

151. Steroide und Sexualhormone

244. Mitteilung [1]

Synthese der C-20 epimeren 7,8-Dihydrobatrachotoxine

von **W. Graf**, **Frl. E. Gössinger**, **R. Imhof** und **H. Wehrli**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

Herrn Professor Dr. *A. Wettstein* zu seinem 65. Geburtstag gewidmet

(14. 3. 72)

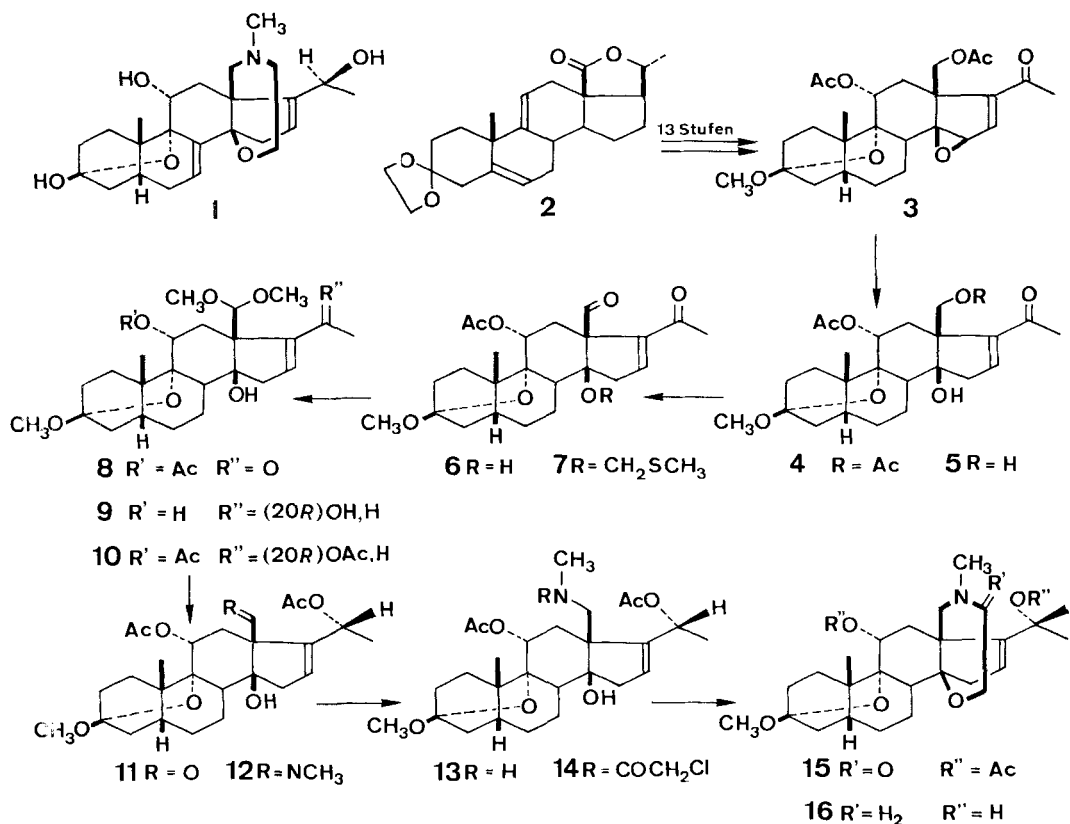
Summary. A novel synthesis leading to the C(20) epimeric 7,8-dihydroderivatives **16** [1] and **34** of batrachotoxinin A (**1**) [5] is described.

Ausgehend vom Epoxid **3**, das von uns bereits früher [2] aus dem 18,20-Lacton **2** [3] dargestellt worden ist, beschrieben wir in den vorangehenden Mitteilungen [1] [4] die Synthese des 3-O-Methyl-7,8-dihydroderivates **16** von Batrachotoxinin A (**1**)¹⁾ mit unbekannter Konfiguration an C(20)²⁾ (Schema 1): Eine katalytische Wasserstoffübertragung führte dabei zum 14-Alkohol **4**, der sich an C(18) zum 14,18-Diol **5** hydrolysieren liess. Die anschliessende Oxydation mit CrO₃ in Pyridin-Methylen-

-
- 1) Für die Arbeiten zur Isolation und Strukturaufklärung von **1** vgl. [5] und die dort zitierten früheren Arbeiten von *Witkop et al.*
 - 2) Auf Grund eines vorweggenommenen Vergleichs von NMR.-Daten der beiden an C(20) epimeren Dihydroderivate **16** [1] (δ u. a. = 1,40/d/J = 6 CH₃-21, 2,38/s NCH₃, 2,71 + 2,87/2 d/J = 13 CH₂-18, 4,27/q/J = 6 CH-20, 5,73/m CH-16) und **34** (δ u. a. = 1,40/d/J = 7 CH₃-21, 2,37/s NCH₃, 2,76/s CH₂-18, 4,44/q/J = 7 CH-20, 5,70/m CH-16) mit denjenigen von Batrachotoxinin A (**1**) [5]³⁾ (δ u. a. = 1,40/d/J = 7 CH₃-21, 2,35/s NCH₃, 2,71/s CH₂-18, 4,46/q/J = 7 CH-20, 5,66/m CH-16), dessen (20 S)-Konfiguration mittels Röntgenanalyse [6] festgestellt worden ist, wird dem bereits früher beschriebenen Dihydroderivat **16**, dessen NMR.-Signale CH-20 und CH₂-18 sich bezüglich Verschiebung und Aufspaltung wesentlich von denjenigen des Batrachotoxinins A (**1**) unterscheiden, *provisorisch* die (20 R)-Konfiguration (**16** = 3-O-Methyl-20-epi-7,8-dihydrobatrachotoxinin A) zugeordnet. Der heute erstmals beschriebenen Verbindung **34** mit für CH-20 und CH₂-18 im Vergleich zu **1** weitgehend gleichartigen NMR.-Signalen kommt damit die (20 S)-Konfiguration (**34** = 3-O-Methyl-7,8-dihydrobatrachotoxinin A) zu.
 - 3) Die gegenüber [5] abweichenden Werte in den chemischen Verschiebungen der NMR.-Signale von **1** ergaben sich aus einer nochmaligen Aufnahme des Spektrums 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. Für die Überlassung von Batrachotoxinin A (**1**) zur nochmaligen Aufnahme des NMR.-Spektrums danken wir Herrn Prof. Dr. *B. Witkop*, National Institutes of Health, Bethesda/USA, bestens.

chlorid⁴⁾ lieferte in nicht befriedigender Ausbeute (ca. 40%)⁵⁾ die Aldehydverbindung **6**, die selektiv in das 18-Dimethoxyderivat **8** umgewandelt werden konnte. Eine Reduktion von **8** mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol/Methylcyclohexan bei -78° (\rightarrow **9**) und eine Acetylierung ergaben in ca. 45-proz. Ausbeute das sterisch einheitliche (20*R*)-11 α ,20-Diacetat **10**⁶⁾. Saure Acetalspaltung führte darauf in wiederum nur 60-proz. Ausbeute zum Aldehyd **11**, der sich unter milden Reaktionsbedingungen (Methylamin/Benzol bei Zimmertemperatur in Gegenwart eines H₂O-bindenden Molekularsiebes) in das N-Methyliminoderivat **12** umwandeln liess. Reduktion mit Li[(CN)BH₃]⁷⁾ (\rightarrow **13**) und Umsatz mit Chloracetylchlorid ergaben

Schema 1



4) Zur Methodik vgl. [7].

