

Tabelle<sup>a)</sup>

	Smp. <sup>b)</sup>	$[\alpha]_D^{25^\circ c)}$	$pK_a(H_2O)$
(±)-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 Azafrin<sup>1)</sup>

von Walter Eschenmoser<sup>2)</sup> 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 (TiCl<sub>4</sub> 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 (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>RhCl 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 Hauptcarotinoid 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.

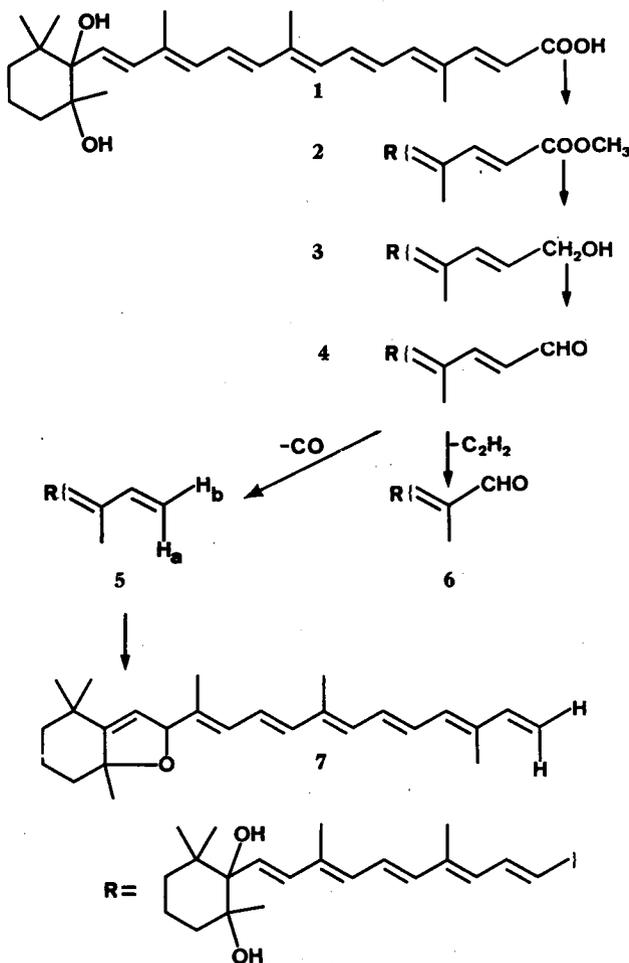
<sup>1)</sup> Vorläufige Mitteilung; die ausführliche Arbeit wird später in dieser Zeitschrift erscheinen.

<sup>2)</sup> Diplomarbeit Universität Zürich 1975.

Die Konstitution von Azafrin ist seit den Arbeiten von *R. Kuhn et al.* [4a-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  $3\mu$ -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.

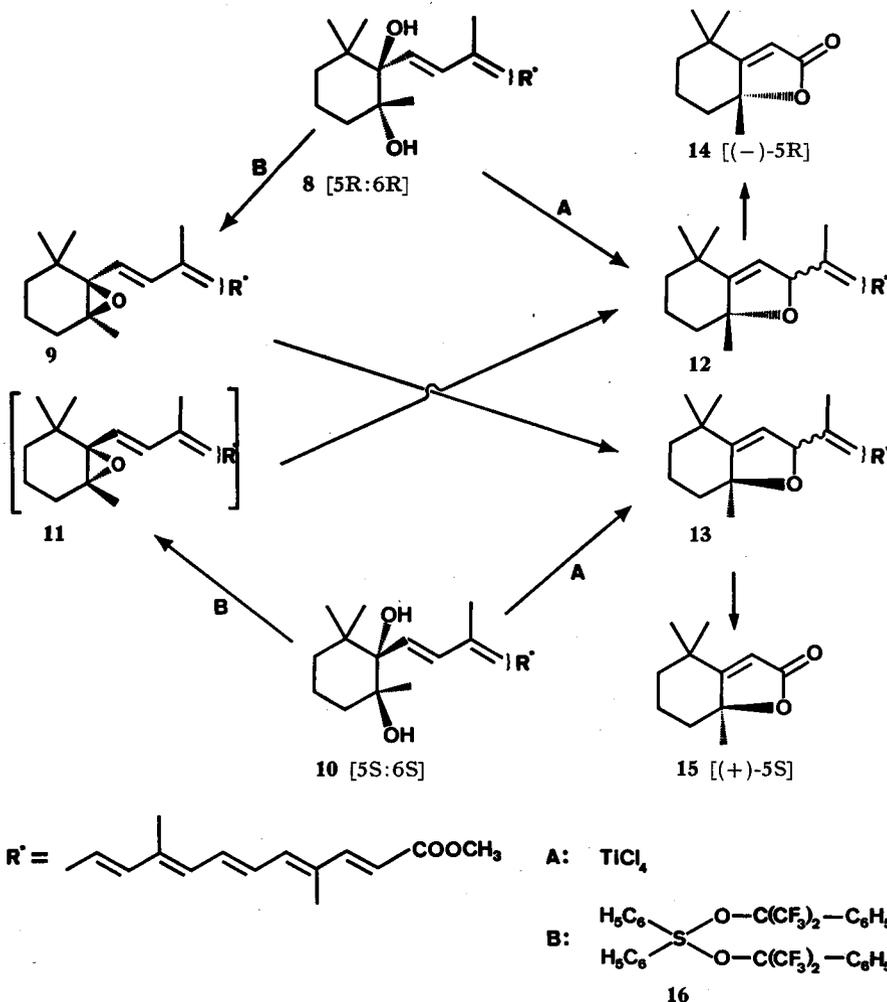
Unsere in den Schemata 1 und 2 zusammengefassten Reaktionen haben jetzt die *trans*-Struktur und darüber hinaus die absolute Konfiguration von Azafrin im Sinne von 8 bewiesen.

