 (CCl₄). – NMR.: 0,89, s, CH₃(19); 2,04 + 2,07, 2s, 3 + 18-OCOCH₃; 2,23, s, CH₃(21); 3,50, d, *J*_{16,17} = 9, CH(17); 4,30 + 4,42, 2d, *J* = 11, CH₂(18); 4,65, br. m, CH(3); 5,18, d, *J*_{15,16 trans} = 16 (zusätzliche Feinstruktur durch *J*_{15,15} = 2), CH(15); 5,26, d, *J*_{15,16 cis} = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch *J*_{15,15} = 2), CH(15); 5,97, 8-Liniensignal, *J*_{15,16 trans} = 16, *J*_{15,16 cis} = 11, *J*_{16,17} = 9, CH(16); bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH(17) vereinfacht sich das 8-Liniensignal für CH(16) folgendermassen: 5,97, d, *J*_{15,16 trans} = 16 (zusätzliche Feinstruktur durch *J*_{15,16 cis} = 11), CH(16). – MS.: *M*⁺ = 432.

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,29 H 8,41%

3 β ,18-Diacetoxy-14 ξ -hydroxy-15-oxa-16 β -hydroxymethyl-20-oxo-5 α ,17 α -pregnan (11). 225 mg **10** wurden in 5 ml Pyridin mit 250 mg OsO₄ versetzt und 1 Std. bei Zimmertemp. belassen. Dann dampfte man im Vakuum ein, löste den Rückstand in 15 ml Dioxan, fügte 15 ml einer ges. wässrigen NH₄Cl-Lösung zu und leitete während 30 Min. Schwefelwasserstoff durch das obige Zweiphasensystem. Dann fügte man viel Essigester zu und arbeitete wie üblich auf. Dabei resultierten nach Chromatographie an Kieselgel in Benzol/Essigester 2:1, neben einem nicht identifizierten Nebenprodukt, 165 mg der bisher amorphen Verbindung **11**. – IR.: 3450 (breit), 1745, 1735, 1710,

²³⁾ 18-Hydroxyprogesteron (vgl. [14], sowie die dort zitierte Literatur) wird ebenfalls in Form eines nichttrennbaren Epimerengemisches der 18,20-Halbacetale erfasst.

1240, 1035 (CCl₄). - NMR.: 0,80, s, CH₃(19); 2,05 + 2,11, 2s, 3 + 18-OCOCH₃; 2,28, s, CH₃(21); 3,45, d, J_{1',1'} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{16,1'} = 2,5), CH(1') (bei Aufnahme des Spektrums unter D₂O-Zusatz beobachtet man eine verstärkte Strukturierung dieses Signals; bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH(16) vereinfacht sich das Signal zu einem d mit J_{1',1'} = 12); 3,71, d, J_{16,17} = 9, CH(17) (bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH(16) vereinfacht sich das Signal zu einem s); 3,81, d, J_{1',1'} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{16,1'} = 2,5), CH(1') (bei Aufnahme des Spektrums unter D₂O-Zusatz beobachtet man eine verstärkte Strukturierung dieses Signals; bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH(16) vereinfacht sich das Signal zu einem d mit J_{1',1'} = 12); 4,31 + 4,51, 2d, J = 12, CH₂(18); 4,60, 6-Liniensignal, J_{16,17} = 9, J_{16,1'} = 2,5, CH(16); 4,75, br. m, CH(3) (Fig. 7). - MS.: M⁺ - 18 = 448 (C₂₆H₃₈O₆).

Basenbehandlung von 11. 22 mg **11** wurden in 3 ml ges. methanolischer K₂CO₃-Lösung unter N₂-Atmosphäre 15 Std. gekocht. Dann arbeitete man auf und chromatographierte in Benzol/Essigester 2:1 an Kieselgel. Dabei resultierten neben andern Produkten, unter denen die Verbindung **14** im DC. nicht nachgewiesen werden konnte, das Diketon **15**, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte (8 mg). IR.: 3605, 3480, 1705. - NMR.: 0,89, s, CH₃(19); 2,22, s, CH₃(21); 3,60, br. m, CH(3). Da aus dem MS. wegen einer Wasserabspaltung kein Molekelion ersichtlich ist, wurde aus **15** durch übliche Acetylierung zusätzlich 1 mg des entsprechenden 3-Acetates hergestellt (IR.: 1735, 1710, 1245; MS.: M⁺ = 334 (C₂₀H₃₀O₄)).