5) Andere Oxydationsreagenzien wie z. B. CrO₃ in Pyridin, CrO₃ in Aceton-H₂SO₄ oder Pyridin-SO₃-Komplex [8] führten ausgehend von **5** in noch schlechteren Ausbeuten zum Aldehyd **6**. Dabei ergaben sich überdies Probleme bezüglich Reproduzierbarkeit der einzelnen Versuche.

6) Für alle 20-Hydroxy- bzw. 20-Acetoxyverbindungen der vorliegenden Arbeit erfolgte die vorläufige Konfigurationszuordnung an C-(20) aufgrund ihrer Verknüpfung mit **16** oder **34** (vgl. Fussnote 2).

7) Zur Methodik vgl. [9].

schliesslich das N-Chloracetat **14** (Ausbeute **11** → **14** ca. 40%), welches in befriedigender Ausbeute mittels Basenbehandlung (→ **15**) und LiAlH_4 -Reduktion in das 3-O-Methyl-20-epi-7,8-dihydrobatrachotoxinin A (**16**) [1]²⁾ überführt werden konnte. Bezogen auf das 14,18-Diol **5** ergab sich somit bei der von uns früher beschriebenen Synthese von **16** [1] eine Gesamtausbeute von ca. 1,6%.

In Fortsetzung dieser Arbeiten berichten wir heute einerseits über einen ausbeute-mässig verbesserten Zugang zum Dihydroderivat **16** und andererseits über die Darstellung der zu **16** bezüglich C(20) epimeren Verbindung **34**. Die Erarbeitung eines leistungsfähigeren Zuganges zur Modellverbindung **16** erwies sich im Hinblick auf die zurzeit in unserem Laboratorium nach analogen Prinzipien in Bearbeitung befindliche Partialsynthese von Batrachotoxinin A (**1**)⁸⁾ als unumgänglich. Ebenso war es aus Gründen der Konfigurationszuordnung an C(20) (vgl. Fussnote 2 der vorliegenden Arbeit) und nicht zuletzt auch wiederum im Hinblick auf die Synthese von Batrachotoxinin A (**1**) wünschenswert, allgemein anwendbare Reaktionssequenzen auszuarbeiten, die zu beiden bezüglich C(20) epimeren Derivaten (**16** und **34**) führen.

Ein erster, wesentlich verbesserter Zugang zur Dihydroverbindung **16** resultierte aus einer Überarbeitung der Reaktionssequenz vom 14,18-Diol **5** über den Aldehyd **6** zum Dimethoxyderivat **8** (Schema 1): Zu diesem Zwecke wurde die präparativ unbefriedigende CrO_3 -Oxydation **5** → **6** (ca. 40-proz. Ausbeute; vgl. dazu auch Fussnote 5) durch ein von *Albright & Goldman* [11] erstmals beschriebenes Oxydationsverfahren ersetzt, d.h. durch Behandlung von **5** mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid. Dabei resultierte in nahezu quantitativer Ausbeute eine 18-Aldehydverbindung, der aufgrund der spektroskopischen Daten⁹⁾ [NMR.: u.a. $\delta = 2,16/\text{s}$ SCH_3 , $4,48/\text{s}$ OCH_2S , $9,76/\text{s}$ CH-18 ¹⁰⁾] die 14-O-Methyl-thiomethylstruktur **7**¹¹⁾ zugeordnet werden musste. Eine anschliessende Behandlung von **7** mit HCl in Methanol führte dann wiederum in hoher Ausbeute unter gleichzeitiger Abspaltung der 14-O-Methyl-thiomethylgruppe zum 18-Dimethylacetal **8**, das nach dem ursprünglichen Verfahren [1] in **16** überführt werden konnte.

Es war in der Folge naheliegend, die, abgesehen von Säureangriffen, relativ inerte O-Methyl-thiomethylgruppe im weiteren Verlaufe der modifizierten Synthese zur Maskierung des gegenüber Basen¹²⁾ ausserordentlich labilen 14-Hydroxy-20-acetoxy- Δ^{16} -Systems zu benützen. Die Säurelabilität der zur Diskussion stehenden Schutzgruppe, die bereits unter vergleichsweise milden Acetalisierungsbedingungen (**7** → **8**)

⁸⁾ Vgl. den bereits veröffentlichten ersten Teil der Partialsynthese von **1** [10].

⁹⁾ Die IR., NMR., UV- und MS.-Daten stimmen mit den vorgenommenen Strukturzuordnungen überein und werden in der Regel nur im experimentellen Teil der Arbeit angeführt.

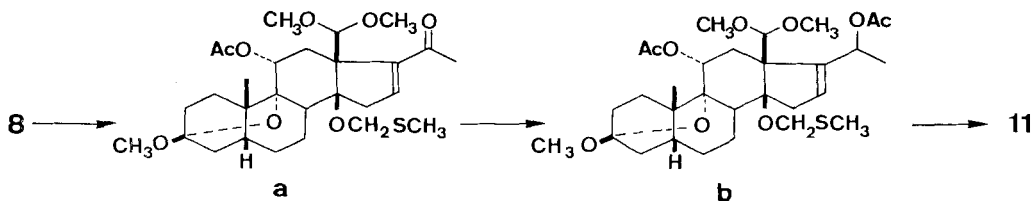
¹⁰⁾ Erfolgt die Oxydation im System Hexadeuteriodimethylsulfoxid/Acetanhydrid, so wird erwartungsgemäss das entsprechende Pentadeuterioproduct erhalten, dessen NMR.-Spektrum sich von demjenigen des undeuterierten Produktes durch das Fehlen der Signale bei 2,16 und 4,48 ppm unterscheidet (s. exp. Teil).

¹¹⁾ Die Ausbildung von O-Methyl-thiomethylverbindungen als Nebenprodukte bei der Oxydation von sek. Alkoholen wurde bereits früher von *Albright & Goldman* [11] beobachtet.

¹²⁾ Vgl. dazu [1] und insbesondere die dort gegenüber früheren Modellversuchen [2] [12] mit im Ring D gesättigten Verbindungen, trotz schonenderen Reaktionsbedingungen erzielten schlechteren Ausbeuten.

abgespalten wird, erforderte weitere Modifizierungen des Synthesekonzeptes¹³⁾, wobei gleichzeitig nach Möglichkeiten zur Darstellung der zu **16** epimeren Dihydroverbindung **34** gesucht werden sollte. Dazu wurde auf das Diol **5** [4] zurückgegriffen, das sich unter ausserordentlich milden Bedingungen (2,2-Dimethoxypropan; Spuren von *p*-Toluolsulfonsäure; Zimmertemp.; 20 Min. Reaktionsdauer) praktisch quantitativ in das Acetonid **17** überführen liess (Schema 2). Eine Reduktion von **17** mit $\text{Li}[\text{Al}(t\text{-BuO})_3\text{H}]$ in Dioxan bei 70° ergab in 65-proz. Ausbeute ein ca. (2:1)-Gemisch der epimeren (20*R*)- bzw. (20*S*)-Alkohole **18** bzw. **20**, das sich an Kieselgel in Methylenchlorid/Methanol praktisch quantitativ in seine Komponenten auftrennen liess. Damit bestand erstmals eine gangbare Möglichkeit zur Herstellung des zu **16** an C(20) epimeren Dihydrobatrachotoxininderivates **34**. Da die vorliegende Arbeit jedoch optimale Zugänge zu **16** wie auch zu **34** erbringen sollte, musste nun versucht werden, die Ausbeuten an **18** bzw. **20** zu erhöhen. Dieses Ziel liess sich auf zwei grundsätzlich verschiedenen Wegen erreichen. Einmal konnte das bei der Reduktion von **17** anfallende unerwünschte Epimere (**18** bzw. **20**) mittels einer MnO_2 -Oxydation¹⁴⁾ in das Enon **17** zurückgeführt und dann für eine nochmalige Reduktion verwendet werden. Eine zweite Möglichkeit zur gezielten Herstellung von **18** bzw. **20** konnte ausgehend von **17** durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen (Reduktionsmittel, Temperatur, Lösungsmittel usw.) realisiert werden. Auch ohne genaue Kenntnis der Konformation des eingesetzten Ausgangsmaterials **17** war es naheliegend, einerseits die Raumbeanspruchung des bei der Reduktion eingesetzten Metallhydrides¹⁵⁾ und andererseits auch die Reaktionstemperatur¹⁶⁾ zu variieren. Ein erster Schritt in dieser Richtung