Schema 1



*Azafrinmethylester* (2) [Smp. 189° - UV./VIS. (Äthanol): 424 (81300)<sup>3</sup>. - CD. (Dioxan): 243 (-2,56), 270 (+0,42), 300 (0). - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3604 *m*, 2950 *s*, 1708 *s*, 1619 *s*. - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,84 *s*/1,14 *s* (H<sub>3</sub>C(16) und H<sub>3</sub>C(17)); 1,20 *s* (H<sub>3</sub>C(18)); 1,92 *s* (H<sub>3</sub>C(20')); 1,99 *s* (H<sub>3</sub>C(19) und H<sub>3</sub>C(20)); 1,25-1,85 *m* (Methylen- und -OH-Signale); 3,76 *s* (COOCH<sub>3</sub>); 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*<sup>+</sup>)] gab mit DIBAL<sup>4</sup> in Äther/THF *Azafrinol* (3) [instabiles Öl - UV./VIS. (Äther): 418, 395, 374 - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 4,25 *m* (CH<sub>2</sub>O-)] und dieses mit MnO<sub>2</sub> [8] *Azafrinal*<sup>5</sup>] [Smp. 185° - UV./VIS. (Ätha-

Schema 2



<sup>3</sup>) Betr. Spektralanlagen s. [7] im exper. Teil.

<sup>4</sup>) Di-isopropylaluminiumhydrid.

<sup>5</sup>) Als Naturprodukt in *Escobedia scabrifolia* von [9] vermutet.

nol): 445 (81700). – CD. (Dioxan): 248 (–0,65), 280 (+0,61), 310 (+0,32). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3600 *m*, 2940 *s*, 1667 *s*, 1607 *m*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 9,59 *d*, *J* = 8 (CHO). – MS. (410 (*M*<sup>+</sup>)). 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. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3604 *m*, 2922 *s*, 1800 *w*, 1604 *m*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 5,09 *d*, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 10 (H<sub>b</sub>–C(11')); 5,26 *d*, <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17 (H<sub>a</sub>–C(11')). – MS. 382 (*M*<sup>+</sup>)] und der um eine Vinylgruppe verkürzte Aldehyd **6** (*5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-12'-apo-β-carotinaldehyd*)<sup>6)</sup> [Smp. 170°. – UV./VIS. (Äthanol): 423 (74300). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3603 *m*, 2980 *s*, 1665 *s*, 1613 *s*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 9,45 *s* (CHO). – MS. 384 (*M*<sup>+</sup>)] isoliert werden konnten. Letztere Verbindung dürfte durch Acetylenabspaltung aus **4** und Re-carboxylierung im Rh-Komplex entstanden sein. *Decarboxyazafrin* (**5**) liess sich mit HCl/CHCl<sub>3</sub> nur in sehr schlechter Ausbeute in das furanoide Epoxid **7** umlagern.

