

- [9] *R. Brandt & C. Djerassi*, *Helv.* **51**, 1750 (1968); *J. R. Dias & C. Djerassi*, *Organic Mass Spectrometry* **6**, 385 (1972); *R. E. Wolff, M. Greff & J. A. McCloskey*, *Advanc. Mass Spectrometry* **4**, 193 (1968); *M. Greff, R. E. Wolff, G. H. Draffan & J. A. McCloskey*, *Organic Mass Spectrometry* **3**, 399 (1970); *J. Kossanyi & J. K. Mogto*, *ibid.* **3**, 721 (1970); – *K. Biemann, J. Seibl & F. Gapp*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 3795 (1961); *T. Shiba, I. Kubota & T. Kaneko*, *Tetrahedron* **26**, 4307 (1970); *S. John, D. Gröger & M. Hesse*, *Helv.* **54**, 826 (1971); *E. Wolff & A. Caspar*, *Tetrahedron Letters* **1970**, 1807; – *R. T. Gray, J. Diehman, G. L. Larson, W. K. Musker & C. Djerassi*, *Organic Mass Spectrometry* **3**, 973 (1970); *E. White & J. A. McCloskey*, *J. org. Chemistry* **35**, 4241 (1970); *S. Meyerson & L. C. Leitch*, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 2244 (1971); *R. J. Liedtke, A. F. Gervard, J. Diehman & C. Djerassi*, *J. org. Chemistry* **37**, 776 (1972); *G. Remberg & G. Spiteller*, *Chem. Ber.* **103**, 3640 (1970).
- [10] *F. Pulver*†, geplante Diplomarbeit, Universität Zürich.

## 6. Steroide und Sexualhormone

246. Mitteilung [1]

### Die Partialsynthese von Batrachotoxinin A

von **R. Imhof**, **Frl. E. Gössinger**, **Walter Graf**, **Frau L. Berner-Fenz**, **H. Berner**,  
**Frl. R. Schaufelberger** und **Heinrich Wehrli**

Laboratorium für Organische Chemie  
der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

(7. X. 72)

*Summary:* In addition to the preliminary communication [1] a detailed description of the first partial synthesis of steroidal alkaloid batrachotoxinin A (1) is presented.

Zwischen 1963 und 1969 berichteten *Witkop et al.* über die Isolierung der drei Steroidalkaloide Batrachotoxinin A (1), Batrachotoxin (2) und Homobatrachotoxin (3) aus der Haut des kolumbianischen Pfeilgiftfrosches *Phylllobates aurotaenia* [2] [3] [4] [5] sowie über die röntgenographische Strukturaufklärung des Grundkörpers 1 [4] [6] und dessen Überführung in die Pyrrolester 2 und 3 [5]. Die ungewöhnliche, ausserordentlich komplexe Struktur von Batrachotoxinin A (1) sowie die hohe Toxizität<sup>1)</sup> bei gleichzeitig bemerkenswerten pharmakologischen Eigenschaften<sup>2)</sup> veranlassten uns 1969 zur Aufnahme von Studien zur partialsynthetischen Erschliessung des aus natürlichen Quellen nur sehr schwer zugänglichen Grundkörpers Batrachotoxinin A (1).

Im Rahmen dieses Arbeitsprogrammes berichteten wir seither über die Darstellung der Modellverbindungen 10 [8] [9], 16 [10], 26 [11], 35 [12] [13] [14] und 46 [14], über die Bereitung des für die Synthese von 1 benötigten Ausgangsmaterials 58 [15] sowie in Form einer vorläufigen Mitteilung [1] über die erstmalige Partialsynthese von Batrachotoxinin A (1).

In der vorliegenden abschliessenden Arbeit sollen eingangs die bereits erwähnten Modellstudien, welche die Grundlagen zur Erarbeitung des Konzepts der Partial-

1) z.B.: 2 DL<sub>50</sub> = 2  $\gamma$ /kg Maus [5].

2) Zur Beeinflussung des Natrium-Kaliumionen-Gleichgewichts an Zellmembranen von Nervenzellen durch 2 vgl. z.B. *Albuquerque et al.* [7].

synthese des Naturstoffes geliefert haben, in ihrer Gesamtheit kurz zusammengefasst werden. Im Anschluss daran soll der aus diesen Arbeiten entwickelte synthetische Zugang zum Steroidalkaloid Batrachotoxinin A (**1**) ausführlich beschrieben werden.

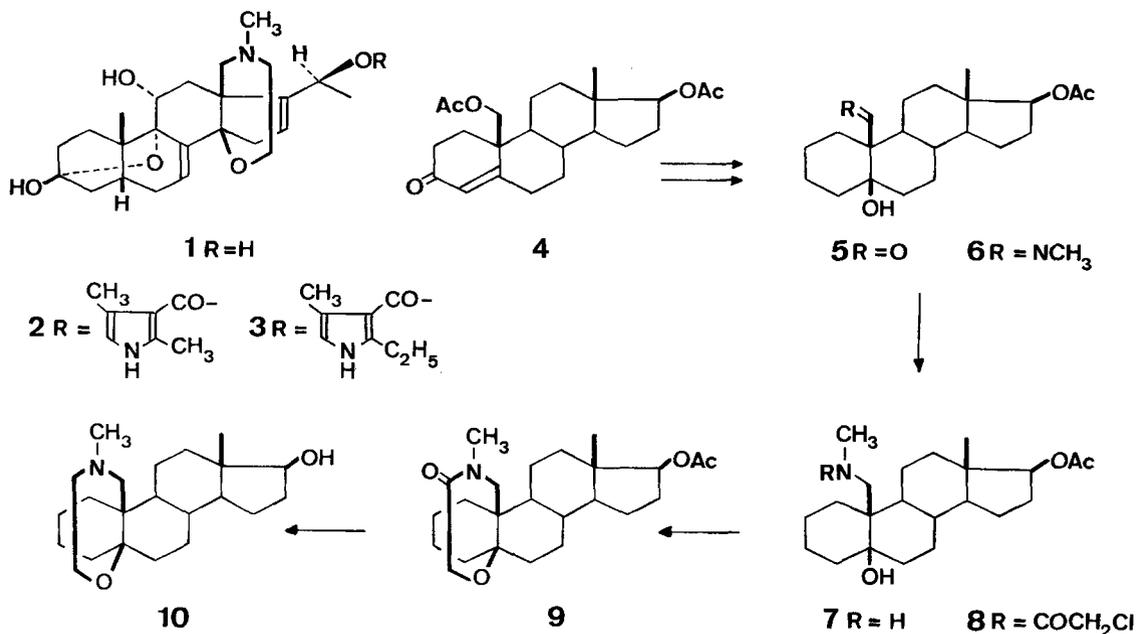
**A. Zusammenfassung der Modellversuche.** – Aufgrund einer eingehenden Analyse der komplexen strukturellen, wie auch sterischen Gegebenheiten, schien es uns, wie bereits angetönt, von Anfang an sinnvoll, das Problem einer Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**1**) in einzelne Teilprobleme zu zerlegen und deren Lösung vorerst anhand von ständig zu verfeinernden Modellen zu erarbeiten. Ein derartiges Vorgehen bedingte nach unseren Auffassungen primär einen präparativ ergiebigen synthetischen Zugang zu dem Typus von Propellansystem, wie er im Batrachotoxinin A (**1**) durch die Ringe C und D sowie die  $14\beta\text{O}, 18\text{N}$ -[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Brücke dargestellt wird. Dann sollte, gemäss unserem Konzept, eine Methode zur Bereitung der  $3\beta, 11\alpha$ -Dihydroxy- $3\alpha, 9\alpha$ -oxido-Teilstruktur gefunden werden, wobei gleichzeitig Modellverbindungen vom Tetrahydrobatrachotoxinin-Typus (vgl. **26**) erschlossen werden sollten. In einer anschliessenden Phase sollte dann das Problem der 16,17-Doppelbindung gelöst werden. Damit verbunden wäre die Partialsynthese eines oder evtl. beider der an C-20 epimeren 7,8-Dihydrobatrachotoxine (vgl. **35** bzw. **46**). Ziel einer abschliessenden Modellreihe wäre dann, je nach den Ergebnissen der Studien zur Einführung der 16,17-Doppelbindung, die Erarbeitung eines stereoselektiven Zugangs zum entsprechenden Dihydroderivat mit der angestrebten (20S)-Konfiguration (vgl. **46**). Erst im Anschluss an diese Modellversuche sollte dann die Planung und Ausführung der eigentlichen Partialsynthese von Batrachotoxinin A erfolgen, über die im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit eingehend berichtet wird.

Aus Gründen der leichteren Zugänglichkeit der benötigten Ausgangsmaterialien bestand das Ziel der ersten Vorversuche (Aufbau des Propellansystems) in der partialsynthetischen Erschliessung der Verbindung **10**, welche im Bereiche der Ringe A und B eine zu **1–3** analoge Überbrückung von C-5 nach C-19 aufweist [8] [9]. Dazu wurde das 19-Acetoxy-androsteroid **4** [16] in einer fünfstufigen Reaktionsfolge in das  $5\beta$ -Hydroxy-19-oxo-Steroid **5** umgewandelt (Schema 1), das sich über die Iminoverbindung **6** in das Amin **7** überführen liess. Die anschliessende Acylierung von **7** mit Chloracetylchlorid lieferte das N-Chloracetat **8**, das sich durch Behandlung mit NaH in Benzol/Tetrahydrofuran in sehr hoher Ausbeute zum Lactam **9** cyclisieren liess. Eine  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von **9** führte dann schliesslich zu der im gewünschten Sinne überbrückten Verbindung **10** [8]<sup>3)</sup>.

Als nächstes stellten wir uns die Aufgabe des erstmaligen Aufbaus eines einfachen  $14\beta\text{O}, 18\text{N}$ -[Ep(oxyäthano-N-methylimino)]-pregnans (vgl. **16** [10]; Schema 2). Dabei sollte einerseits die von uns im Verlaufe der vorangehend diskutierten Verbindungsreihe entwickelte, zu 5,19-überbrückten Verbindungen vom Typus **10** führende, Reaktionsfolge auf ihre allgemeine Anwendbarkeit geprüft werden. Andererseits musste dabei erstmals ein Zugang zu den zur Verbindung **5** korrespondierenden 14-Hydroxy-18-oxo-Steroiden (vgl. **15**) gefunden werden. Dazu wurde das 20-Hydroxy-pregnan **11** [17] nach bekannten Vorschriften durch  $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{J}_2$ -Oxydation [18] und entsprechende Nachbehandlung des primären Oxydationsproduktes

<sup>3)</sup> Für die vorgängig zu dieser Reaktionssequenz durchgeführten Versuche, die nicht zur Ausbildung von Verbindungen vom Typus **10** geführt haben, vgl. [9].

Schema 1



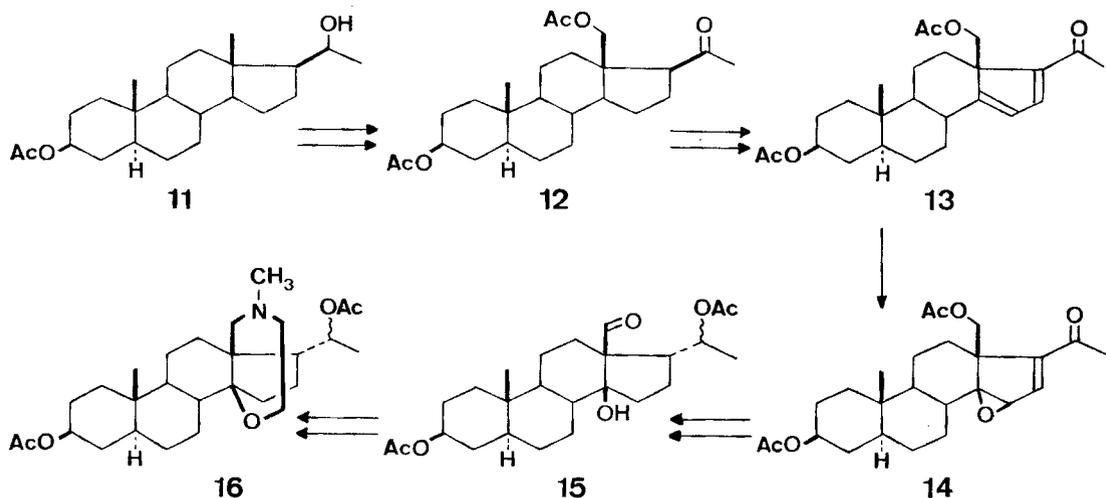
[18] [19] in die 3,18-Diacetoxy-20-oxo-Verbindung **12** umgewandelt. Die anschließende Einführung der  $\beta$ -ständigen Hydroxylgruppe an C-14 erfolgte nach einem von *Ruzicka et al.* [20] an 18-unsubstituierten 20-Oxo-pregnanen entwickelten Verfahren: Durch Bromierung von **12**, gefolgt von einer HBr-Elimination und einmaliger Wiederholung dieser Reaktionsfolge, gelangte man zum Dienon **13**, das sich mit *p*-Nitroperbenzoesäure zum  $14\beta,15\beta$ -Epoxid **14** oxydieren liess. Eine katalytische Epoxidöffnung ( $H_2$  in Gegenwart von Pd/BaSO<sub>4</sub>) unter gleichzeitiger Absättigung der Doppelbindung sowie eine Folge von Reduktions-, Acetylierungs-, Verseifungs- und Oxydationsschritten lieferten dann die 18-Aldehydoverbindung **15** mit unbekannter Konfiguration an C-20. Die Einführung des 18-Methylaminosubstituenten<sup>4)</sup> sowie der fehlenden zwei Brückenkohlenstoffatome, der Ringschluss wie auch die abschliessende Reduktion zum 14,18-überbrückten Pregnan **16** [10] konnten ohne irgendwelche Modifikationen nach dem im Zusammenhang mit der vorangehenden Reihe (vgl.  $5 \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8 \rightarrow 9 \rightarrow 10$ ) entwickelten Konzept erfolgen.

Die anschliessende dritte Modellstudie (Schema 3) hatte eine Methode zum partial-synthetischen Aufbau der bisher nur in Batrachotoxinin A (**1**) und seinen Derivaten existierenden  $3\beta,11\alpha$ -Dihydroxy- $3\alpha,9\alpha$ -oxido-Teilstruktur<sup>5)</sup> und damit auch einen

<sup>4)</sup> Auf die an sich attraktive direkte Einführung einer Stickstofffunktion in die Methylgruppe 18 mittels Nitritphotolyse [21] wurde verzichtet, da die aus dieser Reaktion nach weiteren Umsetzungen resultierenden freien und geschützten 18-Aminosubstituenten in unerwünschtem Sinne an den später durchzuführenden Reaktionen zur Funktionalisierung von C-14 teilnahmen [22] [23].

