

Tabelle^{a)}

	Smp. ^{b)}	$[\alpha]_D^{25^\circ c)}$	$pK_a(H_2O)$
(±)-Coralydin	150–1°	–	
(±)-Coralydin-Hydrochlorid	249–50°	–	
(±)-O-Methyl-Corytenchirin	147–8°	–	
(±)-O-Methyl-Corytenchirin-Hydrochlorid	221–2°	–	
(+)-Coralydin (IIa)	130–1°	+ 227°	
(+)-Coralydin-Hydrochlorid (IIa. HCl)	256–7°	+ 139°	7,42
(–)-Coralydin-(IIb)	129–30°	– 226°	
(–)-Coralydin-Hydrochlorid (IIb. HCl)	256–8°	– 138°	7,42
(+)-O-Methylcorytenchirin (IIIa)	165–6°	+ 239	
(+)-O-Methylcorytenchirin-Hydrochlorid (IIIa. HCl)	205–6°	+ 148	7,60
(–)-O-Methylcorytenchirin (IIIb)	165–6°	– 239°	
(–)-O-Methylcorytenchirin-Hydrochlorid (IIIb. HCl)	205–6°	– 148°	7,59

a) Alle in dieser Tabelle und im Text erwähnten Präparate geben korrekte Verbrennungswerte (C,H,N).

b) Die Basen und Hydrochloride sind frei von Lösungsmitteln (bei 60° 12 Std. im Hochvakuum getrocknet).

c) Drehungen in Chloroform ($c = 1$).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Pictet & St. Malinowski, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 2688 (1913).
 [2] G. Hahn & H. J. Schuls, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 2135 (1938).
 [3] W. Awe, J. Thum & H. Wichmann, Arch. Pharm. 293, 907 (1960).
 [4] S.-T. Lu, T.-L. Su, T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara & K. Fukumoto, Heterocycles (Japan) 3, 459 (1975).

188. Absolute Konfiguration von Azafrin¹⁾

von Walter Eschenmoser²⁾ und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,
 Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(18. VI. 75)

Summary. By using complementary and selectively acting reagents (TiCl₄ and sulfurane **16**), azafrin, the main carotenoid in the rhizomes of *Escobedia scabrifolia*, has been shown to have the (5*R*:6*R*)-configuration. Reaction of azafrinaldehyde (**4**) with (Ph₃P)₃RhCl leads to a mixture of **5** and **6**, the latter arising probably through elimination of acetylene and recarbonylation.

Eines der noch ungelösten Probleme in der Carotinoidreihe betrifft die Chiralität von Diolgruppierungen, z.B. der 5,6-Diole in Azafrin (**1**) und Heteroxanthin, und der 1',2'-Diole in Plectanixanthin und Verwandten. Azafrin ist Hauptcarotenoid in den Wurzeln von *Escobedia scabrifolia* und *Escobedia linearis* [1] (beide südamerikanische *Scrophulariaceae*). Es kommt ferner in *Pedilanthus tithymaloides* (*Euphorbiaceae*) [2] und *Christisonia bicolor* (*Orobanchaceae*) [3] vor.

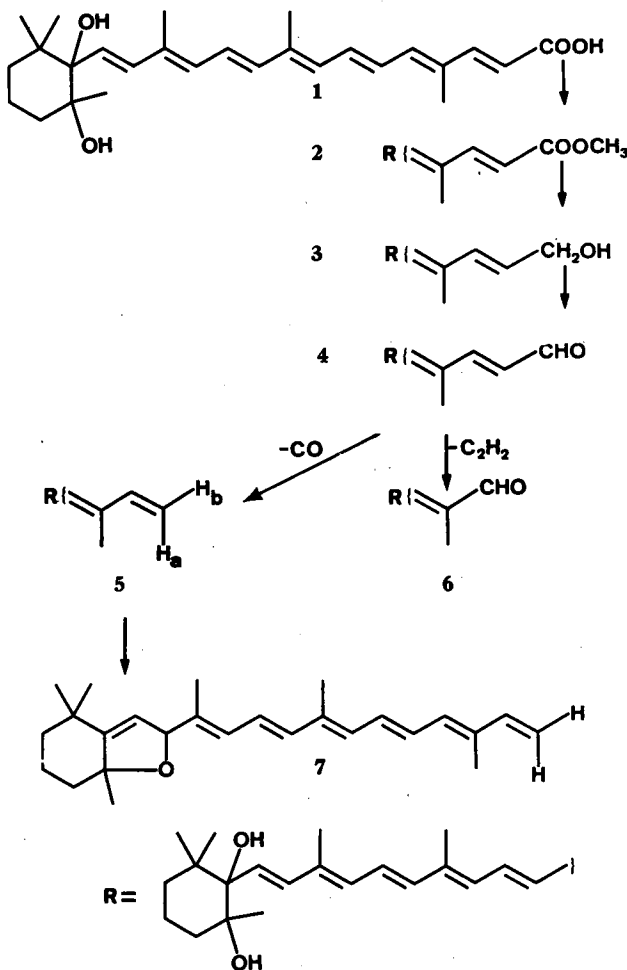
¹⁾ Vorläufige Mitteilung; die ausführliche Arbeit wird später in dieser Zeitschrift erscheinen.