Mit TiCl<sub>4</sub> 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. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2930 *s*, 1708 *s*, 1652 *w*, 1619 *s*, 1000 *m*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 5,16 (Zentrum der *AB*-Systeme mit Triplettcharakter (H–C(7)/H–C(8)). – MS. 422 (*M*<sup>+</sup>)], welches im NiO<sub>2</sub>-Abbau [12] zu (–)-(5*R*)-*Dihydroactinidiolid* (**14**) [Smp. 41°. – MS. 180 (*M*<sup>+</sup>). – CD. (Äthanol): 215 (–14,43). – GC.<sup>7)</sup>: RT = 16<sup>1</sup>/<sub>2</sub> 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. (CCl<sub>4</sub>): 2955 *s*, 1720 *s*, 1620 *s*, 1268 *s*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 5,89 *d*, *J* = 16 (H–C(7)). – MS. 422 (*M*<sup>+</sup>)] gefasst werden. Dieses lagert mit HCl/CHCl<sub>3</sub> unter sehr milden Bedingungen quantitativ in das furanoide Epoxid **13** um, welches mit NiO<sub>2</sub> in fast quantitativer Ausbeute (+)-(5*S*)-*Dihydroactinidiolid* (**15**) [Smp. 40°. – GC.<sup>7)</sup>: RZ = 16<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Min./162°. – CD. (Äthanol) 214 (+14,31)] lieferte.

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

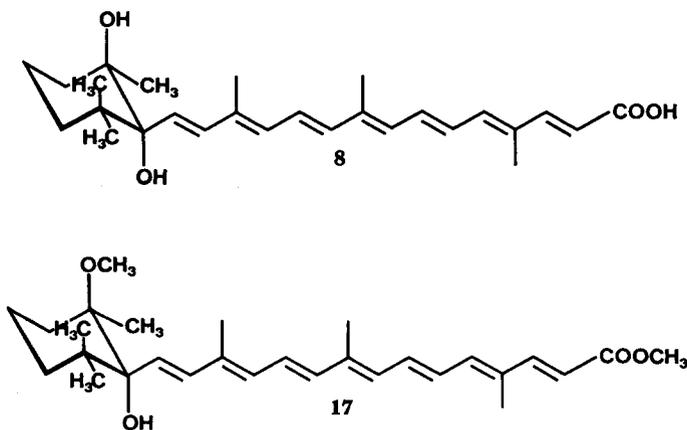
- Die Epoxidbildung mittels des Sulfurans **16** verlangt *trans*-Stellung der OH-Gruppen (vgl. [13]). Damit kommen für Azafrin nur noch Strukturen **8** (5*R*:6*R*) oder **10** (5*S*:6*S*) in Frage;
- Aus den gefundenen Produkten **9**, **13**, **15** bzw. **12** und **14** ergibt sich, dass die verwendeten Reagentien komplementär und selektiv reagieren;
- Hätte Azafrin Struktur **10** und würde TiCl<sub>4</sub> 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;

<sup>6)</sup> Von *Karrer et al.* [10] durch vorsichtigen KMnO<sub>4</sub>-Abbau aus Azafrin erhalten.

<sup>7)</sup> GC. an Glaskapillare HB 5100 + KOH 0,4 mm × 30 mm, H<sub>2</sub>, 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 TiCl<sub>4</sub> an C(5)–OH angreift;
- Mit denselben Überlegungen an Struktur **8** für Azafrin folgt hingegen Angriff von TiCl<sub>4</sub> 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 TiCl<sub>4</sub> 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. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3610 *m*, 2950 *s*, 1705 *s*, 1620 *s*, 1083 *m*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 3,14 *s* (–OCH<sub>3</sub>); 3,74 *s* (–COOCH<sub>3</sub>). – MS. 454 (*M*<sup>+</sup>)], dem nach <sup>13</sup>C-NMR.-Analyse<sup>8)</sup> 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.

<sup>8)</sup> 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 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androsten  
als Modell für den Ring A des Quassinsvon Hans Jörg Koch, Hans Pfenninger<sup>1)</sup> und Walter Graf

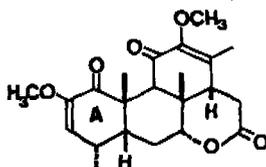
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(12. VI. 75)

*Summary.* Starting from 3-oxo-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^1$ -5 $\alpha$ -androstene (**2b**) the preparation of 1-oxo-2-methoxy-4 $\alpha$ -methyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -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 monomethylation 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

<sup>1)</sup> Diplomarbeit ETHZ, 1974.