3β,18-Diacetoxy-14ξ-hydroxy-15-oxa-16β-acetoxymethyl-20-oxo-5α,17α-pregnan (12). 165 mg **11** wurden in 6 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 2 Std. bei Zimmertemp. acetyliert. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol/Essigester an Kieselgel. Dabei resultierten nach Kristallisation der einheitlichen Eluate aus Äther/Hexan 105 mg **12**. Smp. 137-138°. [α]_D = -30° (0,40). - IR.: 3620, 3500, 1745, 1715, 1235, 1050, 1035, (CCl₄). - NMR.: 0,78, s, CH₃(19); 2,03 + 2,09, 2s (3H + 6H), 3 + 18 + 1'-OCOCH₃; 2,25, s, CH₃(21); 3,44, d, J_{16,17} = 9, CH(17); 3,86, d, J_{1',1'} = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{16,1'} = 5), CH(1'); 4,10-4,80, div. m, CH(3) + CH(16) + CH(1'); 4,25 + 4,50, 2d, J = 12, CH₂(18). - MS.: M⁺ = 490. - CD.: 290 nm (Δε = -1,87) in Acetonitril¹¹).

C₂₇H₄₀O₉ Ber. C 63,76 H 7,93% Gef. C 63,85 H 7,98%

3β,18-Diacetoxy-15-oxa-16β-acetoxymethyl-20-oxo-Δ⁸(14)-5α,17α-pregnan (13). 18 mg **12** wurden 20 Std. in 2 ml Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 auf 70° erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein, verdünnte mit Essigester und wusch nacheinander mit ges. wässriger NaHCO₃-Lösung und mit Wasser. Dann dampfte man die getrocknete organische Phase im Vakuum ein und chromatographierte in Benzol/Essigester 4:1 an Kieselgel. Dabei resultierten 15 mg **13**, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. IR.: 1750, 1735 (Schulter), 1720, 1240. - NMR.: 0,73, s, CH₃(19); 2,04 + 2,12 + 2,18, 3s, 3 + 18 + 1'-OCOCH₃; 2,22, s, CH₃(21); 3,28, d, J_{16,17} = 6, CH(17); 3,90-4,80, div. m, CH(3) + CH(16) + CH₂(18) + CH₂(1'). - MS.: M⁺ = 490 (C₂₇H₃₈O₈).

Dihydrooanhydrohirundigenin (4) [2-6]. a) 22 mg **13** wurden unter N₂-Atmosphäre in 2,5 ml äthanolischer KOH-Lösung 5 Std. gekocht. Dann arbeitete man wie üblich auf und sublimierte das erhaltene Rohprodukt am Hochvakuum bei 165°. Die anschliessende Chromatographie des sublimierten Rohproduktes an Kieselgel in Benzol/Essigester 2:1 ergab dann 18 mg **4**, die nach Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 193-195° schmolzen. [α]_D = +84° (0,40). Identifikation mit **4** [2-6]³) nach Misch-Smp., IR.- und Massenspektrum sowie DC.

b) 29 mg **2** [2-6]³) wurden in 5 ml Äthanol in Gegenwart von 45 mg Pd/C-Katalysator (5%) unter Aufnahme von 1 Äqu. H₂ hydriert. Dann wurde durch Filtration vom Katalysator befreit und die Lösung im Vakuum eingedampft. Nach Filtration an Kieselgel in Essigester resultierten 28 mg **4**, die nach Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 192-194° schmolzen. [α]_D = +88° (0,50). Identifikation mit **4** nach Misch-Smp., DC. und IR.-Spektrum.

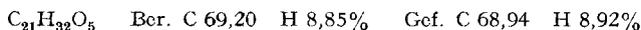
c) 0,1 mg des C(14)-Epimerengemisches **14** wurden in 3 Tropfen einer 0,06 N methanolischen HCl-Lösung 20 Min. bei Zimmertemp. belassen. Nach Aufarbeitung resultierte dabei gemäss DC. in verschiedenen Lösungsmittelsystemen ausschliesslich **4**.