<sup>5)</sup> Dagegen sind  $3\beta$ -Hydroxy- $3\alpha,9\alpha$ -oxido-11-oxo- bzw.  $3\beta,11\beta$ -Dihydroxy- $3\alpha,9\alpha$ -oxido-Steroide (letztere durch Metallhydridreduktionen der an C-3 geschützten entsprechenden 11-Ketone) bereits früher von *Fieser et al.* [24] [25] beschrieben worden.

Schema 2



Zugang zum 3-O-Methyl-17 $\alpha$ ,20 $\xi$ -tetrahydrobatrachotoxinin A (26) zu erbringen [11]. Dabei sollten bezüglich Wahl des Ausgangsmaterials und Konzeption der Reaktionsfolge nach Möglichkeit gleichzeitig die notwendigen Voraussetzungen zur Lösung der im Hinblick auf die Synthese von **1** verbleibenden Teilprobleme (Doppelbindungen in den Stellungen 7,8 und 16,17; S-Konfiguration an C-20) geschaffen werden. Alle diese Anforderungen wurden von dem aus der Literatur bekannten 18,20-Lacton **17** [18] in hohem Masse erfüllt, das von uns in der Folge als Ausgangsmaterial zur Bereitung der Tetrahydro- bzw. Dihydromodellsubstrate (**26** bzw. **35** und **46**), wie auch zur Darstellung von Batrachotoxinin A (**1**) als Ausgangsmaterial eingesetzt werden konnte<sup>6)</sup>.

Primär im Hinblick auf die Synthese der Tetrahydroverbindung **26** [11] (Schema 3) wurde das Lacton **17** [18] durch eine LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion, gefolgt von einer säurekatalysierten Ketalspaltung und einer selektiven katalytischen Absättigung der weniger gehinderten, in 4,5-Stellung gewanderten Doppelbindung in das 18,20-Diol **18** umgewandelt. Entgegen einer in der Literatur vertretenen Ansicht [27], konnten die zwei Hydroxylgruppen von **18** mittels partieller Acetylierung ( $\rightarrow$  **19**) unterschieden werden. Das dabei anfallende 18-Acetat **19** liess sich mit CrO<sub>3</sub> zum 20-Oxoderivat **20** oxydieren, das sich mit Osmiumtetroxid in einer langsamen, jedoch mit hoher Ausbeute ablaufenden Reaktion zum entsprechenden 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Diol<sup>7)</sup> hydroxylieren liess, das praktisch quantitativ in Form des Hemiacetals **21** vorliegt. **21** wurde dann durch HCl/Methanol-Behandlung ( $\rightarrow$  **22**) und Acetylierung in die gesättigte 20-Ketoverbindung **23** überführt, die durch zweimalige Wiederholung von Bromierung und HBr-Abspaltung, gefolgt von einer Epoxidierung<sup>8)</sup> in das Epoxid **24** umgewandelt wurde.

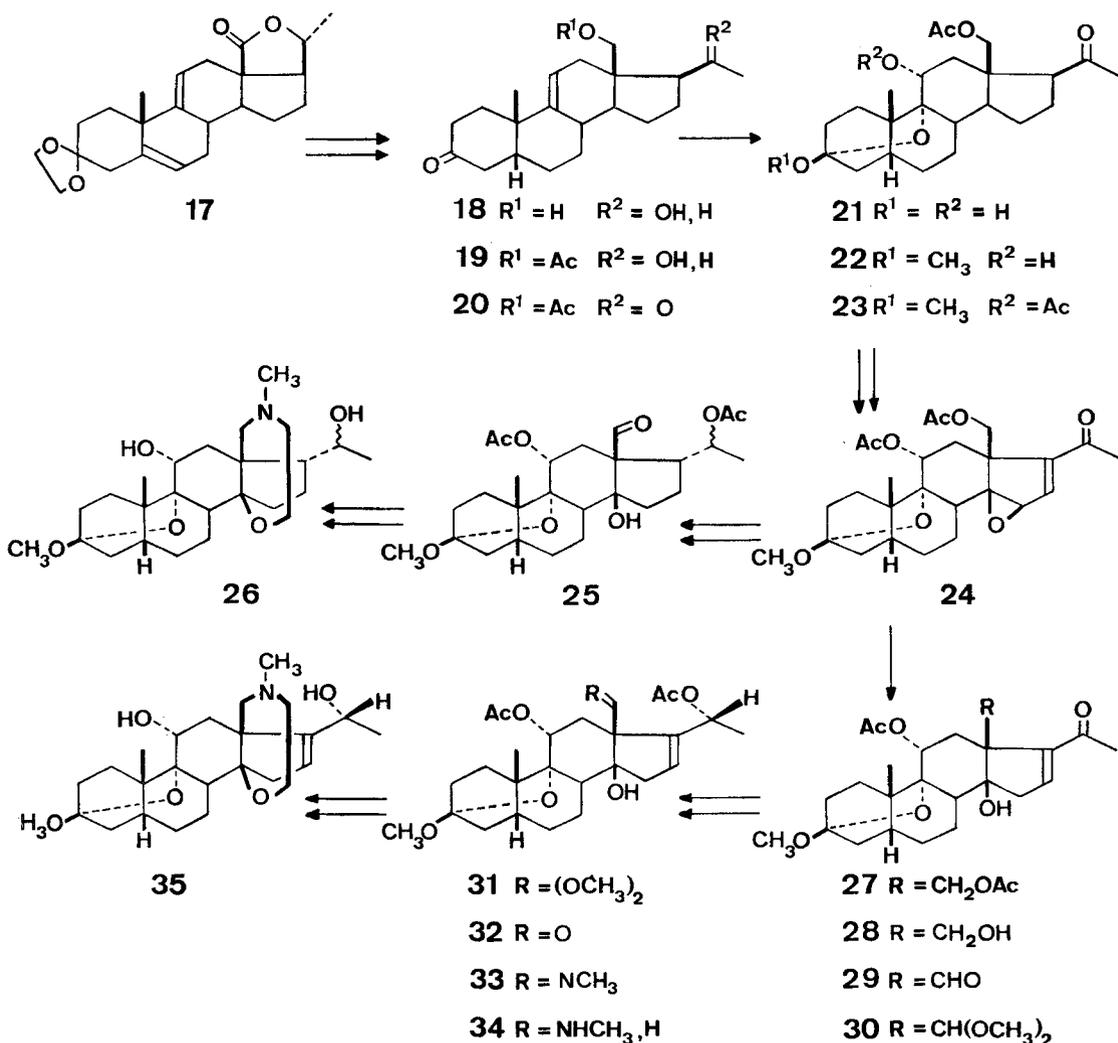
<sup>6)</sup> Für die äusserst grosszügige Überlassung von ca. 2 kg des Lactons **17**, das aus 11 $\alpha$ -Acetoxypregesteron in einem zehnstufigen Verfahren [18] [26] bereitet werden kann, danken wir Herrn Dr. G. Anner, CIBA-GEIGY AG, Basel, bestens.

<sup>7)</sup> Die Spaltung des dabei primär resultierenden Osmiumesters wurde mit H<sub>2</sub>S durchgeführt.

<sup>8)</sup> Vgl. dazu die bereits früher besprochene, völlig analoge Reaktionsfolge **12**  $\rightarrow$  **13**  $\rightarrow$  **14** [10].

Auch die anschliessenden mehrstufigen Umsetzungen von **24** zu **25** und der Aufbau der Heterobrücke zum Tetrahydroderivat **26** [11] erfolgten in strenger Analogie zu den im Verlauf der beiden ersten Modellreihen entwickelten, allgemein anwendbaren Reaktionsfolgen (vgl. dazu die Schemen 1 und 2 sowie [8] [10]) und sollen in der vorliegenden Zusammenfassung nicht weiter diskutiert werden.

Schema 3



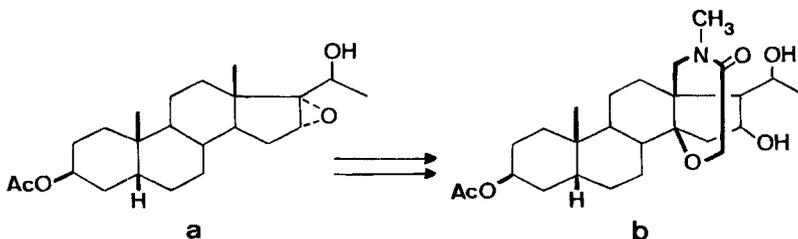
In Fortsetzung der bisherigen Arbeiten hatte nun logischerweise eine Ausweitung des Syntheseprogramms in Richtung der 16,17-Doppelbindung zu erfolgen [12] [13], wobei die Frage nach der Konfiguration der Hydroxylgruppe an C-20 anfänglich bewusst vernachlässigt wurde. Als ideales Ausgangsmaterial zur Lösung des angedeuteten

ten Problems, d. h. zur partialsynthetischen Darstellung eines 3-O-Methyl-20 $\xi$ -7,8-dihydrobatrachotoxininderivates (vgl. z. B. **35**) bot sich uns das 14,15-Oxido-Steroid **24** [11] an, das die besagte Doppelbindung bereits enthält<sup>9)</sup>10). Als Grundvoraussetzung zur Realisierung dieses Projektes musste dabei primär eine Methode zur reduktiven Öffnung des Epoxidringes von **24** zu einem 14 $\beta$ -Alkohol unter gleichzeitiger Erhaltung der 16,17-Doppelbindung gefunden werden. In der Folge liess sich eine derartige Reduktion verwirklichen durch Pd-katalysierte Wasserstoffübertragung von Cyclohexen auf **24**. Dabei isolierten wir in hoher Ausbeute den tertiären Alkohol **27** [12], der selektiv zum 14,18-Diol **28** hydrolysiert wurde (Schema 3). Die nachfolgende Oxydation führte zur Aldehydoverbindung **29**, die sich in das Dimethylacetal **30** umwandeln liess. **30** wurde sodann mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert und durch Nachacetylierung in das (20*R*)-Acetat **31**<sup>11)</sup> [13] umgewandelt, das sich zum 18-Oxo-pregnen **32** hydrolysieren liess. Die nicht besonders stabile Verbindung **32** wurde unter, gegenüber den früheren Reihen, leicht modifizierten milderer Reaktionsbedingungen über das Iminoderivat **33** in das Amin **34** umgewandelt. **34** lieferte darauf, nach Chloracetylierung, basenkatalysierter Cyclisierung und LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion, das 3-O-Methyl-20-epi-7,8-dihydrobatrachotoxinin A (**35**) [13], d. h. eine Verbindung mit der im Hinblick auf die geplante Darstellung von Batrachotoxinin A (**1**) unerwünschten (20*R*)-Konfiguration<sup>12)</sup>.

Die teilweise unbefriedigenden Ausbeuten der soeben diskutierten Synthese (z. B. **28**  $\rightarrow$  **29**, **30**  $\rightarrow$  **31** und **31**  $\rightarrow$  **32** nur je ca. 40–50%) und insbesondere die Tatsache, dass dabei selektiv das (20*R*)-Dihydroderivat gebildet wird, erforderten eine nochmalige Überarbeitung der fraglichen Reaktionsfolge. Dabei musste primär ein leistungsfähiger Zugang zu der zu **35** bezüglich C-20 epimeren Dihydroverbindung **45** erar-

<sup>9)</sup> Auf die wenig attraktive Variante einer nachträglichen Wiedereinführung der Doppelbindung in ein Derivat der Tetrahydroreihe wurde *a priori* verzichtet.

<sup>10)</sup> Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der 20-Hydroxy- $\Delta^{16}$ -Teilstruktur von **1** könnte sich aus einer Arbeit von Fürst, Wiechert *et al.* [28] ergeben, die ausgehend vom 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Oxido-20-hydroxy-pregnan **a** in einer mehrstufigen Reaktionsfolge das 16,20-Dihydroxylactam **b** synthetisierten. Gemäss den Autoren soll eine geeignete Differenzierung zwischen den beiden freien Hydroxylgruppen von **b**, später einen Zugang zur entsprechenden 20-Hydroxy- $\Delta^{16}$ -Verbindung eröffnen.



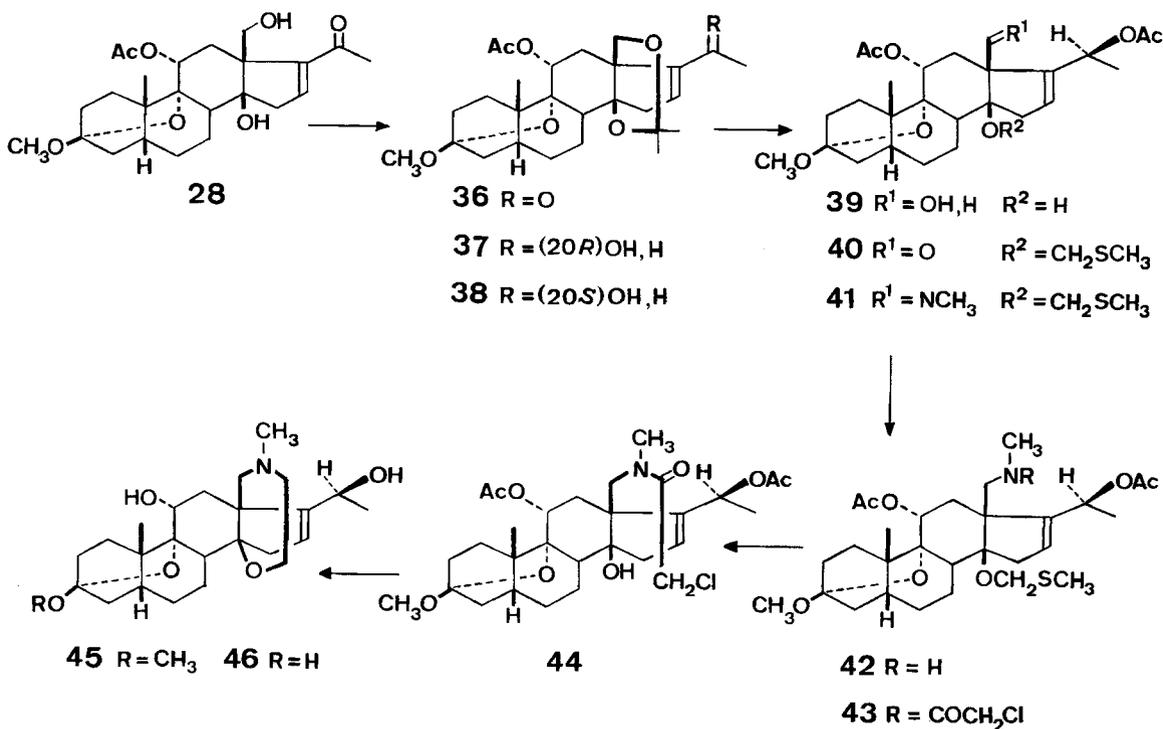
<sup>11)</sup> Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Resultate der Röntgenstrukturanalyse des Endproduktes dieser Reihe (vgl. **35**) vorweggenommen und bei der Festlegung der Konfiguration der Zwischenprodukte an C-20 in der Nomenklatur berücksichtigt.