¹³⁾ Im Rahmen von orientierenden Vorversuchen liess sich durch nochmalige Behandlung von **8** mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid die im Verlaufe der vorangehenden Stufe (**7** → **8**) eliminierte O-Methyl-thiomethylgruppe, wenn auch in nicht sehr hoher Ausbeute, nochmals einführen (→ **a**). Anschliessende Reduktion und Acetylierung lieferte darauf das Zwischenprodukt **b**, das bei Säurebehandlung einmal mehr unter gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppe in den Aldehyd **11** umgewandelt wurde. Um nun die labile 14-Hydroxy-20-acetoxy-*A*¹⁶⁾-Gruppierung auch im Verlaufe der Reaktionssequenz zur Einführung der 18-Methylamino-funktion (vgl. **11** → **12** → **13**) entsprechend zu schützen, müsste die 14-O-Methyl-thiomethylgruppe schliesslich ein drittes Mal eingeführt werden. Auf die Ausarbeitung einer derart aufwendigen und wenig ergebnisreichen Synthesevariante wurde *a priori* verzichtet.



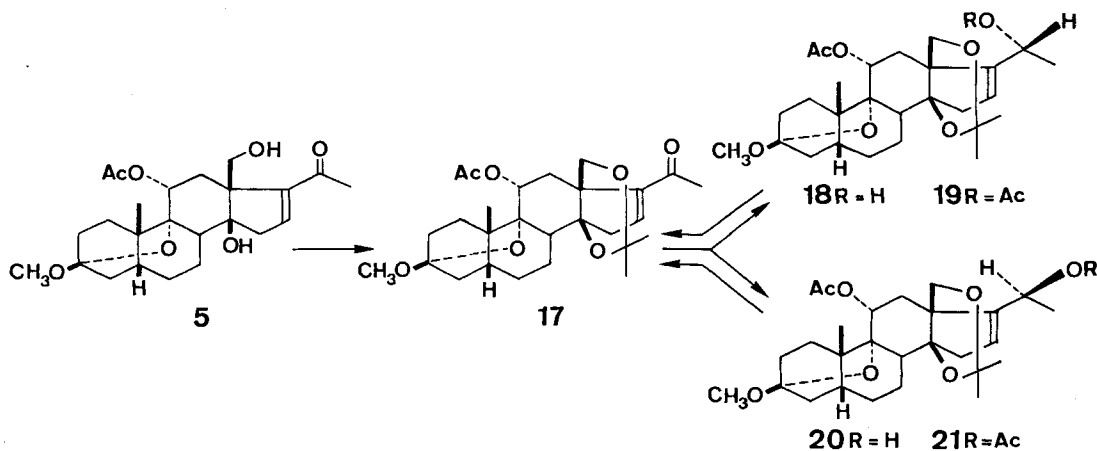
¹⁴⁾ Die besten Ergebnisse (ca. 85% Ausbeute) lieferte ein Verfahren von *Carpino* [13], bei dem als Oxydationsmittel MnO_2 an Aktivkohle in siedendem Benzol eingesetzt wurde.

¹⁵⁾ Im Hinblick auf die Synthes. des Batrachotoxinins A (**1**)⁸⁾ wurden diejenigen Hydride gewählt, welche Estergruppen nicht reduzieren. Dadurch fielen LiAlH_4 und auch Diisobutylaluminiumhydrid, welches früher zur Reduktion der nicht blockierten 14-Hydroxyverbindung **8** (→ **9**) eingesetzt worden ist, ausser Betracht.

¹⁶⁾ Durch eine Variation der Reaktionstemperatur lässt sich unter Umständen das konformative *cisoid-transoid*-Gleichgewicht des Enon-Chromophors in **17** und damit ev. auch die mengenmässige Zusammensetzung des bei der Reduktion anfallenden Gemisches der Verbindungen **18** und **20** beeinflussen.

bestand im Ersatz des $\text{Li}[\text{Al}(t\text{-BuO})_3\text{H}]$ durch $\text{Li}[\text{Al}(t\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{O})_3\text{H}]$ [14] mit einer vergleichsmässig noch grösseren Raumbeanspruchung. Dabei wurde wiederum in Dioxan bei 80° in 72-proz. Ausbeute ein Gemisch der Epimeren **18** und **20** erhalten. Eine chromatographische Auftrennung ergab in diesem Falle ein Verhältnis von **18** zu **20** wie 3:1 (gegenüber 2:1 bei Verwendung von $\text{Li}[\text{Al}(t\text{-BuO})_3\text{H}]$). Um nun noch den Einfluss der Temperatur auf die Reduktion von **17** zu überprüfen, musste das gegenüber den *t*-Alkoxyhydriden bedeutend reaktivere NaBH_4 ¹⁷⁾ eingesetzt werden, da die vorher erwähnten Reduktionsmittel schon bei Zimmertemperatur und besonders im darunter liegenden Temperaturbereich mit **17** nicht mehr oder nur noch sehr langsam reagierten. Erste orientierende Vorversuche zur Reduktion von **17** mit NaBH_4 bei Zimmertemperatur und bei 0° zeigten ermutigende Ergebnisse, indem mit sinkender Reaktionstemperatur eine deutliche Zunahme des Produktanteils der bisher immer nur als Nebenprodukt gefassten Verbindung **20** dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden konnte. Ein in präparativem Maßstab bei -30° und einer Reaktionsdauer von 19 Std. durchgeführter Versuch ergab dann bei 83-proz. Gesamtausbeute ein Produktverhältnis der Dirole **18** zu **20** wie 1:4¹⁸⁾. Damit konnten die Versuche zur sterisch gezielten Darstellung der beiden C(20)-Epimeren **18** und **20** ausgehend vom α,β -ungesättigten Keton **17** erfolgreich abgeschlossen werden.

Schema 2



Ausgehend von dem aus **18** bereiteten Diacetat **19** wurde nun noch ein ausbeute-mässig verbesserter Zugang zum bereits früher beschriebenen 3-O-Methyl-20-epi-7,8-dihydrobatrachotoxinin (**16**) [1]²⁾ erschlossen, währenddem die Verbindung **20** bzw.

¹⁷⁾ Noch reaktivere Hydride wie z. B. LiAlH_4 konnten aus den oben¹⁵⁾ diskutierten Gründen nicht für diese zweckgebundenen Tieftemperaturreduktionen eingesetzt werden. Von zusätzlichem Interesse ist auch die Tatsache, dass NaBH_4 nicht zur Reduktion des entsprechenden Enons **8** mit freier Hydroxygruppe an C(14) verwendet werden konnte, indem derartige NaBH_4 -Reduktionen unter gleichzeitiger Absättigung der 16-Doppelbindung zu gesättigten Alkoholen geführt haben [1]. Demgegenüber konnten bei der NaBH_4 -Reduktion des Acetonids **17** bisher keinerlei gesättigte Nebenprodukte in fassbaren Mengen nachgewiesen werden.