²⁾ Diplomarbeit Universität Zürich 1975.

Die Konstitution von Azafrin ist seit den Arbeiten von *R. Kuhn et al.* [4 a-d] bekannt. Ob die Hydroxylgruppen *cis*- oder *trans*-ständig angeordnet sind, steht bis heute nicht mit Sicherheit fest: *Kuhn & Deutsch* [4c] haben im Nichtauftreten eines cyclischen Borsäurekomplexes (keine Drehungsänderung) einen gewissen Hinweis auf die *trans*-Stellung erblickt; *Karrer et al.* [5] kamen aufgrund von Nah-IR.-Messung im 3μ -Bereich (keine intramolekulare Wasserstoffbrücke bei verschiedenen Konzentrationen) zum selben Schluss; hingegen hat *Weedon* Zweifel an der *trans*-Struktur deshalb geäußert, weil bei seinen synthetischen Arbeiten, welche zum (\pm)-Azafrin geführt haben [6], Inversionen an C(6) nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können.

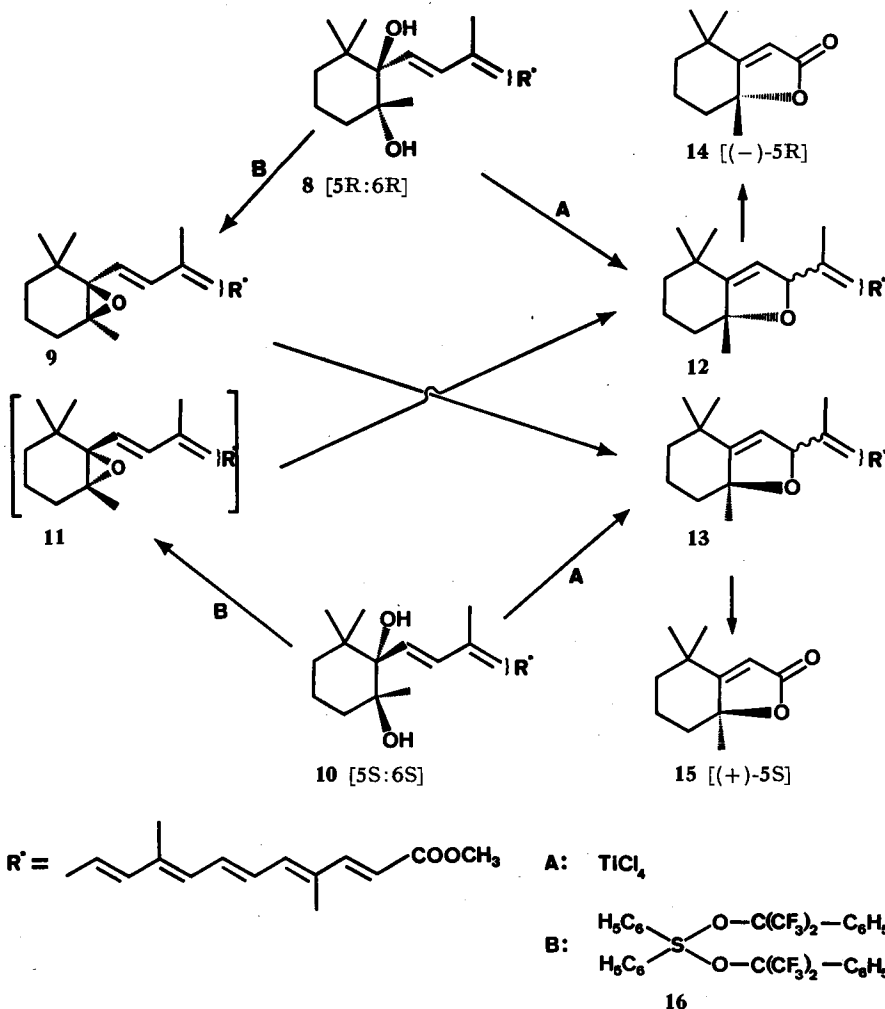
Unsere in den Schemata 1 und 2 zusammengefassten Reaktionen haben jetzt die *trans*-Struktur und darüber hinaus die absolute Konfiguration von Azafrin im Sinne von 8 bewiesen.