<sup>12)</sup> Die (20*R*)-Konfiguration von **35** ergab sich eindeutig aus einer von Karle & Karle durchgeführten dreidimensionalen Röntgenanalyse. Vgl. dazu [14].

beitet werden. Daneben sollte nach Möglichkeit auch die Zugänglichkeit zur 20-Epi-  
verbindung **35** experimentell verbessert werden.

Zu diesem Zwecke wurde auf das 14,18-Diol **28** [12] zurückgegriffen, das sich durch Behandlung mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart von Säure quantitativ in das Acetonid **36** [14] umwandeln liess (Schema 4). Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bei Reduktion von **36** mit  $\text{Li}[\text{Al}(t\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{O})_3\text{H}]$  in Dioxan bei  $80^\circ$  ein (3:1)-Gemisch des (20*R*)-Alkohols **37**<sup>11)</sup> mit der an C-20 epimeren (20*S*)-Verbindung **38**<sup>11)</sup> entstanden war. Aus den anschliessenden Variationen des Hydrides, der Reaktionstemperatur und des Lösungsmittels resultierte schliesslich, bei Reduktion von **36** mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol bei  $-30^\circ$ , eine ungefähre Umkehrung des Mengenverhältnisses der beiden Produkte (**37**:**38** wie ca. 1:3). Auch gelang es, eine Methode zur quantitativen Rückführung des sterisch unerwünschten Reduktionsproduktes **37** in **36** zu finden [14]. Damit waren die notwendigen Voraussetzungen zur Synthese des zu **35** epimeren 7,8-Dihydroderivates **45** geschaffen. Eine Acetylierung von **38**, gefolgt von einer säurekatalysierten Acetonidspaltung, lieferte das 14,18-Diol **39**, das sich mit Dimethylsulfoxid in Acetanhydrid unter gleichzeitiger Umwandlung der 14-Hydroxygruppe in einen O-Methyl-thiomethylsubstituenten in hoher Ausbeute zur Oxoverbindung **40** oxydieren liess. Der Aldehyd **40** wurde darauf durch Methylaminbehandlung ( $\rightarrow$  **41**),  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion ( $\rightarrow$  **42**) und N-Chloracetylierung in das

Schema 4



14-O-Methyl-thiomethyl-chloracetat **43** umgewandelt, wobei die 14-O-Methyl-thiomethylgruppierung zur Maskierung des relativ labilen D-Ring-Systems diente<sup>13)</sup>. Eine HCl/Methanol-Behandlung von **43** führte anschliessend zum N-Chloracetylderivat **44**, das, wie aus früheren Modellreihen bekannt, mittels basenkatalytischer Cyclisierung und LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion in die zu **35** epimere Dihydroverbindung **45** umgewandelt wurde. Eine saure Hydrolyse von **45** lieferte schliesslich, unter Erhaltung der an sich säurelabilen Allylalkoholgruppierung, das freie 7,8-Dihydrobatrachotoxinin A (**46**).

Mit der Darstellung von **46** waren sämtliche, von uns angestrebten modellmässigen Voraussetzungen zur Planung einer Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**1**) erfüllt. Es verblieb lediglich das Problem der Einführung der 7,8-Doppelbindung, das im Verlaufe der eigentlichen Synthese gelöst werden musste.

**B. Partialsynthese von Batrachotoxinin A (1).** – Im vorangehenden Kapitel wurden die von uns modellmässig erarbeiteten Zugänge zu den einzelnen Strukturelementen von Batrachotoxinin A (**1**) zusammengefasst. Wie bereits dort abschliessend angedeutet, ist es uns gelungen, partialsynthetische Zugänge zum 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Dihydroxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-System, wie auch zur komplexen Teilstruktur im Bereiche des D-Ringes (14,18-Brücke; 16,17-Doppelbindung sowie (20S)-Hydroxygruppe) von **1** zu erschliessen und diese beiden Verfahren sinngemäss zu kombinieren. Damit reduzierte sich das Problem der Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**1**), wie ebenfalls bereits erwähnt, auf die Einführung der 7,8-Doppelbindung, die, um eine optimale Verwertung der im Verlaufe der Modellstudien erarbeiteten synthetischen Teilergebnisse zu gestatten, nicht in einem frühen Stadium der geplanten Synthese zu erfolgen hatte. Eine eingehende Analyse des angedeuteten Problems liess es als vorteilhaft erscheinen, den Einbau der 7,8-Doppelbindung erst im Anschluss an den Aufbau der 3,9-Oxidostruktur sowie der 14,18-Heterobrücke vorzunehmen. Bei andersartigem Vorgehen würde die in einer frühen Phase der Synthese eingeführte 7,8-Doppelbindung z.B. die Hydroxylierung der 9,11-Doppelbindung konkurrenzieren. Weiterhin dürfte die Anwesenheit dieser Doppelbindung bei den N-Bromsuccinimidreaktionen im D-Ring Anlass zu unerwünschten Bromierungen, z. B. an C-6, geben. Ebenso könnte unter Umständen in einem hypothetischen  $\Delta^{7,14,16}$ -20-Keton die selektive Einführung der 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -Oxidofunktion nicht mehr gewährleistet sein. Derartige Überlegungen veranlassten uns, wie bereits mehrfach angedeutet, die Ausbildung der 7,8-Doppelbindung erst im Anschluss an den Aufbau der 14,18-Brücke, aus Gründen der leichteren Handhabbarkeit der entsprechenden Verbindungsklasse, jedoch vor der Reduktion der Lactamfunktion vorzunehmen. Ein derartiger Plan der Synthese setzte jedoch das Vorhandensein einer geeigneten Abgangsgruppe an C-7 (z. B. einer freien oder veresterten 7 $\alpha$ -Hydroxyfunktion) voraus, deren Eliminierung die Einführung der 7,8-Doppelbindung ermöglichen sollte. Dieses Vorgehen hatte einerseits den Vorteil, dass die im Verlaufe der Modellstudien erarbeiteten Reaktionsfolgen ohne Modifikationen übernommen werden konnten, weil durch den zusätzlichen 7 $\alpha$ -Substi-

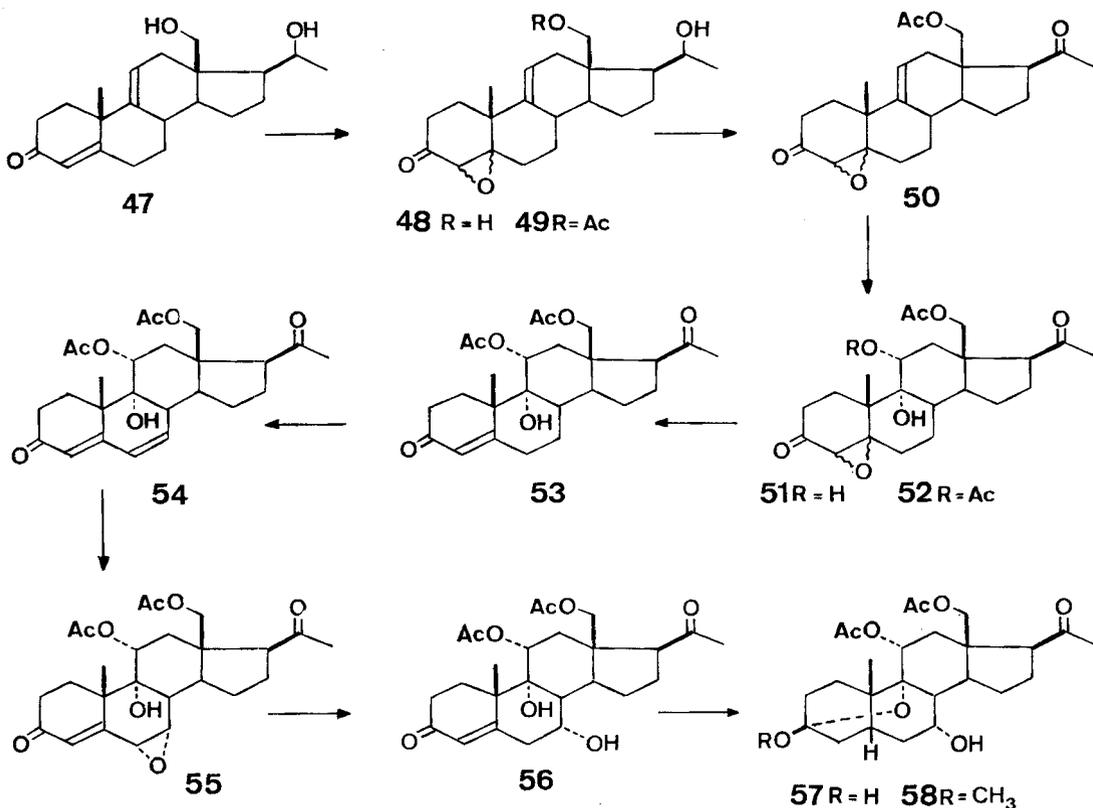
<sup>13)</sup> Durch die neuartige vorübergehende Blockierung der 14-Hydroxygruppe in Form des O-Methyl-thiomethylderivates konnte gegenüber früheren Reihen, bei denen mit freier 14-Hydroxygruppe gearbeitet worden ist, eine wesentliche Ausbeutesteigerung erreicht werden.

tuenten keiner der essentiellen Funktionalisierungsschritte beeinflusst wird. Andererseits barg ein derartiges Vorgehen das Risiko in sich, dass die für einen erfolgreichen Abschluss des ganzen Unternehmens ausschlaggebende Eliminierung des Substituenten an C-7 erst in einer extrem späten Phase der über dreissigstufigen Synthese erfolgen konnte, wobei die regiospezifische Ausbildung einer 7,8-Doppelbindung nicht unbedingt gewährleistet war. Wohl ist z. B. aus Arbeiten von Reichstein [29] bekannt, dass eine Wasserabspaltung mit  $\text{POCl}_3$  unter Eliminierung einer  $7\alpha$ -Hydroxylfunktion in einer Cholsäure zum  $\Delta^7$ -Derivat führt. Dieser Befund besagte jedoch nicht, dass die Wasserabspaltung in einem zusätzlich zwischen C-3 und C-9 sowie zwischen C-14 und C-18 zweifach überbrückten Zwischenprodukt der Batrachotoxininsynthese (vgl. 77) in gleichem Sinne regiospezifisch verlaufen würde. Im Hinblick auf die bei einem derartigen Vorgehen optimale Verwertung der im vorangehenden Kapitel zusammengefassten Modellresultate, schien uns das Eingehen dieses Risikos als vertretbar, um so mehr, als die Erarbeitung einer völlig neuartigen Funktionalisierungsfolge weit grössere Risiken beinhaltet hätte. Grundvoraussetzung für unsere Partialsynthese von Batrachotoxinin A (1) war somit die Erschliessung eines für die weiteren Umsetzungen geeigneten, an C-7 substituierten, Zwischenproduktes. Da es uns als vorteilhaft erschien, für die Batrachotoxininsynthese dasselbe, relativ leicht zugängliche Ausgangsmaterial wie für die Modellstudien zu verwenden<sup>6)</sup>, bestand die erste Aufgabe somit in der Überführung des 18,20-Lactons 17 [18] in 3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-7 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy-20-oxo-5 $\beta$ -pregnan (58). Auch darüber wurde von uns bereits in einer früheren Arbeit berichtet [15]:

In einer ersten Reaktionsfolge wurde 17 [18]<sup>6)</sup>, damals durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reaktion, gefolgt von einer sauren Ketalspaltung, in das Ketodiol 47 umgewandelt. Vorgängig zur Einführung der 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -Glycolgruppierung musste die gegenüber  $\text{OsO}_4$  reaktivere 4,5-Doppelbindung von 47 vorübergehend geschützt werden, was durch alkalische  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Oxydation zum binären Gemisch der epimeren Ketoepoxide (vgl. 48; Schema 5) erreicht wurde. Dieses Gemisch konnte in seine Komponenten aufgetrennt und diese dann separat weiterverarbeitet werden. Als präparativ vorteilhafter und weniger aufwendig erwies sich jedoch die Weiterverarbeitung des rohen Epimerengemisches. Einmal mehr konnte anschliessend zwischen den beiden Hydroxylgruppen an C-18 bzw. C-20 durch eine partielle Acetylierung ( $\rightarrow$  49) im gewünschten Sinne differenziert werden. Eine  $\text{CrO}_3$ -Oxydation ( $\rightarrow$  50), eine  $\text{OsO}_4$ -Behandlung ( $\rightarrow$  51) und eine Acetylierung ergaben darauf das binäre Gemisch der stereoisomeren 4,5-Oxidverbindungen (vgl. 52), das durch reduktive Behandlung mit Zn oder NaJ in Eisessig, unter Verlust der Oxidofunktion, in das einheitliche  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Keton 53 umgewandelt werden konnte. Zum Zwecke der Einführung einer  $7\alpha$ -Hydroxylfunktion wurde 53 darauf mit Dichlor-dicyan-*p*-benzochinon in HCl-haltigem Dioxan zum linear konjugierten Dienon 54 dehydriert und dieses selektiv mit *p*-Nitroperbenzoesäure zum 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Oxidoderivat 55 oxydiert. Die reduktive Öffnung des Epoxidringes von 55 zum 7 $\alpha$ -Hydroxyderivat 56 erfolgte, wie ursprünglich beschrieben, mittels katalytischer Wasserstoffübertragung in einem Cyclohexen/Dioxan-Gemisch in Gegenwart von Pd/ $\text{BaSO}_4$  [15]. Da dabei jedoch stets auch unerwünschte hydrogenolytische Nebenreaktionen beobachtet wurden und die Ausbeute der fraglichen Wasserstoffübertragungsreaktion überdies sehr stark vom Reinheitsgrad des eingesetzten Edukts sowie auch des Dioxans und Cyclohexens abhängig war, wurde diese Reaktion

später ersetzt durch eine reduktive Epoxidöffnung mit Cr(II)-Acetat<sup>14)</sup>. Die dabei resultierende 7 $\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^4$ -Verbindung **56** wurde anschliessend durch katalytische Hydrierung ( $\rightarrow$  **57**) und HCl/Methanol-Behandlung in die gewünschte 3-Methoxyverbindung **58** [15] überführt.