¹⁸⁾ Bei noch tieferen Reduktionstemperaturen wurde praktisch kein Umsatz von **17** beobachtet.

das Diacetylderivat **21** zur Darstellung von 3-O-Methyl-7,8-dihydrobatrachotoxinin **34**²⁾ diente (Schema 3). Dazu wurden primär in getrennten Ansätzen die Acetonid-schutzgruppen von **19** und **21** mittels sauren Hydrolysen abgespalten (\rightarrow **22** bzw. \rightarrow **27**)¹⁹⁾. Die beiden Diole **22** und **27** wurden sodann wie **5** \rightarrow **7** in Dimethylsulfoxyd/Acetanhydrid zu den 14-O-Methyl-thiomethyl-18-aldehyden **23** bzw. **28** oxydiert. Die hier diskutierte Reaktionssequenz über die 14,18-Acetonide ermöglichte damit zusätzlich zur synthetischen Erschliessung der zweiten an C(20) epimeren Modellreihe eine sinnvolle Verwertung des O-Methyl-thiomethylsubstituenten zum Schutze der labilen 14-Hydroxy-20-acetoxy- Δ^{16} -Systeme für die nun folgenden Umsetzungen¹²⁾ ¹³⁾. Im Gegensatz zur entsprechenden Reaktionssequenz in der 14-Hydroxyreihe (vgl. **11** \rightarrow **12** \rightarrow **13** [1]) liessen sich die geschützten Aldehyde **23** bzw. **28** mit Methylamin im Bombenrohr in die Schiff'schen Basen **24** bzw. **28** umwandeln, die sich ohne Reinigung mit dem relativ stark basischen NaBH₄ in Methanol²¹⁾ zu den Aminen **25** und **30** reduzieren liessen. Die wiederum ungereinigten Amine wurden darauf mit Chloracetylchlorid zu den 14-O-Methyl-thiomethyl-chloracetaten **26** bzw. **31** acyliert und diese durch direkte Nachbehandlung mit HCl in Methanol in die 14-Hydroxy-chloracetate **14** [1] bzw. **32** überführt. Ausgehend vom Diol **5** konnte das bekannte Chloracetat **14** [1] auf diesem Wege in ca. 14-proz. Ausbeute²²⁾ dargestellt werden. Im Vergleich dazu betrug die Ausbeute der früher beschriebenen Reaktionsfolge (**5** \rightarrow **6** \rightarrow **8** \rightarrow **9** \rightarrow **10** \rightarrow **11** \rightarrow **12** \rightarrow **13** \rightarrow **14**) [1] nur ca. 4%. Nach dem ursprünglichen Verfahren [1] lieferte **14** schliesslich über das Lactam **15** das bereits bekannte 3-O-Methyl-20-epi-7,8-dihydrobatrachotoxinin A (**16**)²⁾. In gleicher Weise gelangte man vom (20*S*)-Chloracetat **32** über das Lactam **33** zum 3-O-Methyl-7,8-dihydrobatrachotoxinin A (**34**).

Die Struktur von **34** wird durch NMR.- und MS.-Daten hinlänglich belegt. So beobachtet man im NMR.-Spektrum von **34** (CDCl₃ + D₂O; Fig. 1) neben den Signalen der Gerüstmethylgruppen [δ = 1,02/s CH₃-19, 1,40/d/J = 7 CH₃-21] diejenigen der N-Methylgruppe [δ = 2,37] sowie der 3-O-Methylgruppe [δ = 3,40]. Die beiden Protonen an C(11) und C(20) geben Anlass zu einem Dublett mit zusätzlicher Aufsplit-

¹⁹⁾ Die Umsetzung von **21** zum Diol **27** erfolgte in wasserfreiem Methanol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure. Demgegenüber beobachtete man unter gleichartigen Reaktionsbedingungen bei der Abspaltung der Acetonidgruppierung von **19** zusätzlich eine Umacetylierung zur entsprechenden 14,20-Dihydroxy-18-acetoxy-Verbindung. Diese Umacetylierung liess sich weitgehend vermeiden, wenn die Hydrolyse von **19** in wässrigem Methanol durchgeführt wurde (\rightarrow **22**)²⁰⁾. Dieser Unterschied im Verhalten von **22** und **27** kann unter Vernachlässigung weiterer konformativer Einflüsse im Falle der nicht reaktiven (20*S*)-Verbindung **27** auf eine ausgeprägte *syn*-Interaktion zwischen CH-16 und CH₃-21 im hypothetischen siebengliedrigen Übergangszustand der Umesterung zurückgeführt werden. Damit würde auch die bereits vorweggenommene, auf NMR.-Argumenten beruhende Konfigurationszuordnung (Fussnote 2) der beiden bezüglich C(20) epimeren Reihen zusätzlich gestützt.

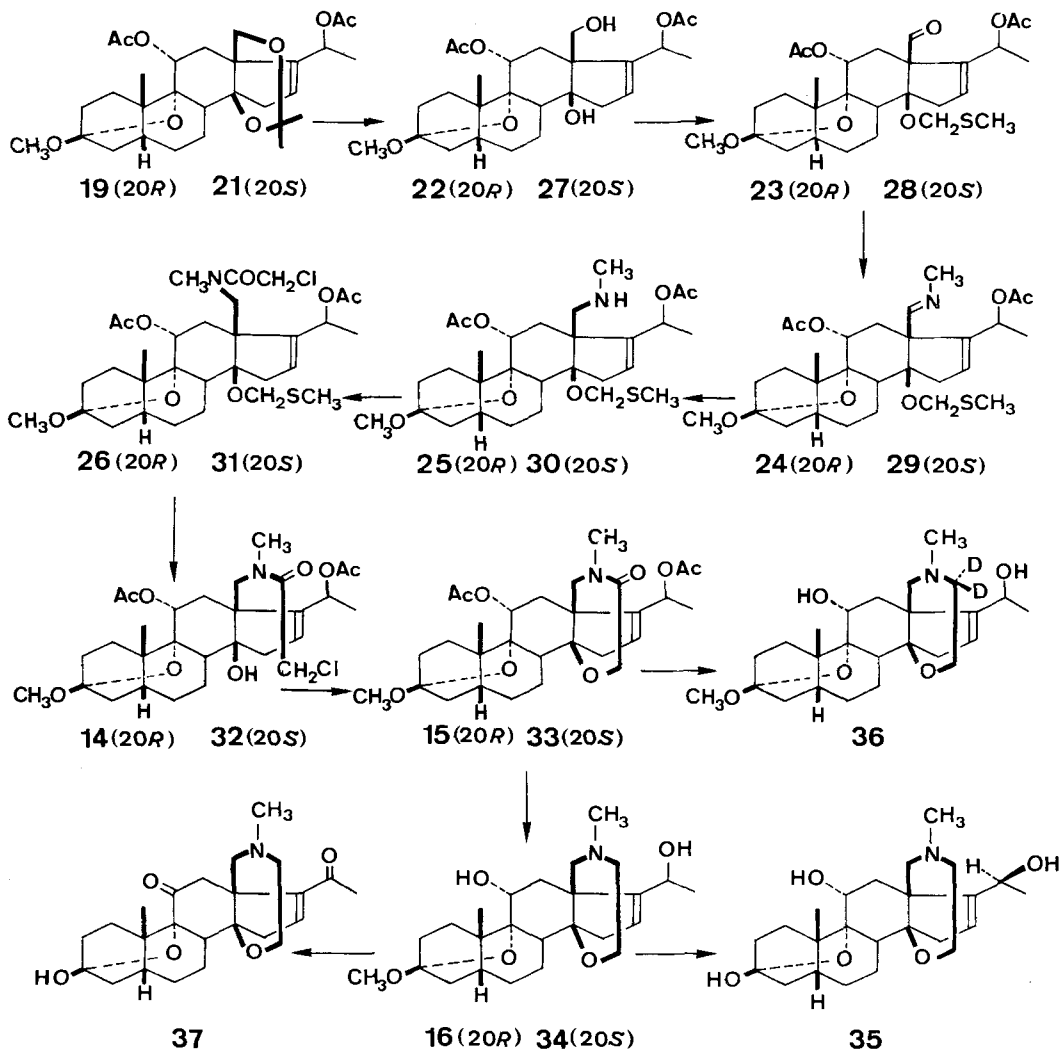
²⁰⁾ Da unter Chromatographiebedingungen gleichartige Umesterungen erfolgten, wurde **22** ohne Reinigung weiter verarbeitet.