Schema 1



Azafrinmethylester (2) [Smp. 189° - UV./VIS. (Äthanol): 424 (81300)³. - CD. (Dioxan): 243 (-2,56), 270 (+0,42), 300 (0). - IR. (CH₂Cl₂): 3604 *m*, 2950 *s*, 1708 *s*, 1619 *s*. - NMR. (CDCl₃): 0,84 *s*/1,14 *s* (H₃C(16) und H₃C(17)); 1,20 *s* (H₃C(18)); 1,92 *s* (H₃C(20')); 1,99 *s* (H₃C(19) und H₃C(20)); 1,25-1,85 *m* (Methylen- und -OH-Signale); 3,76 *s* (COOCH₃); 5,86 *d*, *J*_{11',12'} = 16 (H-C(11')); 6,0-7,0 *m* (9 Vinylprotonen); 7,37 *d*, *J*_{12',11'} = 16 (H-C(12')). - MS.: 440 (*M*⁺)] gab mit DIBAL⁴ in Äther/THF *Azafrinol* (3) [instabiles Öl - UV./VIS. (Äther): 418, 395, 374 - NMR. (CDCl₃): 4,25 *m* (CH₂O-)] und dieses mit MnO₂ [8] *Azafrinal*⁵] [Smp. 185° - UV./VIS. (Ätha-

Schema 2



³) Betr. Spektralangaben s. [7] im exper. Teil.

⁴) Di-isopropylaluminiumhydrid.

⁵) Als Naturprodukt in *Escobedia scabrifolia* von [9] vermutet.

nol): 445 (81700). – CD. (Dioxan): 248 (–0,65), 280 (+0,61), 310 (+0,32). – IR. (CH₂Cl₂): 3600 *m*, 2940 *s*, 1667 *s*, 1607 *m*. – NMR. (CDCl₃): 9,59 *d*, *J* = 8 (CHO). – MS. (410 (*M*⁺)). Decarboxylierung mit Tris-triphenylphosphin-Rhodiumchlorid (3 Std. Rückfluss, 12 Std. Raumtemperatur) führte zu einem Gemisch von Produkten aus denen *Decarboxyazafrin* (**5**) [Smp. 145°. – UV./VIS. (Äther): 368 (71500), 388 (114400), 412 (105000). – IR. (CH₂Cl₂): 3604 *m*, 2922 *s*, 1800 *w*, 1604 *m*. – NMR. (CDCl₃): 5,09 *d*, ³*J*_{cis} = 10 (H_b–C(11')); 5,26 *d*, ³*J*_{trans} = 17 (H_a–C(11')). – MS. 382 (*M*⁺)] und der um eine Vinylgruppe verkürzte Aldehyd **6** (*5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-12'-apo-β-carotinaldehyd*)⁶⁾ [Smp. 170°. – UV./VIS. (Äthanol): 423 (74300). – IR. (CH₂Cl₂): 3603 *m*, 2980 *s*, 1665 *s*, 1613 *s*. – NMR. (CDCl₃): 9,45 *s* (CHO). – MS. 384 (*M*⁺)] isoliert werden konnten. Letztere Verbindung dürfte durch Acetylenabspaltung aus **4** und Re-carboxylierung im Rh-Komplex entstanden sein. *Decarboxyazafrin* (**5**) liess sich mit HCl/CHCl₃ nur in sehr schlechter Ausbeute in das furanoide Epoxid **7** umlagern.

Mit TiCl₄ in Benzol/Äther [11] entstand aus **2** bzw. **8** das *furanoide Epoxid 12* [Smp. 144°. – UV./VIS. (Äthanol): 395 (80700). – CD. (Äthanol): 225 (+4,07), 255 (+0,77), 300 (+0,18). – IR. (CH₂Cl₂): 2930 *s*, 1708 *s*, 1652 *w*, 1619 *s*, 1000 *m*. – NMR. (CDCl₃): 5,16 (Zentrum der *AB*-Systeme mit Triplettcharakter (H–C(7)/H–C(8)). – MS. 422 (*M*⁺)], welches im NiO₂-Abbau [12] zu (–)-(5*R*)-*Dihydroactinidiolid* (**14**) [Smp. 41°. – MS. 180 (*M*⁺). – CD. (Äthanol): 215 (–14,43). – GC.⁷⁾: RT = 16¹/₂ Min./162°] abgebaut wurde. In den Mutterlaugen von **12** war nach gleichem Abbau innerhalb der Messgrenzen kein (+)-(5*S*)-*Dihydroactinidiolid* nachzuweisen (CD.).