Schema 5



Über die Umwandlung des 7 $\alpha$ -Alkohols **58** [15] in Batrachotoxinin A (**1**) und damit über den erfolgreichen Abschluss des gesamten Unternehmens wurde von uns bereits in einer Kurzmittteilung [1] berichtet, wobei erwartungsgemäss nach den im Verlaufe der Modellstudien erarbeiteten Prinzipien vorgegangen werden konnte. Dabei erwies sich jedoch das 3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxidosystem von **58**, bedingt durch eine ausgeprägte intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der 7 $\alpha$ -Hydroxylgruppe und dem 3,9-Äthersauerstoff, im Hinblick auf die im Ring D anschliessend vorzunehmenden schwach sauren Bromierungsreaktionen, als zu labil. Aus diesem Grunde musste der 7 $\alpha$ -Alkohol **58**, unter Ausschaltung der besagten Wasserstoffbrücke, vorerst in das

<sup>14)</sup> Zur Methodik vgl. [30]. Durch Ersatz des als Lösungsmittel eingesetzten Acetons [30] durch Pyridin, sowie eine gegenüber den Literaturangaben [30] schonendere Aufarbeitung konnten die bei derartigen Reaktionen allgemein erzielten Ausbeuten wesentlich gesteigert werden (vgl. den exp. Teil).

entsprechende Acetat **59**<sup>15)</sup> umgewandelt werden (Schema 6). Dabei stellte sich heraus, dass es sich bei **58** um einen sterisch ausserordentlich stark abgeschirmten Alkohol handelt (mehrfache 1,3-diaxiale Interaktionen), der sich in Acetanhydrid/Pyridin erst bei erhöhter Temperatur und verlängerter Reaktionsdauer acetylieren liess<sup>16)</sup>. In strenger Analogie zu den Modellreihen wurde **59** darauf durch N-Bromsuccinimidbromierung und HBr-Elimination in das Enon **60** umgewandelt. Eine Wiederholung dieser Reaktionsfolge lieferte sodann das Dienon **61**, das sich mit *p*-Nitroperbenzoesäure, in Gegenwart von 2,4,6-Tri-*t*-butyl-phenol als Radikalfänger<sup>17)</sup>, zum 14,15-Epoxid **62** oxydieren liess. Letzteres konnte einmal mehr mittels katalytischer Wasserstoffübertragung (Cyclohexen/Methanol/Pd auf BaSO<sub>4</sub>) zum bisher nicht kristallisierenden 14-Hydroxyderivat **63** reduziert werden, das sich unter milden basischen Bedingungen selektiv an der primären Acetatgruppe zum 14,18-Diol **64** hydrolysieren liess.

Die im Anschluss an die Hydroxylierung von C-14 vorzunehmende Umwandlung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten 20-Ketosystems in einen (20*S*)-Allylalkohol sowie der Aufbau der 14,18-Heterobrücke gelang in der Folge problemlos nach den im Verlaufe der synthetischen Erschliessung von 7,8-Dihydrobatrachotoxinin (**46**) entwickelten, gegenüber früheren Modellreihen, stark verbesserten Verfahren [14]. So führte die Behandlung von **64** mit 2,2-Dimethoxypropan, in Gegenwart einer katalytischen Menge von *p*-Toluolsulfonsäure, in hoher Ausbeute zum 14,18-Acetonid **65**, das sich mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol bei –30° zu einem chromatographisch trennbaren Gemisch der Allylalkohole **66** und **67** reduzieren liess. Aufgrund der Modellerfahrungen [14] wurde dem bei der Reduktion in 60proz. Ausbeute anfallenden Hauptprodukt **66** provisorisch die (20*S*)-Konfiguration zugeordnet. Diese Zuordnung konnte später durch die Überführung von **66** in Batrachotoxinin A (**1**) bestätigt werden, dessen (20*S*)-Konfiguration mittels Röntgenanalyse [6] sichergestellt worden ist. Dazu wurde **66** vorerst acetyliert ( $\rightarrow$  **68**), währenddem sich das bei der Reduktion von **65** in 25proz. Ausbeute anfallende (20*R*)-Epimere **67** mit MnO<sub>2</sub> auf Aktivkohle [32] zum Keton **65** zurückoxydieren und somit für eine nochmalige Reduktion verwenden liess. Das rohe, nicht weiter charakterisierte Triacetat **68** lieferte bei der nachfolgenden Behandlung mit *p*-Toluolsulfonsäure in absolutem Methanol<sup>18)</sup> das 14,18-Diol **69**, das sich mit Dimethylsulfoxid in Acetanhydrid<sup>19)</sup> nahezu quantitativ zum 14 $\beta$ -O-Methyl-thiomethyl-18-oxo-Derivat **70**<sup>20) 21)</sup> oxydieren liess. Ein Umsatz des Aldehyds **70** mit

<sup>15)</sup> Die IR-, UV-, NMR- und MS.-Daten der neuen Verbindungen stimmen mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im exp. Teil dieser Arbeit angeführt.

<sup>16)</sup> Die Tatsache der erschwerten Acetylierbarkeit der 7 $\alpha$ -Alkohole vom Typus **58** wurde von uns in einer späteren Phase der Synthese dazu benützt, um eine für die Errichtung der 7,8-Doppelbindung erforderliche Differenzierung zwischen der Hydroxyfunktion an C-7 einerseits und den Alkoholgruppen an C-11 und C-20 andererseits zu realisieren. Vgl. **76** $\rightarrow$ **77**.

<sup>17)</sup> Zur Methodik vgl. [31].

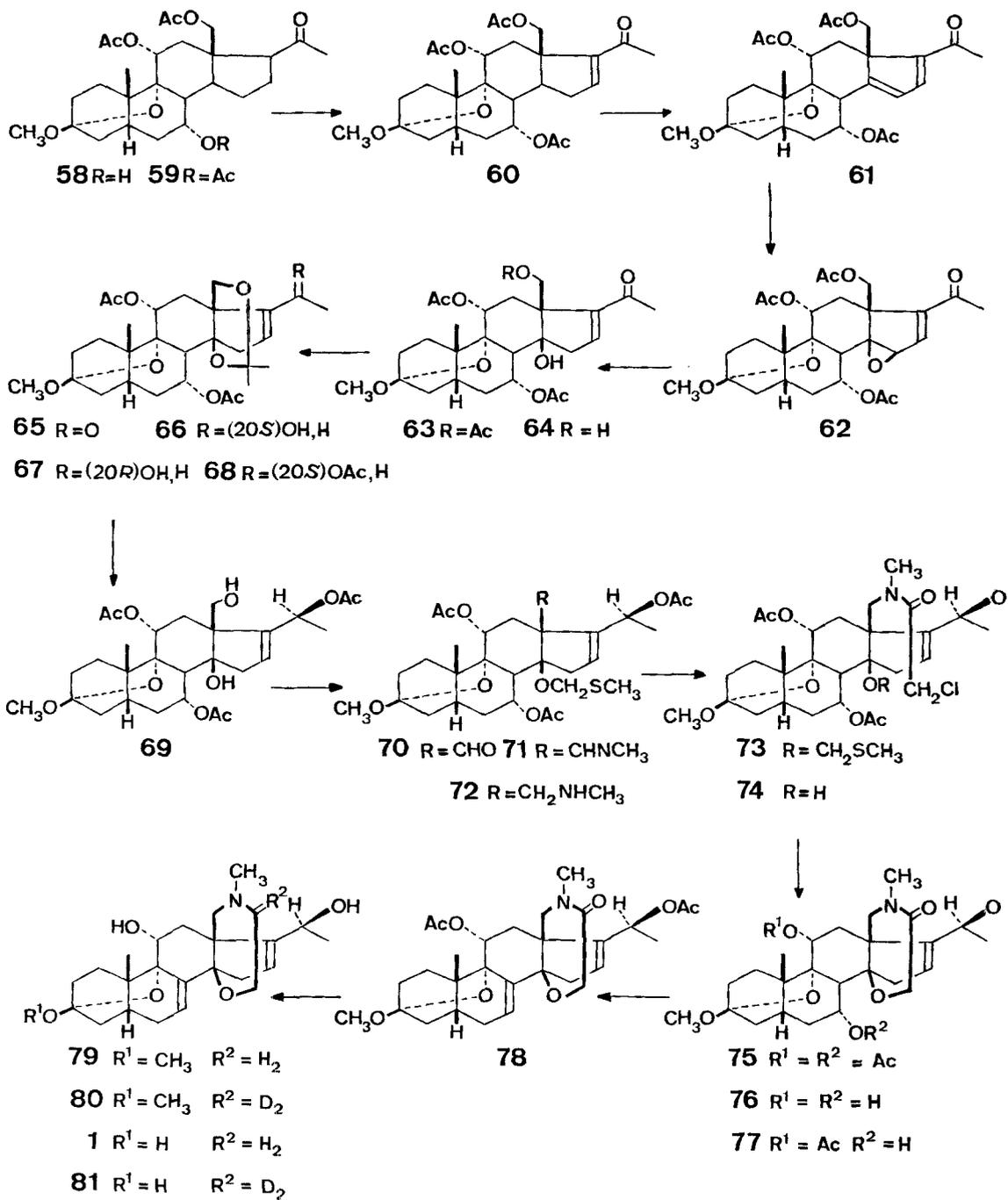
<sup>18)</sup> Durch Verwendung von abs. Methanol als Lösungsmittel wird eine Abspaltung der acetalischen Methoxygruppe an C-3 verhindert.

<sup>19)</sup> Zur Oxydation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen mit Dimethylsulfoxid-Acetanhydrid vgl. *Albright & Goldman* [33].

<sup>20)</sup> Zur Ausbildung von O-Methyl-thiomethyl-Derivaten als Nebenprodukte der Dimethylsulfoxid-Acetanhydrid-Oxydation vgl. [33].

<sup>21)</sup> Vgl. dazu auch die von uns bereits früher erarbeitete völlig analoge Reaktionssequenz in der 7,8-Dihydrobatrachotoxininreihe [14] (Schema 4).

Schema 6



Methylamin in Benzollösung im Bombenrohr führte sodann zur *Schiff*'schen Base **71**, die ohne Reinigung mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol zum Amin **72** reduziert wurde. Die Acylierung des wiederum ungereinigten Aminoderivates **72** mit Chloracetylchlorid lieferte das 14 $\beta$ -O-Methyl-thiomethyl-N-chloracetat **73**, das sich durch direkte Nachbehandlung mit HCl in absolutem Methanol<sup>18)</sup> in hoher Ausbeute<sup>22)</sup> in **74** umwandeln liess<sup>21)</sup>. Der Ringschluss zu einer 14,18-überbrückten Verbindung vom Lactamtypus (vgl. **75**) erfolgte wie in sämtlichen Modellreihen durch Behandlung des N-Chloracetylderivates **74** mit Natriumhydrid in einem siedenden Benzol/Tetrahydrofuran-Gemisch. Das bei der Cyclisierungsreaktion anfallende Triacetoxylactam **75** wurde mit Natrium-methylat<sup>23)</sup> *in situ* zum Triol **76** hydrolysiert. Auch auf die Reinigung und analytische Charakterisierung des Triollactams **76** wurde vorwiegend aus Löslichkeitsgründen verzichtet. Eine mit dem rohen Hydrolysat (vgl. **76**) anschliessend durchgeführte Acetylierung in Acetanhydrid/Pyridin bei Zimmertemperatur lieferte, unter selektiver Erfassung der wenig gehinderten Hydroxylgruppen an C-11 und C-20, das 7 $\alpha$ -Monohydroxylactam **77**<sup>16)</sup> in einer Gesamtausbeute von 70% bezogen auf das N-Chloracetylderivat **74** (NMR. u. a.  $\delta = 2,84 + 3,97/2d/J = 14 \text{ CH}_2-18, 3,07/s \text{ NCH}_3, 4,04 + 4,29/2d/J = 18 \text{ CH}_2-1'$ ). Mit der Umsetzung von **76** zum Diacetat **77**, d. h. der Differenzierung zwischen der gehinderten 7 $\alpha$ -Hydroxylgruppe und den Hydroxylfunktionen an C-11 und C-20 waren nun die notwendigen Voraussetzungen zur Einführung der 7,8-Doppelbindung erfüllt<sup>24)</sup>. Dazu wurde **77** mit Thionylchlorid in Pyridin bei Zimmertemperatur dehydratisiert, wobei nach Chromatographie des Rohproduktes in ca. 65proz. Ausbeute die 7,8-ungesättigte Verbindung **78** resultierte<sup>25)</sup>. Die Struktur von **78** ergab sich eindeutig aus dem NMR.-Spektrum, in welchem man bei  $\delta = 5,96$  und 6,16 ppm die beiden Multiplette der Olefinprotonen an C-16<sup>26)</sup> und C-7 erkennt. Daneben konnten im NMR.-Spektrum von **78** alle übrigen erwarteten Signale eindeutig lokalisiert werden, wodurch zusätzliche unerwünschte Gerüstumlagerungen im Verlaufe der Wasserabspaltung, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit,

22) Ausgehend von **66** wurde die Chloracetylverbindung **74** über die hier diskutierte siebenstufige Reaktionsfolge in ca. 60proz. Gesamtausbeute erhalten.

23) Das dazu benötigte Natriummethylat wurde aus dem überschüssigen Natriumhydrid durch nachträgliche vorsichtige Zugabe von Methanol zur Reaktionslösung bereitet.

24) An sich kann man auch, ausgehend vom überbrückten Triacetoxylactam **75**, durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion das entsprechende 7,11,20-Trihydroxyamin darstellen, um dann, anschliessend an die Reduktion, durch partielle Acetylierung und Wasserabspaltung die fragliche 7,8-Doppelbindung einzuführen. Auf Grund einer wesentlich leichteren Handhabbarkeit von Lactamen gegenüber Aminen, erweist sich, bei gleicher Stufenzahl, das vorliegende Verfahren als vorteilhafter.