Hirundigenin (1) [2-6]³). 5 mg **2** wurden in einem Polyäthylengefäss 1/2 Std. mit dem HF-Harnstoffreagens [13]²⁴) bei 0° behandelt. Dann gab man auf ges. wässrige NaHCO₃-Lösung und

²⁴) Für die Überlassung des HF-Harnstoffreagens danken wir Herrn Dr. G. Anner, CIBA-GEIGY AG, Basel.

arbeitete wie üblich auf. Eine Chromatographie des Rohproduktes in Benzol/Essigester 2:1 an Kieselgel lieferte neben 2 mg Edukt **2**, 3 mg Hirundigenin (**1**). Smp. 188–193° (einmal umkrist. aus Aceton/Hexan). Identifikation mit **1** [2–6]³) nach Misch-Smp., IR.- NMR.- und MS. sowie DC.

C(14)-Epimerengemisch von 5 α -Dihydrohirundigenin (14). 28 mg **4** [2–6]³) wurden wie **2** \rightarrow **1** umgesetzt und aufgearbeitet. Dabei resultierten nach Chromatographie an Kieselgel in Benzol/Essigester 2:1 25 mg des kristallinen C(14)-Epimerengemisches **14**, das bisher nicht in seine Komponenten getrennt werden konnte. Schmelzbereich 176–181°. $[\alpha]_D = +7^\circ$ (0,60). IR.: 3605, 3400 (breit). – NMR.-Spektrum des nach Integration der Methylsignale *ca.* (3:1)-C(14)-Epimerengemisches **14** (die erste Angabe entspricht jeweils dem Signal der Hauptkomponente): 0,74 + 0,79, 2s, CH₃(19); 1,48 + 1,52, 2s, CH₃(21); 2,84 + 2,87, 2d, $J_{16,17} =$ je 8, CH(17); 3,55, br. m, CH(3). Von den Protonen an C(16), C(18) und C(1') konnten nur die Signale der Hauptkomponente wie folgt zugeordnet werden: 3,72, d, $J_{1',1'} = 11$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{16,1'} = 4$), CH(1'); 3,78 + 4,55, 2d; $J = 8$, CH₂(18); 4,21, d, $J_{1',1'} = 11$, CH(1'); 4,72, d, $J_{16,17} = 8$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{16,1'} = 4$), CH(16). Die entsprechenden Signale der Nebenkomponeute des Epimerengemisches erscheinen im Spektrum von **14** mit den vorangehend diskutierten Hauptsignalen überlagert und können nicht mit Sicherheit zugeordnet werden. – MS.: $M^+ = 364$.



Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden im Laboratorium von Herrn Professor Dr. J. F. M. Oth aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 247. Mitt.: B. P. Schaffner & H. Wehrli, *Helv.* 55, 2563 (1972).
- [2] K. Stöckel, W. Stöcklin & T. Reichstein, *Helv.* 52, 1175 (1969).
- [3] K. Stöckel, W. Stöcklin & T. Reichstein, *Helv.* 52, 1403 (1969).
- [4] K. Stöckel, W. Stöcklin & T. Reichstein, *Helv.* 52, 1429 (1969).
- [5] K. Stöckel, W. Stöcklin & T. Reichstein, *Helv.* 52, 1461 (1969).
- [6] O. Kennard, J. K. Fawcett, D. G. Watson, K. Ann Kerr, K. Stöckel, W. Stöcklin & T. Reichstein, *Tetrahedron Letters* 35, 3799 (1968).
- [7] F. Marti, H. Wehrli & O. Jeger, *Helv.* 56, 1078 (1973).
- [8] E. Gössinger, W. Graf, R. Imhof & H. Wehrli, *Helv.* 54, 2785 (1971).
- [9] L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli, *Helv.* 53, 2258 (1970).
- [10] W. Klyne & D. H. R. Barton, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 1500 (1949).
- [11] P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Holden-Day, San Francisco (1965) p. 134–143.
- [12] W. Graf, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli, *Helv.* 55, 1545 (1972).
- [13] Ch. Meystre, J. Schmidlin, H. Überwasser, H. Kaufmann & G. Anner, *Helv.* 55, 338 (1972).
- [14] H. Wehrli, M. Cevaghetti, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 43, 367 (1960).
- [15] R. Binder & H. Wehrli, *Helv.* 51, 1989 (1968).