Wurde hingegen **2** mit dem Sulfuran **16** nach *Martin* [13] behandelt, so konnte das *5,6-Epoxid 9* [Smp. 149°. – UV./VIS. (Äthanol): 417 (75600). – CD. (Äthanol): 212 (–6,31), 245 (+10,50), 270 (+0,68). – IR. (CCl₄): 2955 *s*, 1720 *s*, 1620 *s*, 1268 *s*. – NMR. (CDCl₃): 5,89 *d*, *J* = 16 (H–C(7)). – MS. 422 (*M*⁺)] gefasst werden. Dieses lagert mit HCl/CHCl₃ unter sehr milden Bedingungen quantitativ in das furanoide Epoxid **13** um, welches mit NiO₂ in fast quantitativer Ausbeute (+)-(5*S*)-*Dihydroactinidiolid* (**15**) [Smp. 40°. – GC.⁷⁾: RZ = 16¹/₂ Min./162°. – CD. (Äthanol) 214 (+14,31)] lieferte.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen (vgl. *Schema 2*):

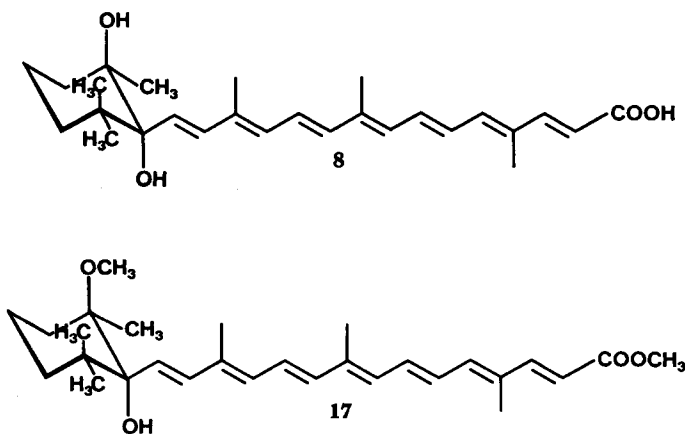
- Die Epoxidbildung mittels des Sulfurans **16** verlangt *trans*-Stellung der OH-Gruppen (vgl. [13]). Damit kommen für Azafrin nur noch Strukturen **8** (5*R*:6*R*) oder **10** (5*S*:6*S*) in Frage;
- Aus den gefundenen Produkten **9**, **13**, **15** bzw. **12** und **14** ergibt sich, dass die verwendeten Reagentien komplementär und selektiv reagieren;
- Hätte Azafrin Struktur **10** und würde TiCl₄ an C(6)–OH angreifen, so müsste, um die erhaltenen Produkte **12** bzw. **14** zu erklären, Inversion an C(5) angenommen werden, wofür eine plausible Erklärung noch gefunden werden müsste. Bei Angriff an C(5)–OH ist Inversion an C(5) leicht verständlich. Säureumlagerungen an **2** und **5** haben **12** bzw. **7** und daraus nur **14** ergeben. Bei solchen Reaktionen tritt nach allen bisherigen Erfahrungen keine Inversion an C(5) ein;

⁶⁾ Von *Karrer et al.* [10] durch vorsichtigen KMnO₄-Abbau aus Azafrin erhalten.

⁷⁾ GC. an Glaskapillare HB 5100 + KOH 0,4 mm × 30 mm, H₂, FID, 80–180° programmiert, Injektortemperatur 195°, Trägergasdruck 0,4 atü.