25) Durch sorgfältige Rechromatographie der aus verschiedenen Ansätzen vereinigten Randfraktionen konnte daneben, in weniger als 10proz. Ausbeute, das zu **78** doppelbindungs-isomere 6,7-ungesättigte Lactam erhalten werden. Die Struktur dieses Nebenproduktes stützt sich dabei vor allem auf das NMR.-Spektrum, in welchem ein Dublett bei  $\delta = 2,39$  [ $J_{7,8} = 2$ ] dem Methinproton CH-8 und ein nochmals aufgesplittertes Dublett bei  $\delta = 5,55$  ppm [ $J_{6,7} = 11$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{7,8} = 2$ )] dem Olefinproton an C-7 entspricht. Ein komplexes überlagertes Zweiprotonenmultiplett bei  $\delta = 5,90$  ppm ist damit den Wasserstoffen an C-6 und C-16 zuzuordnen (vgl. dazu den exp. Teil).

26) Die Zuordnung der beiden Olefinprotonen im NMR.-Spektrum von **78** [ $\delta = 5,96/m \text{ CH-16}, 6,16/m \text{ CH-7}$ ] stützt sich lediglich auf die Tatsache, dass das Signal bei  $\delta = 5,96$  ppm eine, im Vergleich zum Signal von CH-16 im Monoolefinlactam **77**, völlig g eichartige Aufspaltung aufweist.

ausgeschlossen werden konnten. Nachdem mit der Überführung von **77** in **78** die entscheidende Stufe im erwünschten Sinne regioselektiv realisiert worden war, stand einem erfolgreichen Abschluss der Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**1**) nichts mehr im Wege. Dazu wurde das zweifach ungesättigte Lactam **78** mit  $\text{LiAlH}_4$  zum 3-O-Methylderivat **79** von Batrachotoxinin A (**1**) reduziert, das sich mit einem aus natürlichem Batrachotoxinin A (**1**)<sup>27</sup> durch HCl/Methanol-Behandlung bereiteten Präparat in jeder Hinsicht als identisch erwies<sup>28</sup>). Für die Zwecke einer eingehenden NMR.-spektroskopischen Untersuchung wurde, ausgehend von **78**, durch Reduktion mit  $\text{LiAlD}_4$  auch das 2',2'-Dideuterioderivat **80** von 3-O-Methyl-batrachotoxinin A (**79**) bereitet. Im NMR.-Spektrum von **79** (Fig. 1;  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ) erkennt man bei

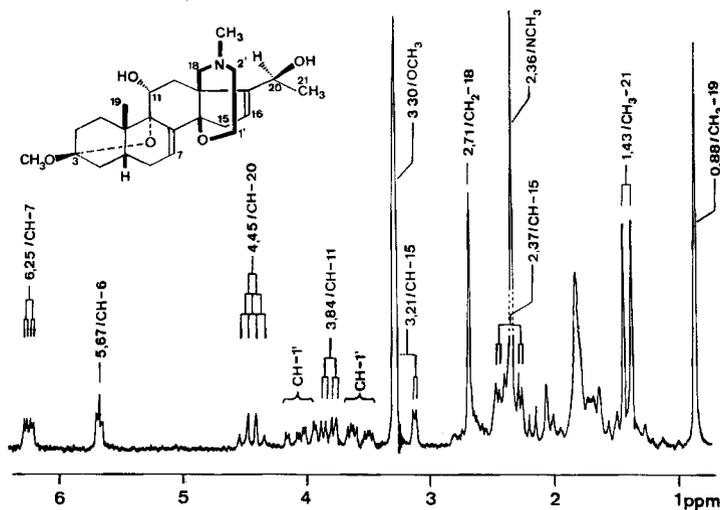


Fig. 1. NMR.-Spektrum von **79** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )

$\delta = 0,88$  ppm das Singulett der Methylgruppe  $\text{CH}_3$ -19 sowie bei 1,43 ppm das Dublett ( $J = 7$ ) von  $\text{CH}_3$ -21. Weiterhin erscheinen bei 2,36 bzw. 3,30 ppm die Dreiprotonensingulette der N- bzw. O-Methylgruppe. Die zusätzlich aufgesplitterten Dublette der beiden Methylenwasserstoffe  $\text{CH}_2$ -15 ( $\delta = 2,37$  bzw. 3,21 ppm;  $J_{15,15} = 18$ ) werden teilweise von den beiden zuletzt genannten Methylgruppen überlagert. Die beiden zu den Hydroxylgruppen an C-11 sowie C-20 geminalen Protonen geben erwartungsgemäss Anlass zu einem zusätzlich aufgespaltenen Dublett [ $\delta = 3,84/d/J_{11,12\alpha} = 9$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{11,12\beta} = 4$ ) CH-11] sowie zu einem Quadruplett ( $\delta = 4,45/q/J = 7$  CH-20), währenddem die beiden Olefinprotonen als schmales Multiplett bei  $\delta = 5,67$

<sup>27</sup>) Für die grosszügige Überlassung von **1** zu Vergleichszwecken danken wir Herrn Prof. Dr. B. Witkop, National Institutes of Health, Bethesda/USA, bestens.

<sup>28</sup>) Das Methoxyderivat **79**, das in unserer vorläufigen Mitteilung [1] als amorph beschrieben worden ist, konnte in der Zwischenzeit in kristalliner Form erhalten werden. Die Identifizierung von **79** mit einem aus natürlichem Batrachotoxinin A (**1**) bereiteten Vergleichspräparat, welches seinerseits durch Animpfen mit Kristallen aus der synthetischen Reihe zur Kristallisation gebracht werden konnte, erfolgte nach Misch-Smp., Massenspektrum sowie Dünnschichtchromatogrammen in drei verschiedenen Lösungsmittelsystemen (vgl. den exp. Teil).

(CH-16) sowie als zusätzlich aufgespaltenes Dublett bei  $\delta = 6,25$  (CH-7) erscheinen. Für eine eindeutige Signalzuordnung verbleiben damit noch die Methylengruppe CH<sub>2</sub>-18, die ein Singulett bei 2,71 ppm verursacht sowie das komplexe Signalsystem der Brückenprotonen. Um einen Einblick in das Kopplungsverhalten dieses Systems zu erhalten, musste das NMR.-Spektrum des 2',2'-Dideuterioderivates **80** beigezogen werden, das sich von demjenigen der Verbindung **79** nur im Bereiche der Signale der Brückenprotonen unterscheidet. Erwartungsgemäss fehlen im Spektrum von **80**, die im Falle von **79**, bei ca. 2,10–2,80 ppm beobachteten, komplexen, teilweise von andern Signalen (CH<sub>2</sub>-18, N-CH<sub>3</sub> sowie CH-15) überlagerten Multiplette der Protonen an C-2'. Ebenso erscheinen im Spektrum der Dideuterioverbindung **80** die beiden Wasserstoffe an C-1', da keine Spin-Wechselwirkungen mit vicinalen Protonen zu beobachten sind, in Form eines AB-Signalsystems bei 3,56 und 4,04 ppm mit einer Kopplungskonstante von 14 Hz. Damit sind die beiden Achtliniensignale bei 3,56 und 4,04 ppm im Spektrum von **79** eindeutig den beiden Brückenprotonen an C-1' zuzuordnen. Unter Berücksichtigung der aus dem Spektrum des Dideuterioderivates **80** bekannten geminalen Kopplung  $J_{1',1'}$  von 14 Hz gelang es, auch die je zwei vicinalen Kopplungen der beiden Protonen an C-1' mit den benachbarten Wasserstoffen an C-2' eindeutig festzulegen (vgl. dazu Fig. 2).

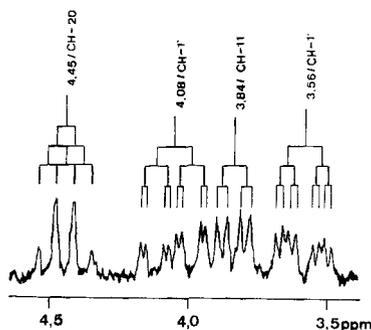


Fig. 2. Die CH<sub>2</sub>-1'-Protonen im NMR.-Spektrum von **79** (100 MHz. CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)

In einer letzten Reaktionsstufe wurde **79** durch Behandlung mit *p*-Toluolsulfonsäure in 90proz. wässrigem Aceton in eine kristalline Verbindung von Smp. 160–162° ( $[\alpha]_D = -42^\circ$ ) umgewandelt, die sich mit Batrachotoxinin A (**1**) als identisch erwies<sup>29)</sup>. Sowohl natürliches wie auch synthetisches Batrachotoxinin A (**1**) zeigten identisches Verhalten in verschiedenartigen Dünnschichtchromatogrammen, gleiche Fragmen-

<sup>29)</sup> Natürliches Batrachotoxinin A (**1**) ist von *Witkop* [2–5] in amorpher Form erhalten und als kristallines C-20-*p*-Brombenzoat charakterisiert worden. Da das Naturprodukt nur noch in kleinsten Mengen zur Verfügung stand<sup>27)</sup> und für den zu Identifizierungszwecken benötigten Vergleich von NMR-, IR.- und Massenspektren eingesetzt werden musste, wurde auf Versuche zu dessen Kristallisation durch Animpfen mit synthetischem Material verzichtet. Damit musste auch auf eine Identifizierung mittels Misch-Smp. verzichtet werden. Der Verzicht auf den Misch-Smp. ist jedoch nicht von Bedeutung, da genügend andere Identifizierungskriterien zu Verfügung standen und überdies bereits auf der Stufe der 3-O-Methylverbindung **79** eine Identifizierung von synthetischem und natürlichem Material u.a. mittels Misch-Smp. vorgenommen worden ist [vgl. <sup>28)</sup>].

tierung im Massenspektrum und deckungsgleiche IR.- bzw. NMR.-Spektren<sup>30)</sup> in Chloroform bzw. in Deuteriochloroform. Da mit den heute zur Verfügung stehenden NMR.-Geräten, durch bessere Auflösungsverhältnisse und vor allem mittels Doppelresonanzexperimenten, wesentlich mehr Informationen gewonnen werden können als zur Zeit der erstmaligen Aufnahme des NMR.-Spektrums von **1** [5], wurde, über einen blossen Identitätsvergleich von synthetischem und natürlichem Material hinaus, eine nochmalige eingehende Analyse dieses Spektrums vorgenommen<sup>31)</sup>. Das Spektrum

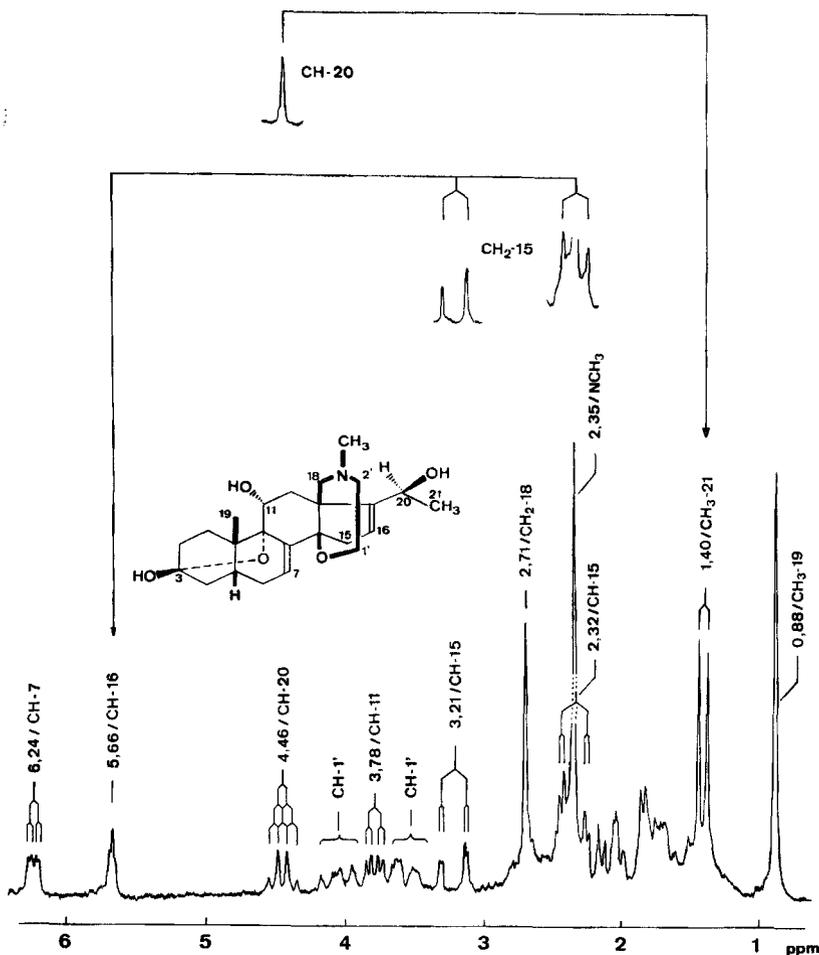


Fig. 3. NMR.-Spektrum von Batrachotoxinin A (**1**) (100 MHz. CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)

<sup>30)</sup> Die in der vorliegenden Arbeit sowie in [1] angeführten, von den ursprünglichen Literaturangaben [5] abweichenden, chemischen Verschiebungen der NMR.-Signale von natürlichem Batrachotoxinin A (**1**) ergaben sich aus einer nochmaligen Aufnahme des Spektrums<sup>27)</sup> <sup>29)</sup> in sorgfältig von DCl befreitem Deuteriochloroform. Die in [5] angegebenen, leicht abweichenden NMR.-Werte dürften sich auf eine Salzbildung zwischen **1** und der im Deuteriochloroform als Zersetzungsprodukt enthaltenen DCl zurückführen lassen.