²¹⁾ Demgegenüber liess sich die 14-Hydroxyverbindung **12** nur mit Li[(CN)BH₃] in einem praktisch neutralen Puffersystem zum Amin **13** umsetzen [1]⁷⁾.

²²⁾ Dabei wurde für den Reduktionsschritt **17** \rightarrow **18** eine Ausbeute von 62% angenommen, wie sie sich bei Reduktion von **17** mit Li[Al(*t*-C₃H₁₁O)₃H] und einmaliger Rückoxydation, d. h. bei Wiederverwertung des unerwünschten Epimeren **20**, erreichen lässt.

terung²³) [CH-11: $\delta = 3,72/d|J_{11,12\alpha} = 9$ (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta} = 4$)] bzw. zu einem Quadruplett [CH-20: $\delta = 4,44/q|J = 7$]. Die Kernspininteraktionen zwischen CH-20 und CH₃-21 wurden überdies durch einen Entkopplungsversuch

Schema 3



gesichert, indem sich bei Einstrahlung der Methylfrequenz [$\delta = 1,40$] das Quadruplett bei $\delta = 4,44$ zu einem Singulett vereinfachte. Weiterhin sind im NMR.-Spektrum von 34 das Multipllett bei $\delta = 5,70$ dem Olefinproton CH-16 sowie die beiden zusätzlich aufgespaltenen Dublette bei 2,18 bzw. 3,22 [$J_{15,15} = 18$ (zusätzliche Feinstruktur

²³) Bei Aufnahme in CDCl₃ in Abwesenheit von D₂O erschien CH-11 als breites unstrukturiertes Multipllett.

durch $J_{15,16} = 3$ bzw. 2] den Wasserstoffen an C(15) zuzuteilen. Auch diese Zuordnung wurde durch Entkopplung belegt, indem eine Einstrahlung mit der Frequenz des Olefinprotons CH-16 die Signale der allylständigen Protonen an C-(15) erwartungsgemäss zu scharf strukturierten Dubletten vereinfachte. Weiterhin geben die Protonen CH₂-18 Anlass zu einem Singulett bei $\delta = 2,76$. Aufgrund der chemischen Verschiebung wurden die teilweise von anderen Signalen überlagerten Multiplette bei ca. $\delta = 2,3$ und 2,6 [total 2H; CH₂-2'] bzw. ca. $\delta = 3,40 + 3,50 + 3,94 + 4,06 + 4,18$ [total 2H; CH₂-1'] den vom Stickstoff bzw. Sauerstoff flankierten Brückenwasserstoffen zugeordnet. Zur Bestätigung der NMR.-Zuordnung der Brückenprotonen wurde das Lactam **33** mit LiAlD₄ zum 2',2'-Dideuterioderivat **36** reduziert. Erwartungsgemäss unterscheidet sich das NMR.-Spektrum von **36** (CDCl₃ + D₂O; Fig. 2) vom Spektrum

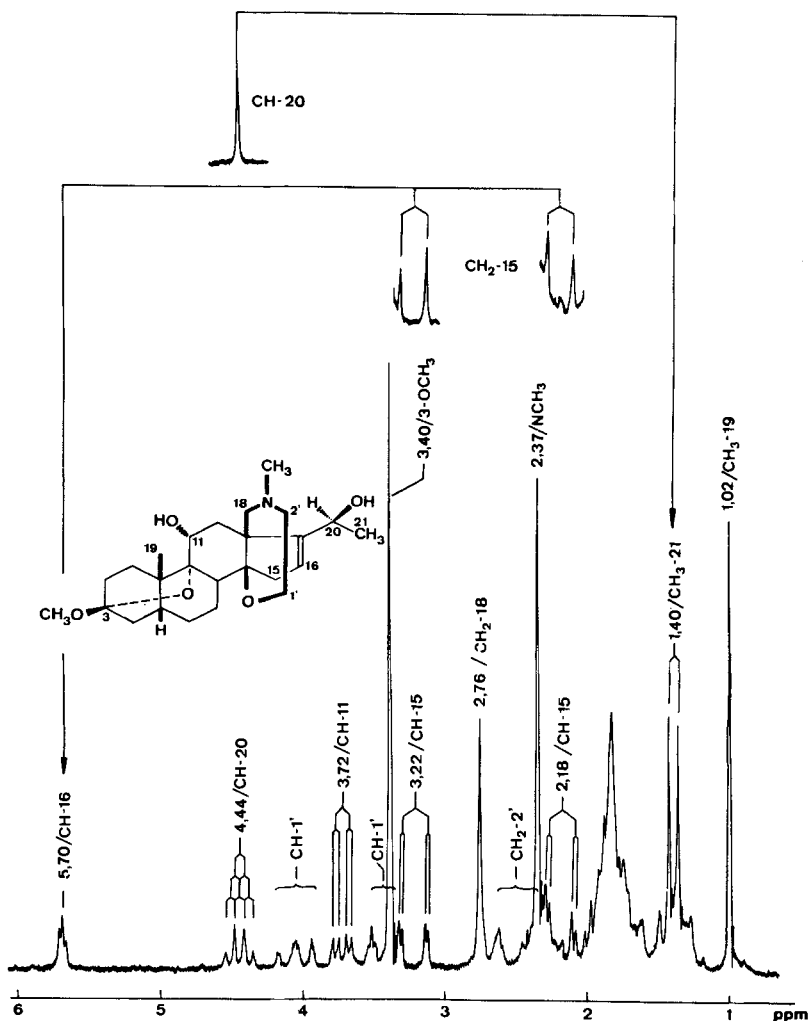


Fig. 1. NMR.-Spektrum von **34** (100 MHz, CDCl₃ + D₂O)

der Verbindung **34** lediglich durch das Fehlen der Multiplette bei $\delta = 2,3$ und $2,6$, die in **34** den Protonen $\text{CH}_2\text{-}2'$ zugeordnet worden sind, sowie durch Vereinfachung der $\text{CH}_2\text{-}1'$ Multiplette zu einem AB-System [$\delta = 3,44 + 4,04/2d/J = 13$].