- Mit dem Sulfuran **16** ist bei Angriff auf C(5)-OH Epoxid **11** und daraus Furanoxid **12** und (-)-(5*R*)-Dihydroactinidiolid **14** zu erwarten (gefunden aber **15!**) und bei Angriff auf C(6)-OH Epoxid **9** bzw. **13** und daraus (+)-(5*S*)-Dihydroactinidiolid. Um die gefundenen Produkte zu deuten, müsste man also annehmen, dass das Sulfuran **16** an C(6)-OH und TiCl₄ an C(5)-OH angreift;
- Mit denselben Überlegungen an Struktur **8** für Azafrin folgt hingegen Angriff von TiCl₄ auf die allylische OH an C(6) ohne Inversion an C(5) und von Sulfuran **16** an C(5)-OH mit Inversion an C(5). Da nun bekannt ist, dass TiCl₄ in Äther/Benzol allylische OH-Gruppen viel leichter als nichtallylische eliminiert [11] und das Sulfuran **16** stets an der sterisch weniger gehinderten OH-Gruppe angreift [13], ist die beobachtete Selektivität und Komplementarität der verwendeten Reagentien nur mit Struktur **8** (s. *Schema 3*) zu vereinbaren;
- Daraus folgt weiter, dass die C(5)-OH sterisch weniger gehindert ist als diejenige an C(6). Dafür sprechen auch die Silylierungsversuche, bei denen stets nur der C(5)-Monosilyläther gefasst werden kann [14]. Auch O-Methylierung [5] liefert nur einen *Monomethyläther* (**17**) [Smp. 185°. – UV./VIS. (Äthanol): 425 (81300). – CD. 243 (-1,76), 273 (+0,22), 300 (-0,03). – IR. (CH₂Cl₂): 3610 *m*, 2950 *s*, 1705 *s*, 1620 *s*, 1083 *m*. – NMR. (CDCl₃): 3,14 *s* (-OCH₃); 3,74 *s* (-COOCH₃). – MS. 454 (*M*⁺)], dem nach ¹³C-NMR.-Analyse⁸⁾ Struktur **17** zukommt (s. *Schema 3*).

Schema 3



In Verbindung **9** haben wir das erste konfiguratив festgelegte Carotinepoxid *ohne* zusätzliche O-Funktionen im Cyclohexanring in Händen.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Gesuch Nr. 2.1290.74) für die Unterstützung dieser Arbeit; den Herren Prof. Dr. J. C. Martin, University of Illinois USA, für die Überlassung von Sulfuran, Dr. P. Rüedi für NMR.-Spektren und H. Frohofer für Verbrennungsanalysen und IR.-Aufnahmen.

⁸⁾ Vgl. eine spätere Veröffentlichung mit dipl. chem. U. Vögeli.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. Liebermann, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 850 (1911).
 [2] R. R. Upadhyay & E. Hecker, Phytochemistry 13, 752 (1974).
 [3] S. P. Singh, S. Bhattacharji & A. B. Sen, J. Indian chem. Soc. 40, 925 (1963).
 [4] a) R. Kuhn, A. Winterstein & H. Roth, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 333 (1931); b) R. Kuhn & A. Winterstein, Ber. deutsch. chem. Ges. 65, 1873 (1932); c) R. Kuhn & A. Deutsch, Ber. deutsch. chem. Ges. 66, 883 (1933); d) R. Kuhn H. Brockmann, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 885 (1934).
 [5] H. Müller & P. Karrer, Helv. 48, 291 (1965).
 [6] B. C. L. Weedon, Pure appl. Chemistry 35, 113 (1973).
 [7] R. Buchecker, P. Hamm & C. H. Eugster, Helv. 57, 631 (1974).
 [8] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. H. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen & T. Walker, J. chem. Soc. 1952, 1094.
 [9] A. Winterstein, A. Studer & H. Rüegg, Ber. deutsch. chem. Ges. 93, 2951 (1960).
 [10] P. Karrer, H. Obst & U. Solmssen, Helv. 21, 451 (1938).
 [11] V. Tămaş, C. Bodea, Rev. Roum. chim. 12, 1517 (1967).
 [12] H. Cadosch & C. H. Eugster, Helv. 57, 1466 (1974).
 [13] J. C. Martin, J. A. Franz & R. Arhart, J. Amer. chem. Soc. 96, 4604 (1974).
 [14] A. McCormick & S. Liaaen-Jensen, Acta chem. scand. 20, 1989 (1966).

189. Steroide und Sexualhormone

256. Mitteilung [1]

Quassinoide Bitterstoffe I

1-Oxo-2-methoxy-4 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^2 -5 α -androsten
als Modell für den Ring A des Quassinsvon Hans Jörg Koch, Hans Pfenninger¹⁾ und Walter Graf

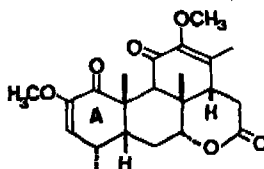
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(12. VI. 75)

Summary. Starting from 3-oxo-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androstene (**2b**) the preparation of 1-oxo-2-methoxy-4 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^2 -5 α -androstene (**9**), a compound with the ring A structure of quassine (**1**) is described. The key problem of the reaction sequence is shown to be the mono-methylation at C(4).

Im Rahmen der partialsynthetischen Erschliessung quassinoider Bitterstoffe wird in der vorliegenden Arbeit über den Aufbau der Titelverbindung **9**, einem Modell des Ringes A von Quassin **1** [2], berichtet.

Schema 1



1

¹⁾ Diplomarbeit ETHZ, 1974.