<sup>31)</sup> Auf der Basis von Entkopplungsexperimenten und auf Grund des Spektrums der entspre-

von **1** (Fig. 3;  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ) unterscheidet sich von demjenigen der entsprechenden 3-O-Methylverbindung **79** im wesentlichen nur durch die Abwesenheit des Signals für die 3- $\text{OCH}_3$ -Gruppe. So erkennt man bei 0,88 und 1,40 ppm die Signale der beiden Gerüstmethylgruppen [0,88/s  $\text{CH}_3$ -19, 1,40/d/ $J = 7 \text{ CH}_3$ -21<sup>31</sup>], währenddem das Dreiprotonensingulett bei 2,35 ppm der N-Methylgruppe zuzuordnen ist. Die beiden Wasserstoffe an C-11 bzw. C-20 geben Anlass zu einem zusätzlich aufgespaltenen Dublett bei 3,78 ppm<sup>31</sup>)<sup>32</sup>) [ $J_{11,12\alpha} = 9$  (zusätzliche Feinstruktur durch  $J_{11,12\beta} = 4$ )] bzw. zu einem Quadruplett bei  $\delta = 4,46$  ppm, wobei das zuletzt erwähnte Signal bei Einstrahlung mit der Frequenz der Methylgruppe  $\text{CH}_3$ -21 (1,40 ppm) zu einem Singulett vereinfacht wurde. Teilweise mit dem Singulett der N-Methylgruppe überlagert, erscheinen bei 2,32 resp. 3,21 ppm die beiden durch verschiedene grosse Kopplungen mit dem Olefinproton an C-16 zusätzlich aufgespaltenen Dublette der von der 16,17-Doppelbindung und dem Brückensauerstoff an C-14 flankierten Methylengruppe  $\text{CH}_2$ -15<sup>31</sup>). Bei Einstrahlung mit der Frequenz des Olefinprotons an C-16 ( $\delta = 5,66$  ppm) vereinfacht sich der bereits erwähnte AB-Teil ( $\text{CH}_2$ -15), des durch die Wasserstoffe  $\text{CH}_2$ -15 und CH-16 gebildeten ABX-Signalsystems, zu zwei scharf strukturierten Dubletten bei  $\delta = 2,32$  und 3,21 ppm. Aufgrund dieses Einstrahlungsexperimentes musste das als schmales tripletähnliches Multiplett erscheinende Olefinsignal bei  $\delta = 5,66$  ppm eindeutig dem Wasserstoff an C-16<sup>31</sup>) zugeordnet werden. Damit entspricht das im Spektrum übrigbleibende zusätzlich aufgespaltene Olefindublett bei 6,24 ppm dem Proton an C-7<sup>31</sup>). Von den Signalen im Einzugsbereich der 14,18-Heterobrücke konnte das bei 2,71 ppm erscheinende Singulett der Methylengruppe  $\text{CH}_2$ -18 problemlos zugeordnet werden. Für eine eindeutige Zuordnung der vom Brückensauerstoff bzw. Stickstoff flankierten Methylengruppen  $\text{CH}_2$ -1' sowie  $\text{CH}_2$ -2' musste, wie schon im Falle des 3-O-Methylderivates **79**, das NMR.-Spektrum, des durch Säurebehandlung aus **80** dargestellten 2',2'-Dideuteriobatrachotoxinins A (**81**) (Fig. 4;  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ), zugezogen werden. Das Spektrum von **81** unterscheidet sich von demjenigen von Batrachotoxinin A (**1**) durch das Fehlen eines von andern Signalen überlagerten Multiplettsystems bei ca. 2,30 bis 2,80 ppm. Weiterhin erscheinen im Spektrum von **81**, anstelle der in demjenigen von **1** vorhandenen komplexen Multiplette bei 3,55 und 4,05 ppm, zwei Dublette mit einer Kopplungskonstante von 13 Hz. In allen übrigen Bereichen weichen die beiden Spektren von **1** und **81** nicht voneinander ab. Auf der Basis dieser vergleichenden Analyse mussten die Multiplette bei 2,30–2,80 ppm im Spektrum von **1** den Methylenprotonen an C-2' zugeordnet werden, währenddem die beiden Multiplette bei 3,55 und 4,05 ppm durch die Wasserstoffe an C-1' verursacht werden<sup>33</sup>).

chenden 7,8-gesättigten Verbindung **46** musste die in [5] angegebene Signalzuordnung der beiden Olefinprotonen von **1** vertauscht werden. Weiterhin konnte mittels Einstrahlungsexperiment gezeigt werden, dass ein ursprünglich CH-11 zugeordnetes zusätzlich aufgespaltenes Dublett einem der Wasserstoffe an C-15 entspricht. Dagegen liegt bei der ursprünglich mit  $\delta = 1,90$  ppm [5] angegebenen chemischen Verschiebung für  $\text{CH}_3$ -21 ein Druckfehler vor, die auf  $\delta = 1,40$  ppm abzuändern ist.

<sup>32</sup>) Bei Aufnahme des Spektrums ohne  $\text{D}_2\text{O}$ -Zugabe erscheint CH-11 als breites unstrukturiertes Multiplett.

<sup>33</sup>) Im Gegensatz zum O-Methylderivat **79** konnten im Falle von **1** aus den bisher vorhandenen NMR.-Spektren die vicinalen Kopplungen der C-1' Protonen mit den C-2' Wasserstoffen nicht mit Sicherheit bestimmt werden.

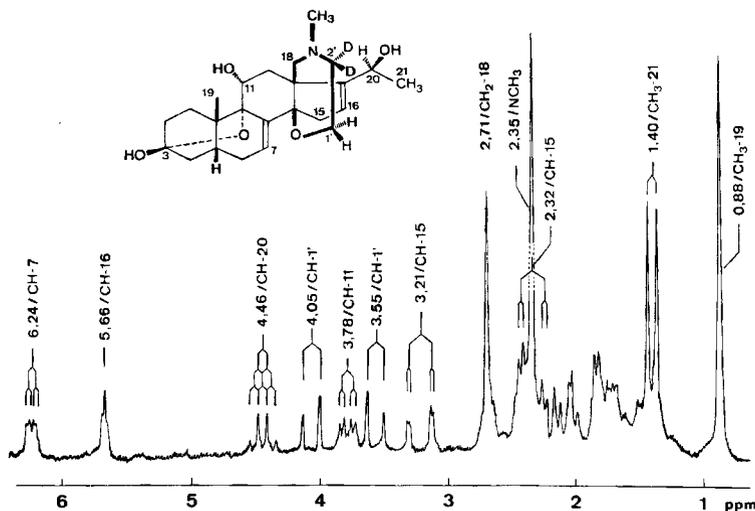


Fig. 4. NMR.-Spektrum von **81** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )

Auch die Massenspektren von **1** und **81** ( $2',2'$ -Dideuterioderivat) waren über die reine Identifizierung des Produktes hinaus von einem gewissen Interesse, indem unter Einbezug der markierten Verbindung **81**, die von *Witkop* [5] für **1** postulierte massenspektroskopische Fragmentierungsfolge der Heterobrücke experimentell belegt werden konnte.

Mit der eindeutigen Interpretation der zur Verfügung stehenden spektroskopischen Daten konnten die Arbeiten zur Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**1**) abgeschlossen werden. Die von uns vorangehend beschriebene erste und bisher einzige Partialsynthese von **1** umfasst, ausgehend vom Lacton **17** [18] [26]<sup>6</sup>), insgesamt 36 Stufen, wobei eine Totalausbeute von 0,12%<sub>00</sub> erreicht werden konnte, was einem Durchschnitt von ca. 78% pro Stufe entspricht.

Der CIBA-GEIGY AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. E. G. und L. B. F. danken ausserdem der SYNTEX SA, Mexiko, für Stipendien.

### Experimenteller Teil

Allgemeines, vgl. [34].

*3,20-Dioxo-7 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dihydroxy-11 $\alpha$ ,18-diacetoxy- $\Delta^4$ -pregnen* (**56**). 7,5 g **55** löste man in 40 ml Pyridin und gab die Lösung zu einer Suspension von 10 g  $\text{Cr}(\text{OAc})_2$  in weiteren 40 ml Pyridin. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung 30 Min. bei Zimmertemp. unter Argon gerührt. Dann verdünnte man mit Essigester und wusch nacheinander mit einer ges. wässrigen  $\text{NaOAc}$ -Lösung, mit 1N wässriger Salzsäure und mit ges. wässrigen Lösungen von  $\text{NaHCO}_3$  und  $\text{NaCl}$ . Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt wurde anschliessend in Benzol/Methanol 19:1 an Kieselgel chromatographiert. Dabei eluierte man 4,6 g einheitliche Kristalle. Identifizierung mit **56** [15] nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm (DC.).

*3 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-7 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,18-triacetoxy-20-oxo-5 $\beta$ -pregnan* (**59**). 4,8 g **58** belies man 20 Std. in 150 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre bei 105°. Darauf wurde im Vakuum eingedampft und in Essigester/Chloroform 1:1 chromatographiert. Dabei resultierten 3,5 g Kristalle, die nach Kristallisation einen Smp. von 146–147° zeigten.  $[\alpha]_{\text{D}} = +81^\circ$  ( $c = 0,64$ ).

IR.: 2835, 1735, 1710, 1245. NMR.: 0,96/s CH<sub>3</sub>-19, 2,07 + 2,12 + 2,15/3s 7 + 11 + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 3,54/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,77 + 4,21/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 4,95/m CH-7 + CH-11. MS.: M<sup>+</sup> = 520.

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 64,59 H 7,79% Gef. C 64,38 H 7,89%

*3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α,18-triacetoxy-20-oxo-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (60)*. 470 mg **59** wurden in 40 ml CCl<sub>4</sub> mit 200 mg fein pulverisiertem 96proz. N-Bromsuccinimid unter Zusatz von 10 mg Azobisisobutyronitril unter externer Bestrahlung (1000-W-Glühlampe, Toluolfilter, ca. 3 cm Schichtdicke) während 45 Min. gekocht. Zur Aufarbeitung filtrierte man vom ausgefallenen Succinimid ab und dampfte im Vakuum ein. Das rohe Bromierungsprodukt wurde in 40 ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit 470 mg LiBr und 470 mg Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> während 2 $\frac{1}{2}$  Std. unter N<sub>2</sub> auf 130° erwärmt. Daraufhin engte man im Vakuum ein, verdünnte mit Essigester und wusch mehrmals mit Wasser. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase resultierende rohe Dehydrobromierungsprodukt wurde in Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert, wobei 265 mg Kristalle anfielen, die nach 2 Umkristallisationen aus Äther/Hexan bei 187–188° schmolzen. [α]<sub>D</sub> = +53° (c = 0,54). IR.: 2830, 1730, 1670, 1595, 1240. UV.: 235 (8550). NMR.: 1,00/s CH<sub>3</sub>-19, 2,03 + 2,10 (6H)/2s 7 + 11 + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,25/s CH<sub>3</sub>-21, 3,47/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,23/s CH<sub>2</sub>-18, 5,15/b CH-7, 5,35/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 5) CH-11, 6,90/m CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 518.

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 64,85 H 7,39% Gef. C 64,74 H 7,36%

*3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α,18-triacetoxy-20-oxo-Δ<sup>14,16</sup>-5β-pregnadien (61)*. 265 mg **60** und 110 mg N-Bromsuccinimid sowie 10 mg Azobisisobutyronitril wurden unter externer Bestrahlung wie **59** → **60** in 40 ml CCl<sub>4</sub> während 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend kühlte man ab, filtrierte vom ausgefallenen Succinimid ab und dampfte im Vakuum ein. Das rohe Bromierungsprodukt wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 15 Min. mit 265 mg LiBr und 265 mg Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 20 ml abs. Dimethylformamid auf 130° belassen. Darauf dampfte man im Vakuum ein, nahm in Essigester auf und wusch mehrmals mit Wasser. Das nach dem Aufarbeiten der organischen Phase angefallene Rohprodukt **61** wurde in Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert, wobei 185 mg Kristalle resultierten, die nach Umkristallisation einen Smp. von 209° aufwiesen. [α]<sub>D</sub> = +227° (c = 0,60). IR.: 2830, 1735, 1640, 1530, 1465, 1240. UV.: 309 (10900). NMR.: 1,11/s CH<sub>3</sub>-19, 1,87 + 2,11 + 2,18/3s 7 + 11 + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,36/s CH<sub>3</sub>-21, 3,40/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,41 + 4,96/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 5,47/d/J<sub>11,12α</sub> = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 5) CH-11, 5,50/b CH-7, 6,25/m CH-15, 7,30/m CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 516.

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 65,10 H 7,02% Gef. C 64,97 H 7,05%

*3β-Methoxy-3α,9α;14β,15β-dioxido-7α,11α,18-triacetoxy-20-oxo-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (62)*. 516 mg **61** wurden in 30 ml CHCl<sub>3</sub>/Methanol 100:1 mit 219 mg (= 1,2 Äquiv.) p-Nitroperbenzoesäure und 3 mg 2,4,6-Tri-*t*-butylphenol als Radikalstabilisator [31] versetzt und 1 $\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluss gekocht. Dann verdünnte man mit Essigester und wusch nacheinander mit wässrigen Lösungen von NaJ, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, NaCl, NaHCO<sub>3</sub> und nochmals NaCl. Die über MgSO<sub>4</sub> getrocknete organische Phase wurde im Vakuum eingengt und in Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert. Dabei eluierte man in den ersten Fraktionen 210 mg Epoxid **62**, die nach 2 Umkristallisationen aus Äther/Hexan bei 199–200° schmolzen. [α]<sub>D</sub> = +33° (c = 0,65). IR.: 2830, 1735, 1670, 1605, 1250. UV.: 244 (7850). NMR.: 1,05/s CH<sub>3</sub>-19, 2,08 + 2,10 + 2,12/3s 7 + 11 + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,31/s CH<sub>3</sub>-21, 2,96/d/J = 5 CH-8, 3,45/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,15/d/J = 1,5 CH-15, 4,29 + 4,97/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 5,20/b CH-7, 5,36/d/J<sub>11,12α</sub> = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 5) CH-11, 6,95/d/J = 1,5 CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 532.

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub> Ber. C 63,14 H 6,81% Gef. C 62,85 H 6,85%

Spätere Fraktionen lieferten noch 225 mg unumgesetztes Ausgangsmaterial **61**.

*3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α,18-triacetoxy-14β-hydroxy-20-oxo-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (63)*. 250 mg **62** wurden in Gegenwart von 375 mg 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> in 28,3 ml abs. Methanol/Cyclohexan 100:1 unter heftigem Rühren  $\frac{1}{2}$  Std. bei einer Ölbadtemp. von 120° gekocht. Dann filtrierte man durch Celit vom Katalysator ab, dampfte im Vakuum ein und chromatographierte in Essigester/Chloroform 1:1. Dabei wurden 175 mg Reduktionsprodukt erhalten, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. IR.: 3580, 2840, 1735, 1670, 1615, 1250. UV.: 236 (9860). NMR.: 0,96/s CH<sub>3</sub>-19, 2,03 + 2,08 + 2,16/3s 7 + 11 + 18-OCOCH<sub>3</sub>, 2,32/s CH<sub>3</sub>-21, 3,48/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,53 +

4,76/2d/J = 11 CH<sub>2</sub>-18, 5,18/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 5) CH-11, 5,67/b CH-7, 6,90/b CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 534 (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>).