Im Massenspektrum von **34**, das sich bezüglich Fragmentierungsmodus von demjenigen der an C(20) epimeren Verbindung **16** [1] nicht wesentlich unterscheidet,

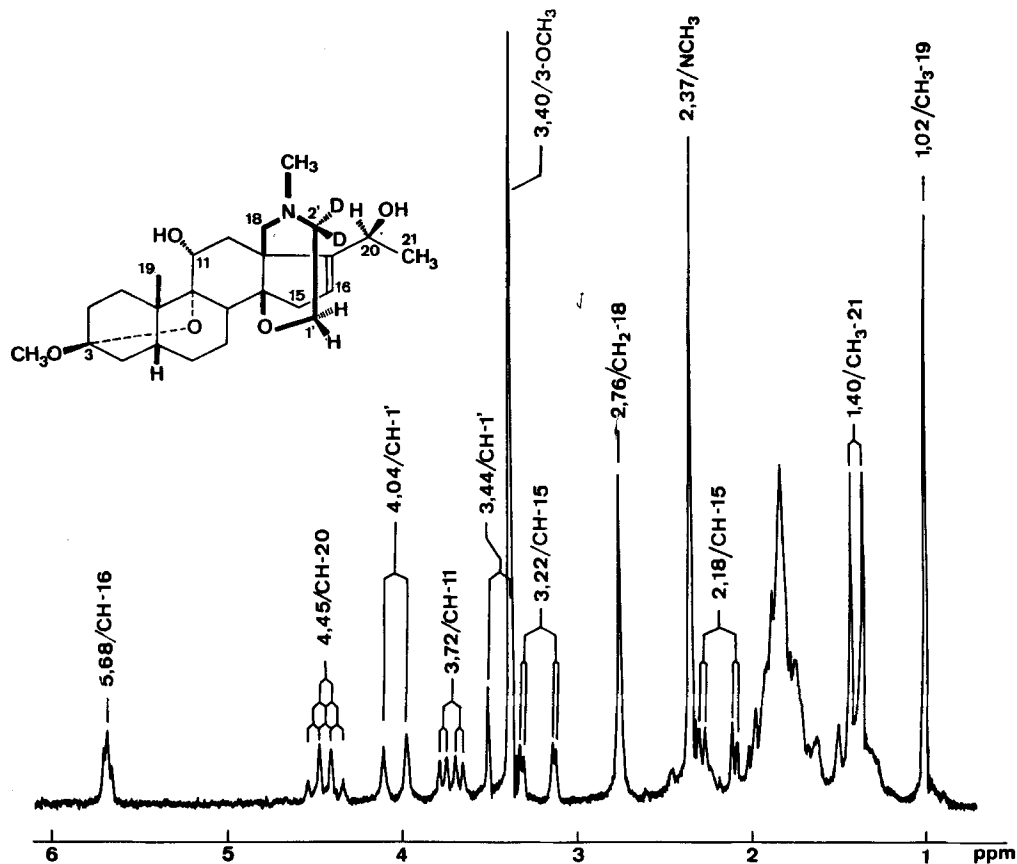


Fig. 2. NMR.-Spektrum von **36** (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

beobachtet man, ausgehend vom Molekel-Ion [$M^+ = 433$ (24%)], eine dominierende Abspaltung der Heterobrücke [$M^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 = 346$ (45%)], gefolgt von zweimaliger Wassereliminierung. Das protonierte Fragment der Heterobrücke mit der Massenzahl 88 (100%) bildet den Basispeak des Spektrums. Das dem Amin **34** entsprechende Dideuterioderivat **36** zeigt im Massenspektrum, ausgehend vom Molekel-Ion [$M^+ = 435$ (15%)], eine völlig analoge Abspaltung der dideuterierten Heterobrücke [$\rightarrow m/e = 346$ (35%)], wiederum gefolgt von einer zweimaligen Wassereliminierung [Basispeak: m/e 90 (protoniertes Dideuteriobrückenfragment)].

Auf der Basis eines Vergleichs geeigneter NMR.-Signale (vgl. auch Fussnote 2) der beiden an C(20) epimeren Dihydrobatrachotoxininderivate **16** und **34** mit den-

jenigen der sterisch definierten (20*S*)-Verbindung **1** [5–6] wurde der Verbindung **34** *provisorisch* ebenfalls die (20*S*)-Konfiguration zugeordnet. Diese vorläufige Zuordnung stützte sich auf die weitgehend gleiche chemische Verschiebung für CH-20 in **1** und **34** ($\delta = 4,46$ und $4,44$) bei einer wesentlich grösseren Verschiebungsabweichung des entsprechenden Signals von **16** ($\delta = 4,27$). Zusätzlich gibt die Methylengruppe CH₂-18 in **16** Anlass zur Ausbildung eines AB-Signalsystems, währenddem die entsprechenden Protonen in **1** und **34** als Singulette bei 2,71 resp. 2,76 ppm erscheinen. Der für **16** und **34** auf einer derartigen NMR.-Basis vorgenommene Versuch einer Konfigurationszuordnung konnte in der Folge von *Karle & Karle* mittels dreidimensionaler Röntgenanalyse von **16**²⁴⁾ in jeder Hinsicht bestätigt werden²⁵⁾.

Unter Berücksichtigung der damit *eindeutig* festgelegten Struktur und Konfiguration von 3-O-Methyl-20-epi-7,8-dihydrobatrachotoxinin (**16**) hatte nun noch eine Verknüpfung der beiden konfigurativen Reihen sowie die Freisetzung von 7,8-Dihydrobatrachotoxinin (**35**), d.h. eine Hydrolyse der 3-Methoxygruppe von **34** zu erfolgen. Die Verknüpfung der beiden Reihen gelang unter gleichzeitiger Hydrolyse

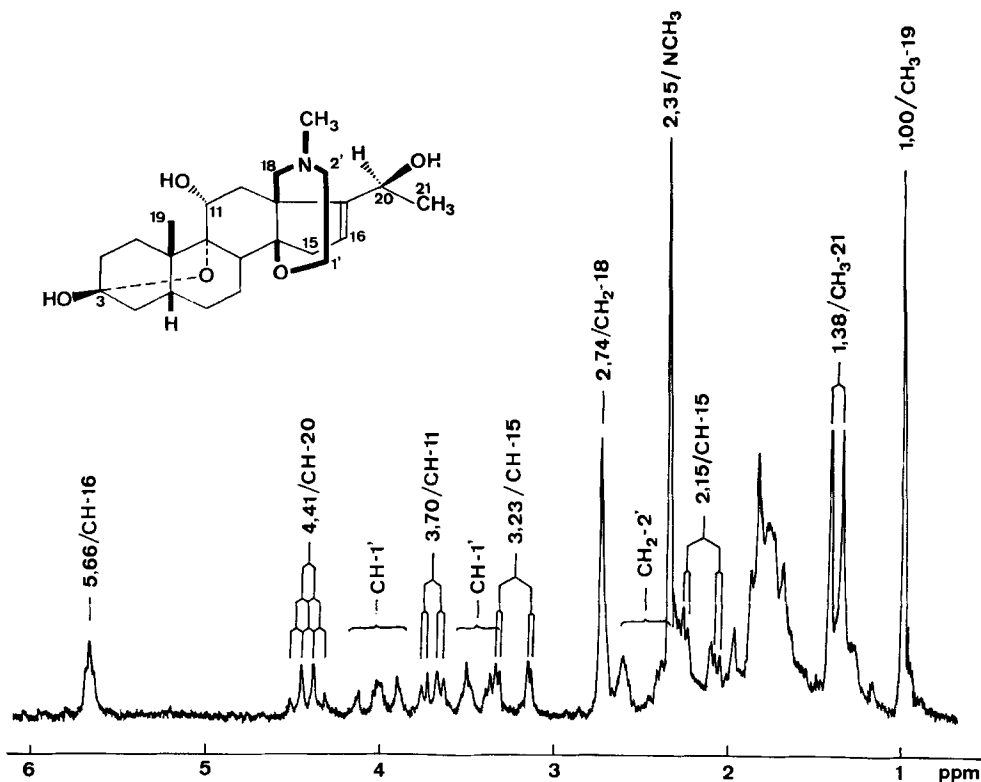


Fig. 3. NMR.-Spektrum von **35** (100 MHz, CDCl₃ + D₂O)

²⁴⁾ Über die Röntgenanalyse von **16** wird von *Karle & Karle* an anderer Stelle berichtet.