*3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α-diacetoxy-14β,18-dihydroxy-20-oxo-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (64)*. 205 mg **63** löste man in 20 ml einer 0,1proz. Lösung von NaHCO<sub>3</sub> in 90proz. wässrigem Methanol und erwärmte während 15 Min. unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf 80°. Anschliessend verdünnte man mit Essigester, arbeitete wie üblich auf und chromatographierte in Essigester. Dabei wurden 140 mg Kristalle erhalten, die nach 2maliger Umkristallisation einen Smp. von 222° zeigten. [α]<sub>D</sub> = -41° (c = 0,50). IR.: 3600, 3450 (breit), 1730, 1655, 1610, 1240. UV.: 236 (9960). NMR.: 0,97/s CH<sub>3</sub>-19, 2,07 + 2,16/2s 7 + 11-OCOCH<sub>3</sub>, 2,37/s CH<sub>3</sub>-21, 3,47/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,00 + 4,23/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 4,96/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 6) CH-11, 5,66/b CH-7, 6,85/b CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 492.

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 63,40 H 7,37% Gef. C 63,33 H 7,25%

*14 → 18-Acetonid von 3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α-diacetoxy-14β,18-dihydroxy-20-oxo-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (65)*. 120 mg **64** wurden mit 3 mg *p*-Toluolsulfonsäure während 10 Min. bei Zimmertemp. in 3 ml 2,2-Dimethoxypropan gerührt, die Reaktionslösung anschliessend auf wässrige konz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, mit Essigester extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhaltene rohe Acetonid chromatographierte man in Benzol/Essigester 1:1, wobei 100 mg Kristalle resultierten, die aus Äther/Hexan umkristallisiert einen Smp. von 194–195° aufwiesen. [α]<sub>D</sub> = -65° (c = 0,60). IR.: 2830, 1730, 1665, 1620, 1240. UV.: 236 (9580). NMR.: 0,98/s CH<sub>3</sub>-19, 1,21 + 1,40/2s C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,07 + 2,13/2s 7 + 11-OCOCH<sub>3</sub>, 2,31/s CH<sub>3</sub>-21, 3,47/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,00 + 4,33/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 5,16/d/J<sub>11,12α</sub> = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 6) CH-11, 5,60/b CH-7, 6,76/m CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 532.

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 65,39 H 7,57% Gef. C 65,31 H 7,55%

*NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von 65*. 200 mg **65** rührte man in 15 ml Methanol bei -30° mit 300 mg NaBH<sub>4</sub> während 20 Std. Darauf wurde mit Essigester verdünnt und aufgearbeitet. Chromatographie des Rohprodukts in Methylchlorid/Methanol 100:1 ergab zunächst 50 mg **14** → 18-Acetonid von (20*R*)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α-diacetoxy-14β,18,20-trihydroxy-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (**67**), die 2mal aus Äther/Hexan umkristallisiert bei 215° schmolzen. [α]<sub>D</sub> = -33° (c = 0,45). IR.: 3460 (breit), 2840, 1730, 1240. NMR.: 0,98/s CH<sub>3</sub>-19, 1,35/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 1,27 + 1,45/2s C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,09 + 2,11/2s 7 + 11-OCOCH<sub>3</sub>, 3,42/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,02/s CH<sub>2</sub>-18, 4,25/q/J = 7 CH-20, 4,97/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 5) CH-11, 5,55/b CH-7, 5,78/b CH-16. MS.: M<sup>+</sup> - 18 = 516.

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 65,15 H 7,92% Gef. C 65,11 H 7,85%

Spätere Fraktionen bestanden aus 125 mg **14** → 18-Acetonid von (20*S*)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α-diacetoxy-14β,18,20-trihydroxy-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (**66**), die nach zwei Kristallisationen aus Äther/Hexan bei 160–161° schmolzen. [α]<sub>D</sub> = -36° (c = 0,50). IR.: 3590, 3450 (breit), 2840, 1730, 1240. NMR.: 0,98/s CH<sub>3</sub>-19, 1,37/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 1,22 + 1,43/2s C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,07 + 2,10/2s 7 + 11-OCOCH<sub>3</sub>, 3,45/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,08/s CH<sub>2</sub>-18, 4,50/b CH-20, 5,06/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 6) CH-11, 5,55/b CH-7, 5,70/b CH-16. MS.: M<sup>+</sup> - 18 = 516.

C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>9</sub> Ber. C 65,15 H 7,92% Gef. C 65,02 H 7,87%

*Rüchoxydation von 67*. 200 mg **67** wurden in 4 ml abs. Benzol mit 3 g MnO<sub>2</sub> auf Aktivkohle [32] 1 Std. unter heftigem Rühren gekocht. Dann filtrierte man über Celit vom Oxydationsmittel ab, dampfte im Vakuum ein und reinigte das erhaltene Rohprodukt durch Kristallisation. Dabei wurden 180 mg **65** erhalten, die nach Misch-Smp., IR.-Spektrum und DC. identifiziert werden konnten.

*14 → 18-Acetonid von (20*S*)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α,20-triacetoxy-14β,18-dihydroxy-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (117)*. 120 mg **116** wurden in 5 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 während 3 Std. bei Zimmertemp. acetyliert. Anschliessend dampfte man im Vakuum ein und entfernte Spuren von Acetanhydrid und Pyridin durch mehrmaliges Abdestillieren von zugefügtem Benzol. Filtration des Rohprodukts in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> an neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. III) ergab 115 mg der nicht vollständig charakterisierten Verbindung **68**. IR.: 2830, 1730, 1240. NMR.: 1,00/s CH<sub>3</sub>-19, 1,22 + 1,43/2s C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1,45/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,06 + 2,13 + 2,16/3s 7 + 11 + 20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,50/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,80 +

4,08/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 5,02/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 6) CH-11, 5,40-5,65/b CH-7+CH-20, 5,80/b CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 576 (schwach), M<sup>+</sup>-60 = 516 (stark) (C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>10</sub>).

(20S)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α,20-triacetoxy-14β,18-dihydroxy-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (**69**). 115 mg **68** löste man in 6 ml Methanol und versetzte mit einer Lösung von 6 mg *p*-Toluolsulfonsäure in weitem 6 ml Methanol. Diese Reaktionslösung belies man 15 Min. bei Zimmertemp., gab anschliessend auf wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Das Rohprodukt (102 mg) wurde 2mal aus Äther/Hexan umkristallisiert. Smp.: 172-173°. [α]<sub>D</sub> = +48° (c = 0,35). IR.: 3580, 3460 (breit), 1730, 1240. NMR.: 0,95/s CH<sub>3</sub>-19, 1,43/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,03+2,07+2,12/3s 7+11+20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,47/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,76+4,07/2d/J = 12 CH<sub>2</sub>-18, 4,90/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 6) CH-11, 5,50-5,75/b CH-7+CH-20, 5,80/b CH-16. MS.: M<sup>+</sup>-18 = 518.

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>10</sub> Ber. C 62,67 H 7,51% Gef. C 62,53 H 7,49%

(20S)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α,20-triacetoxy-14β-O-methyl-thiomethyl-18-oxo-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (**70**). 160 mg **69** wurden in 3 ml abs. Dimethylsulfoxid gelöst, mit 3 ml abs. Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemp. belassen. Dann gab man auf eiskalte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte mit Essigester und wusch mit Wasser neutral. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt wurde in Benzol/Essigester 3:1 chromatographiert. Dabei resultierten 130 mg Kristalle, die nach Umkristallisation aus Äther/Hexan bei 125-126° schmolzen. [α]<sub>D</sub> = +25° (c = 0,40). IR.: 2840, 2740, 1730, 1240. NMR.: 0,98/s CH<sub>3</sub>-19, 1,40/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,03+2,11+2,14 (6H)/3s 7+11+20-OCOCH<sub>3</sub>+SCH<sub>3</sub>, 2,62+3,66/2d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 20 CH<sub>2</sub>-15, 3,49/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,41+4,55/2d/J = 10 OCH<sub>2</sub>S, 5,31/d/J<sub>11,12α</sub> = 13 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 5) CH-11, 5,54/b CH-7, 5,67/q/J = 6 CH-20, 5,90/b CH-16, 9,90/s CH-18. MS.: M<sup>+</sup> = 594 (schwach), M<sup>+</sup>-60 = 534 (stark).

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>10</sub>S Ber. C 60,59 H 7,12% Gef. C 60,72 H 7,34%

(20S)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-7α,11α,20-triacetoxy-14β-hydroxy-18-(*N*-methyl-*N*-chloracetyl-amino)-Δ<sup>16</sup>-5β-pregnen (**74**). 220 mg **70** wurden in 4 ml abs. Benzol gelöst und zusammen mit 1,5 ml einer gesättigten benzolischen Methylaminlösung im Bombenrohr während 9 Std. auf 85° erwärmt. Anschliessend kühlte man ab und dampfte im Vakuum ein. Dabei wurden 220 mg der nicht vollständig charakterisierten Schiff'schen Base **71** erhalten. IR.: 2770, 1730, 1665, 1240. NMR.: 0,95/s CH<sub>3</sub>-19, 1,35/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,02+2,10+2,14+2,16/4s 7+11+20-OCOCH<sub>3</sub>+SCH<sub>3</sub>, 3,39/d/J = 1,5 NCH<sub>3</sub>, 3,50/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,37/s OCH<sub>2</sub>S, 5,28/d/J<sub>11,12α</sub> = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 4) CH-11, 5,55/m (2H) CH-7+CH-20, 5,80/b CH-16, 7,85/q/J = 1,5 CH-18<sup>34</sup>). MS.: M<sup>+</sup> = 607 (C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>O<sub>9</sub>NS).

Die Schiff'sche Base **71** wurde ohne weitere Reinigung in 18 ml Methanol gelöst und mit 220 mg NaBH<sub>4</sub> in 2 ml Wasser bei Zimmertemp. während 10 Min. reduziert. Dann verdünnte man mit Essigester und arbeitete auf. Dabei erhielt man 210 mg des Amins **72** [IR.: 3340 (scharf), 2800, 1730, 1240; MS.: M<sup>+</sup> = 609 (C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>O<sub>9</sub>NS)].

Das rohe Amin **72** wurde anschliessend bei 0° in 20 ml alkoholfreiem Chloroform gelöst und nacheinander mit 1,5 ml Chloracetylchlorid sowie mit 0,28 g NaOH in 20 ml Wasser versetzt. Dieses Zweiphasensystem belies man unter Rühren während 15 Min. bei 0° und gab dann auf ges. wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte mit Essigester und wusch mit ges. wässriger NaCl-Lösung neutral. Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase ergaben sich 220 mg der Chloracetylverbindung **73**, die ohne weitere Reinigung und Charakterisierung 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Std. bei Zimmertemp. in 10 ml einer 0,05N methanolischen HCl-Lösung belassen wurde. Anschliessend gab man auf wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, arbeitete auf und chromatographierte das Rohprodukt in Benzol/Essigester 1:1. Dabei fielen 150 mg kristallines *N*-Chloracetyl-Derivat **74** an, dessen Smp. nach Umkristallisation aus Äther/Hexan 203-204° betrug. [α]<sub>D</sub> = +39° (c = 0,40). IR.: 3350 (breit), 2840, 1730, 1645, 1245. NMR.: 0,86/s CH<sub>3</sub>-19, 1,39/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,06+2,13/2s (9H) 7+11+20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,08+4,30/2d/J = 15 CH<sub>2</sub>-18, 3,39+3,50/2s NCH<sub>3</sub>+3-OCH<sub>3</sub>, 4,16/s CH<sub>2</sub>Cl, 4,95/t/J = 10 CH-11, 5,43/q/J = 7 CH-20, 5,65/b CH-7, 5,88/b CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 625+627.

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>ClNO<sub>10</sub> Ber. C 59,46 H 7,08 N 2,24% Gef. C 59,50 H 7,01 N 2,32%

<sup>34</sup>) Spin-Spin-Kopplung von CH-18 mit NCH<sub>3</sub> durch Doppelresonanzexperiment belegt.

(20S)-3-*β*-Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-7 $\alpha$ -hydroxy-11 $\alpha$ ,20-diacetoxy-14 $\beta$ O,18N-[ep(oxy-(2'oxo- $\alpha$ thano)-N-methylimino)]- $\Delta^{16,5\beta}$ -pregnen (**77**). 170 mg NaH-Dispersion wurden durch 4maliges Waschen mit abs. Pentan vom anhaftenden Mineralöl befreit. Dann überschichtete man mit 5 ml abs. Benzol und gab unter Argon 80 mg **74** in 5 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Schliesslich setzte man noch einen Tropfen einer Lösung von 20 mg Äthanol in 10 ml abs. Benzol zu und kochte unter Argon und Rühren während 2 Std. Anschliessend kühlte man ab und addierte zur Suspension vorsichtig 0,4 ml Methanol. Zur Hydrolyse der acetylierten Funktionen wurde eine weitere Std. unter Rückfluss gekocht. Dann gab man auf gesättigte wässrige (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung, extrahierte mit Essigester, wusch mit ges. wässriger NaCl-Lösung neutral, trocknete und dampfte die organische Phase im Vakuum ein. Dabei resultierten 50 mg **76** [IR.: 3500 (breit), 2840, 1635], die ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in 4 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 über Nacht bei Zimmertemp. acetyliert wurden. Dann dampfte man im Vakuum ein und chromatographierte in Essigester/Methanol 19:1. Dabei konnten 47 mg kristallines Lactam **77** eluiert werden, die nach Umkristallisation aus Äther/Hexan bei 254–255° schmolzen. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +114° (*c* = 0,40). IR.: 3510, 2860, 2840, 1730, 1635, 1240. NMR.: 0,97/s CH<sub>3</sub>-19, 1,38/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,05+2,08/2s 11+20-OCOCH<sub>3</sub>, 2,72+3,66/2d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 19 CH<sub>2</sub>-15, 2,84+3,97/2d/J = 14 CH<sub>2</sub>-18, 3,07/s NCH<sub>3</sub>, 3,35/s 3-OCH<sub>3</sub>, 4,04+4,29/2d/J = 18 CH<sub>2</sub>-1', 4,41/m CH-7, 5,1–5,3/m CH-11+CH-20, 6,16/bm CH-16. MS.: M<sup>+</sup> = 547.

C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>9</sub> Ber. C 63,60 H 7,55 N 2,56% Gef. C 63,31 H 7,55 N 2,77%

(20S)-3-*β*-Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ ,20-diacetoxy-14 $\beta$ O,18N-[ep(oxy-(2'oxo- $\alpha$ thano)-N-methylimino)]- $\Delta^{7,16,5\beta}$ -pregnadien (**78**). 30 mg **77** wurden in 0,9 ml abs. Pyridin mit 0,02 ml SOCl<sub>2</sub> (frisch dest.) während 2 Std. bei Zimmertemp. belassen. Dann gab man auf wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, extrahierte mit Essigester und wusch mit ges. wässriger NaCl-Lösung neutral. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase anfallende Rohprodukt wurde in Essigester chromatographiert. Dabei wurden 18 mg **78** isoliert, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. IR.: 2840, 1730, 1650 und 1635 (Doppelbande), 1250. NMR.: 0,82/s CH<sub>3</sub>-19, 1,39/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,05+2,10/2s 11+20-OCOCH<sub>3</sub>, 3,10/s NCH<sub>3</sub>, 3,33/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,44+3,93/2d/J = 14 CH<sub>2</sub>-18, 4,12+4,34/2d/J = 17 CH<sub>2</sub>-1', 4,90/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 4) CH-11, 5,36/q/J = 6 CH-20, 5,96/m CH-16, 6,16/bm CH-7. MS.: M<sup>+</sup> = 529 (C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>).

Aus den Randfraktionen von verschiedenen Dehydratisierungsansätzen konnte daneben in weniger als 10proz. Ausbeute das (20S)-3-*β*-Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ ,20-diacetoxy-14 $\beta$ O,18N-[ep(oxy-(2'oxo- $\alpha$ thano)-N-methylimino)]- $\Delta^{6,16,5\beta}$ -pregnadien gefasst werden. Smp. 143–144° (2mal kristallisiert aus Äther/Hexan). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +135° (*c* = 0,48). IR.: 2830, 1730, 1630, 1240. NMR.: 0,93/s CH<sub>3</sub>-19, 1,35/d/J = 6 CH<sub>3</sub>-21, 2,03+2,10/2s 11+20-OCOCH<sub>3</sub>, 2,39/d/J = 2 CH-8, 3,08/s NCH<sub>3</sub>, 3,16+4,36/2d/J = 14 CH<sub>2</sub>-18, 3,33/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,94+4,20/2d/J = 17 CH<sub>2</sub>-1', 5,50/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 4) CH-11, 5,30/q/J = 6 CH-20, 5,55/d/J<sub>6,7</sub> = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>7,8</sub> = 2) CH-7, 5,90/m (2H) CH-6+CH-16 MS.: M<sup>+</sup> = 529 (C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>).

(20S)-3-*β*-Methoxy-3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -oxido-11 $\alpha$ ,20-dihydroxy-14 $\beta$ O,18N-[ep(oxy $\alpha$ thano-N-methylimino)]- $\Delta^{7,16,5\beta}$ -pregnadien (**79**). a) 18 mg **78** wurden in 3 ml abs. Äther mit 40 mg LiAlH<sub>4</sub> während 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend zerstörte man den Hydridüberschuss durch vorsichtige Zugabe von ges. wässriger (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung und gab dann auf 5proz. wässrige NH<sub>3</sub>-Lösung. Diese wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit ges. wässriger NaCl-Lösung neutral gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das anfallende Rohprodukt konnte mittels präp. DC. im System Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol = 16:4:1:1 gereinigt werden, wobei 10 mg des einheitlichen Amins **79** anfielen, die 2mal umkristallisiert bei 106–107° schmolzen<sup>28</sup>). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -33° (*c* = 0,60). IR.: 3340, 2840, 1100, 990. NMR.: 0,88/s CH<sub>3</sub>-19, 1,43/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,10–2,80/div. m CH<sub>2</sub>-2', 2,36/s NCH<sub>3</sub>, 2,37+3,21/2d/J<sub>15,15</sub> = 18 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>15,16</sub> = 3 bzw. 2) CH<sub>2</sub>-15, 2,71/s CH<sub>2</sub>-18, 3,30/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,56/Achtliniensignal/J<sub>1',1'</sub> = 14/J<sub>1',2'</sub> = 5 bzw. 2,5 CH-1', 3,84/d/J<sub>11,12 $\alpha$</sub>  = 9 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12 $\beta$</sub>  = 4) CH-11<sup>32</sup>), 4,04/Achtliniensignal/J<sub>1',1'</sub> = 14/J<sub>1',2'</sub> = 7 bzw. 2 CH-1', 4,45/q/J = 7 CH-20, 5,67/m CH-16, 6,25/d/J<sub>6 $\beta$ ,7</sub> = 6 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>6 $\alpha$ ,7</sub> = 2) CH-7 (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O; vgl. Fig. 1 und 2). MS.: M<sup>+</sup> = 431.

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub> Ber. C 69,57 H 8,64 N 3,25% Gef. C 69,41 H 8,61 N 3,34%

b) 2 mg natürliches Batrachotoxinin A (1)<sup>27</sup>) wurden in 0,5 ml 0,1N methanolischer HCl 30 Min. bei Zimmertemp. belassen. Dann gab man auf eine ges. wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Das resultierende Rohprodukt wurde mittels präp. DC. im Laufmittelsystem Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:1 gereinigt und die dabei erhaltenen Kristalle einmal umkristallisiert. Identifizierung mit **79** nach Misch-Smp.<sup>28</sup>), MS. und DC. in den Systemen Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:1, Benzol/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:1 sowie Essigester/Methanol 4:1.

*2',2'-Dideuterioderivat 80.* 30 mg **78** wurden mit 60 mg LiAlD<sub>4</sub> in 5 ml Äther während 5 Std. bei Siedetemperatur reduziert. Anschliessend zerstörte man den Deuteridüberschuss durch Zugabe von wässriger (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung, gab auf 5proz. wässrige NH<sub>3</sub>-Lösung, arbeitete auf und reinigte das Rohprodukt wie **78** → **79**. Dabei wurden 13 mg **80** erhalten, mit denen keinerlei Kristallisationsversuche unternommen wurden. NMR.: 0,88/s CH<sub>3</sub>-19, 1,43/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,36/s NCH<sub>3</sub>, 2,37+3,21/2d/J<sub>15,15</sub> = 18 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>15,16</sub> = 3 bzw. 2) CH<sub>2</sub>-15, 2,71/s CH<sub>2</sub>-18, 3,30/s 3-OCH<sub>3</sub>, 3,56+4,04/2d/J = 13 CH<sub>2</sub>-1', 3,84/d/J<sub>11,12α</sub> = 9 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 4) CH-11<sup>32</sup>), 4,45/q/J = 7 CH-20, 5,67/m CH-16, 6,25/d/J<sub>6β,7</sub> = 6 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>6α,7</sub> = 2) CH-7. MS.: M<sup>+</sup> = 433 (C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>D<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>).

*Batrachotoxinin A (1)* [2-6]. 23 mg **79** kochte man mit 12 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 3 ml 90proz. wässrigem Aceton während 1 Std. Dann verdünnte man mit Essigester, gab auf 5proz. wässrige NH<sub>3</sub>-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Dabei resultierten nach präp. DC. in Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:1 14 mg Batrachotoxinin A (**1**), die nach Kristallisation bei 160-162° schmolzen<sup>29</sup>) (vgl. auch<sup>28</sup>)). [α]<sub>D</sub> = -42° (c = 0,45). IR.: 3580, 3350 (breit). NMR.:<sup>30</sup>)<sup>31</sup>) 0,88/s CH<sub>3</sub>-19, 1,40/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21<sup>31</sup>), 2,30-2,80/div. *bm* CH<sub>2</sub>-2', 2,32+3,21/2d/J<sub>15,15</sub> = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>15,16</sub> = 3 bzw. 2) CH<sub>2</sub>-15<sup>31</sup>) (bei Einstrahlung mit der Frequenz des Olefinprotons CH-16 vereinfachen sich die beiden, zusätzlich aufgespaltenen Dublette zu zwei Dubletten mit J<sub>15,15</sub> = 19), 2,35/s NCH<sub>3</sub>, 2,71/s CH<sub>2</sub>-18, 3,78/d/J<sub>11,12α</sub> = 9 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 4) CH-11<sup>31</sup>)<sup>32</sup>), 3,55+4,05/2*m* CH<sub>2</sub>-1', 4,46/q/J = 7 CH-20 (bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH<sub>3</sub>-21 vereinfacht sich das Signal zu einem Singulett), 5,66/*m* CH-16<sup>31</sup>), 6,24/d/J<sub>6β,7</sub> = 6 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>6α,7</sub> = 2) CH-7<sup>31</sup>) (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O; vgl. Fig. 3). MS.: M<sup>+</sup> = 417 (3,5%), 330 (100%). Identifizierung mit natürlichem Batrachotoxinin A nach NMR.-Spektrum<sup>29</sup>), IR.-Spektrum, MS. sowie DC. in den Systemen Essigester/Methanol 4:1 sowie Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:1.

*2',2'-Dideuteriobatrachotoxinin A (81).* 13 mg **80** wurden mit 7 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 3 ml 90proz. wässrigem Aceton wie **79** → **1** umgesetzt. Dabei resultierten 7 mg **81**, mit denen keine Kristallisationsversuche durchgeführt wurden. NMR.: 0,88/s CH<sub>3</sub>-19, 1,40/d/J = 7 CH<sub>3</sub>-21, 2,32+3,21/2d/J<sub>15,15</sub> = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>15,16</sub> = 3 bzw. 2) CH<sub>2</sub>-15, 2,35/s NCH<sub>3</sub>, 2,71/s CH<sub>2</sub>-18, 3,78/d/J<sub>11,12α</sub> = 9 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>11,12β</sub> = 4) CH-11<sup>32</sup>), 3,55+4,05/2d/J = 13 CH<sub>2</sub>-1', 4,46/q/J = 7 CH-20, 5,66/*m* CH-16, 6,24/d/J<sub>6β,7</sub> = 6 (zusätzliche Feinstruktur durch J<sub>6α,7</sub> = 2) CH-7 (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O; vgl. Fig. 4). MS.: M<sup>+</sup> = 419 (2,3%), 330 (100%), 90 (60%).

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Für die Aufnahme von NMR.-Spektren im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. J. F. M. Oth danken wir Fr. I. Buhrow und Frau H. Walker. Für umfangreiche massenspektroskopische Analysen und wertvolle Diskussionen danken wir Herrn PD Dr. J. Seibl.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 245. Mitt.: R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz & H. Wehrli, Helv. 55, 1151 (1972).
- [2] F. Märki & B. Witkop, Experientia 19, 329 (1963).
- [3] J. W. Daly, B. Witkop, P. Bommer & K. Biemann, J. Amer. chem. Soc. 87, 124 (1965).
- [4] T. Tokuyama, J. Daly, B. Witkop, I. L. Karle & J. Karle, J. Amer. chem. Soc. 90, 1917 (1968).
- [5] T. Tokuyama, J. Daly & B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 91, 3931 (1969).
- [6] I. L. Karle & J. Karle, Acta Cryst. B 25, 428 (1969).
- [7] E. X. Albuquerque, J. W. Daly & B. Witkop, Science 172, 995 (1971).

- [8] *H. Berner, L. Berner-Fenz, R. Binder, W. Graf, T. Grüttler, C. Pascual & H. Wehrli*, *Helv.* **53**, 2252 (1970).
- [9] *H. Wehrli*, *Chimia* **23**, 403 (1969).
- [10] *L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli*, *Helv.* **53**, 2258 (1970).
- [11] *W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli*, *Helv.* **53**, 2267 (1970).
- [12] *E. Gössinger, W. Graf, R. Imhof & H. Wehrli*, *Helv.* **54**, 2785 (1971).
- [13] *W. Graf, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli*, *Helv.* **54**, 2789 (1971).
- [14] *W. Graf, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli*, *Helv.* **55**, 1545 (1972).
- [15] *R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, W. Schnüriger & H. Wehrli*, *Helv.* **54**, 2775 (1971).
- [16] *E. Pfenninger, D. E. Poel, C. Beyse, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger*, *Helv.* **51**, 772 (1968).
- [17] *W. Klyne & D. H. R. Barton*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1500 (1949).
- [18] *Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein*, *Helv.* **45**, 1317 (1962).
- [19] *J. Schmidlin & A. Wettstein*, *Helv.* **44**, 1596 (1961).
- [20] *Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser & E. Angliker*, *Helv.* **30**, 385 (1947).
- [21] *D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller & M. M. Pechet*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2640 (1960).
- [22] *W. Graf*, Promotionsarbeit ETH 1971.
- [23] *H. Wehrli*, Habilitationsschrift ETH 1971.
- [24] *H. Heymann & L. F. Fieser*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 4054 und 5252 (1951).
- [25] *H. Heymann & L. F. Fieser*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5938 (1952).
- [26] *K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland & A. Wettstein*, *Helv.* **44**, 179 (1961).
- [27] *A. L. Nussbaum, F. E. Carlon, E. P. Oliveto, E. Townley, P. Kabasakalian & D. H. R. Barton*, *Tetrahedron* **18**, 373 (1962).
- [28] *U. Kerb, H. D. Berndt, U. Eder, R. Wiechert, P. Buchschacher, A. Furlenmeier, A. Fürst & M. Müller*, *Experientia* **27**, 759 (1971).
- [29] *E. Berner, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 1542 (1947).
- [30] *C. H. Robinson & R. Henderson*, *J. org. Chemistry* **37**, 565 (1972).
- [31] *Y. Kishi, M. Aralani, H. Tanino, T. Fukuyama & T. Goto*, *Chem. Commun.* 1972, 64.
- [32] *L. A. Carpino*, *J. org. Chemistry* **35**, 3971 (1970).
- [33] *J. D. Albright & L. Goldman*, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 2416 (1967).
- [34] *R. Binder & H. Wehrli*, *Helv.* **51**, 1989 (1968).

## 7. Arbeiten über Phosphorsäure- und Thiophosphorsäure-ester mit einem heterocyclischen Substituenten

6. Mitteilung<sup>1)</sup>

### 3-Acyl-thio- und -dithio-carbazinsäure-alkylester und 2'-(Dialkoxy-phosphinothioyl)-carbonsäurehydrazide sowie deren Ringschluss zu 3-Acyl-5-alkoxy- und -5-alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-onen bzw. 3-(Dialkoxy-phosphinothioyl)-5-substit.-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onen

von Kurt Rüfenacht

Forschung Agrarchemikalien, R-1038.4.13, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel

(5. X. 72)

*Summary.* Thio- and dithio-carbazic acid alkyl esters, acylated in position 3 by radicals of carboxylic, sulfonic, phosphoric, thiophosphoric or thiophosphonic acids, undergo spontaneous ring closure with phosgene, in absence of any acid binding agent, to form the corresponding

<sup>1)</sup> 5. Mitt. siehe [1].