²⁵⁾ Für die Durchführung der Röntgenanalyse sowie für die Überlassung des Resultates vor dessen Veröffentlichung danken wir Herrn und Frau Dres. *J. und I. L. Karle*, U.S. Naval Research Laboratory, Washington, D.C., USA.

der Methoxygruppen durch Oxydation von **16** und **34** mit CrO_3 in Aceton/ H_2SO_4 zum α,β -ungesättigten 11,20-Dioxoderivat **37**. Die Überführung von **34** in 7,8-Dihydrobatrachotoxinin (**35**) erfolgte durch Behandlung von **34** mit *p*-Toluolsulfosäure in Aceton/Wasser. Die Struktur von **35** wurde wiederum durch spektroskopische Daten belegt. So können im NMR.-Spektrum von **35** ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$; Fig. 3), das sich vom Spektrum der 3-O-Methylverbindung **34** im wesentlichen nur durch das Fehlen des Signales der 3-Methoxygruppe unterscheidet, die Methylgruppen CH_3 -19 und CH_3 -21 sowie die N-Methylgruppe zugeordnet werden. Eindeutige Zuordnungen ergeben sich auch für CH-16, CH-11 und CH-20 sowie für die Methylengruppen CH_2 -15 und CH_2 -18 (vgl. Fig. 3). Unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus den vergleichenden NMR.-Analysen von **34** und dessen 2',2'-Dideuterioderivates **36** können zusätzlich auch die komplexen Signale der vier Brückenprotonen von **35** interpretiert werden. Das Massenspektrum von **35** (Fig. 4) zeigt das erwartete dominierende Fragmentierungsverhalten, indem ausgehend vom Molekel-Ion [$M^+ = 419$ (46%)] die intakte Heterobrücke abgespalten wird [$\rightarrow m/e = 332$ (70%)], gefolgt von dreimaliger Wassereliminierung.

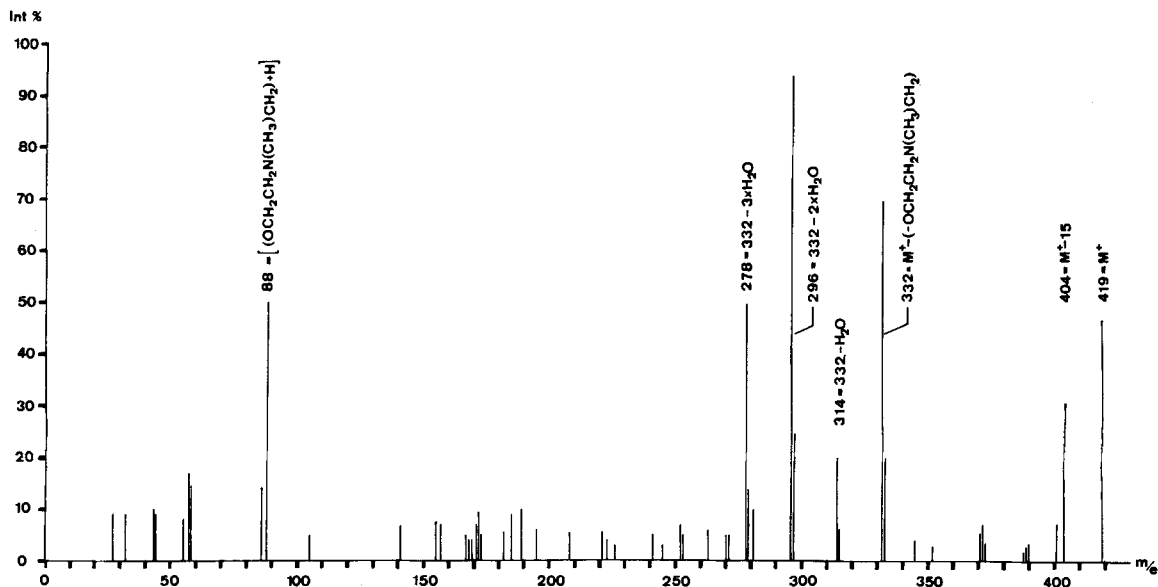


Fig. 4. Massenspektrum von **35**

Zusatz bei der Korrektur (14. 6. 1972). Nach den in dieser Arbeit dargelegten Prinzipien ist es inzwischen gelungen, Batrachotoxinin A (**1**) partialsynthetisch zu erschliessen [vgl. dazu R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz & H. Wehrli, Helv. 55, 1151 (1972)].

Der CIBA-GEIGY AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. E. G. dankt ausserdem der Syntex SA, Mexiko, für ein Stipendium.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [15].

3β-Methoxy-3α,9α-oxido-11α-acetoxy-14β-O-methyl-thiomethyl-18,20-dioxo-Δ¹⁶-5β-pregnen (**7**). 128 mg **5** [4] wurden in 3 ml abs. Dimethylsulfoxid gelöst, mit 3 ml abs. Acetanhydrid versetzt und 17 Std. bei Zimmertemp. belassen. Dann arbeitete man auf und chromatographierte das angefallene Rohprodukt in Benzol/Essigester 1:1. Dabei resultierten 116 mg Kristalle, die nach Kristallisation bei 179–182° schmolzen. $[\alpha]_D = -52^\circ$ (0,38). IR.: 2830, 2740, 1730, 1665, 1610, 1240. UV.: 235 (6900). NMR.: 1,02/s CH₃-19, 2,08/s 11-OCOCH₃, 2,16/s SCH₃, 2,39/s CH₃-21, 2,78/d/J_{15,15} = 20 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 3) CH-15, 3,42/s 3-OCH₃, 3,70/d/J_{15,15} = 20 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 2) CH-15, 4,48/s OCH₂S, 4,68/d/J_{11,12α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12β} = 4) CH-11, 6,88/m CH-16, 9,76/s CH-18. MS.: M⁺ = 492.

C₂₆H₃₆O₇S Ber. C 63,40 H 7,37 S 6,51% Gef. C 63,26 H 7,34 S 6,70%

3β-Methoxy-3α,9α-oxido-11α-acetoxy-14β-O-deuteriomethyl-thiodeuteriomethyl-18,20-dioxo-Δ¹⁶-5β-pregnen. 18 mg **5** [4] wurden wie **5** → **7** in 1 ml Hexadeuteriodimethylsulfoxid und 0,5 ml Acetanhydrid oxydiert. Dabei resultierten 14 mg des der Verbindung **7** entsprechenden Penta-deuterioderivates, dessen NMR.-Spektrum sich von demjenigen von **7** durch das Fehlen der Signale bei 2,16 und 4,48 ppm unterscheidet. MS.: M⁺ = 497 (C₂₆H₃₁D₅O₇S).

3β,18,18-Trimethoxy-3α,9α-oxido-11α-acetoxy-14β-hydroxy-20-oxo-Δ¹⁶-5β-pregnen (**8**). 68 mg **7** belies man 3 Std. in 4 ml 0,1 N HCl in Methanol bei Zimmertemp. Dann gab man auf wässrige NaHCO₃-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Chromatographie in Benzol/Essigester 1:1 ergab 55 mg Kristalle. Identifikation mit **8** [4] nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und NMR.-Spektrum.

14 → *18-Acetonid von 3β-Methoxy-3α,9α-oxido-11α-acetoxy-14β,18-dihydroxy-20-oxo-Δ¹⁶-5β-pregnen* (**17**). 2 g **5** [4] wurden mit 60 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 80 ml 2,2-Dimethoxypropan 20 Min. gerührt. Dann wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und aufgearbeitet. Einmalige Kristallisation des Rohproduktes sowie Chromatographie der dabei resultierenden Mutterlauge in Benzol/Essigester 1:1 lieferten insgesamt 1,9 g **17**. Smp. 183–184°. $[\alpha]_D = -47^\circ$ (0,38). IR.: 1730, 1665, 1615, 1370 (stark), 1240. UV.: 239 (8300). NMR.: 1,00/s CH₃-19, 1,22 + 1,44/2 s C(CH₃)₂, 2,07/s 11-OCOCH₃, 2,33/s CH₃-21, 2,35/d/J_{15,15} = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 3) CH-15, 3,30/d/J_{15,15} = 19 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 2) CH-15, 3,40/s 3-OCH₃, 4,05 + 4,31/2 d/J = 13 CH₂-18, 5,18/d/J_{11,12α} = 10 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12β} = 6) CH-11, 6,72/m CH-16. MS.: M⁺ = 474.

C₂₇H₃₈O₇ Ber. C 68,33 H 8,07% Gef. C 68,20 H 8,06%

Metallhydridreduktionen von 17. a) 316 mg **17** wurden in 15 ml abs. Dioxan mit 700 mg Li[Al(t-BuO)₃H] während 15 Min. bei 70° reduziert. Übliche Aufarbeitung und Chromatographie in Methylenchlorid/Methanol 20:1 ergaben zuerst 142 mg kristallines *14* → *18-Acetonid von (20R)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-11α-acetoxy-14β,18,20-trihydroxy-Δ¹⁶-5β-pregnen* (**18**). Smp. nach drei Kristallisationen 141–143°. IR.: 3500 (breit), 2830, 1740, 1240 (CCl₄). NMR.: 0,99/s CH₃-19, 1,30 + 1,48/2 s C(CH₃)₂, 1,36/d/J = 7 CH₃-21, 2,09/s 11-OCOCH₃, 3,13/d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 16 CH-15, 3,42/s 3-OCH₃, 3,90 + 4,13/2 d/J = 12 CH₂-18, 4,23/q/J = 7 CH-20, 4,99/d/J_{11,12α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12β} = 4) CH-11, 5,77/m CH-16 (CDCl₃ + D₂O). MS.: M⁺ = 476.

C₂₇H₄₀O₇ Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 67,96 H 8,38%

Spätere Fraktionen lieferten 64 mg amorphes *14* → *18-Acetonid von (20S)-3β-Methoxy-3α,9α-oxido-11α-acetoxy-14β,18,20-trihydroxy-Δ¹⁶-5β-pregnen* (**20**). IR.: 3600, 3500 (breit), 2830, 1738, 1240 (CCl₄). NMR.: 1,02/s CH₃-19, 1,29 + 1,49/2 s C(CH₃)₂, 1,42/d/J = 7 CH₃-21, 2,11/s 11-OCOCH₃, 3,14/d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 17 CH-15, 3,44/s 3-OCH₃, 4,09/s CH₂-18, 4,51/q/J = 7 CH-20, 5,07/d/J_{11,12α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12β} = 5) CH-11, 5,68/m CH-16 (CDCl₃ + D₂O). MS.: M⁺ = 476 (C₂₇H₄₀O₇).

b) 400 mg **17** wurden in 30 ml abs. Dioxan mit 1,2 g Li[Al(t-C₅H₁₁O)₃H] [14] während 20 Min. bei 80° reduziert. Aufarbeitung und Chromatographie in Methylenchlorid/Methanol 50:1 ergaben 213 mg des (20R)-Acetonids **18** sowie 77 mg (20S)-Acetonid **20**.

c) 700 mg **17** kühlte man gelöst in 50 ml abs. Methanol auf -30° und fügte 500 mg festes NaBH_4 zu. Dann rührte man 19 Std. bei -30° , arbeitete auf und chromatographierte in Methylenchlorid/Methanol 50:1. Dabei wurden zuerst 121 mg **18** eluiert. Spätere Fraktionen ergaben 462 mg **20**.

Rückoxydation von 18. 192 mg **18** wurden mit 2 g MnO_2 auf Kohle [13] in 30 ml abs. Benzol 4 Std. gekocht. Dann fügte man nochmals 3 g MnO_2 zu und kochte anschliessend nochmals 20 Std. Darauf wurde vom Oxydationsmittel abfiltriert und eingedampft. Dabei resultierten 165 mg **17** (Identifikation nach einer Kristallisation mittels Dünnschichtchromatogramm, IR.-Spektrum und Misch-Smp.).

Rückoxydation von 20. 32 mg **20** wurden mit 500 mg MnO_2 auf Kohle [13] in 5 ml abs. Benzol 7 Std. gekocht. Dann filtrierte man vom MnO_2 ab und dampfte ein. Dabei resultierten 28 mg **17**. Identifikation nach einmaliger Kristallisation wie **18** \rightarrow **17**.

14 \rightarrow *18-Acetonid von (20R)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β ,18-dihydroxy- Δ^{16} -5 β -pregnen (19).* 331 mg **18** wurden über Nacht bei Zimmertemp. in 40 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 acetyliert. Dann dampfte man im Vakuum ein und filtrierte das Rohprodukt in CH_2Cl_2 an neutralem Al_2O_3 (Akt. III). Dabei resultierten 320 mg amorphes Diacetat **19**. IR.: 1730, 1240. NMR.: 0,99/s CH_3 -19, 1,29+1,45/2s $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 1,38/d/J = 7 CH_3 -21, 2,05+2,09/2s 11+20- OCOCH_3 , 3,09/d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 15 CH -15, 3,41/s 3- OCH_3 , 4,00/s CH_2 -18, 5,06/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta}$ = 4,5) CH -11, 5,48/q/J = 7 CH -20, 5,72/m CH -16. MS.: M^+ = 518 ($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_8$).

14 \rightarrow *18-Acetonid von (20S)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β ,18-dihydroxy- Δ^{16} -5 β -pregnen (21).* 495 mg **20** wurden wie **18** \rightarrow **19** acetyliert. Dabei resultierten 501 mg amorphes Diacetat **21**. IR.: 1730, 1240. NMR.: 0,99/s CH_3 -19, 1,25+1,45/2s $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 1,44/d/J = 7 CH_3 -21, 2,03+2,09/2s 11+20- OCOCH_3 , 3,12/d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 15 CH -15, 3,42/s 3- OCH_3 , 3,80+4,04/2d/J = 13 CH_2 -18, 5,02/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta}$ = 4) CH -11, 5,50/q/J = 7 CH -20, 5,75/m CH -16. MS.: M^+ = 518 ($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_8$).

(20R)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β ,18-dihydroxy- Δ^{16} -5 β -pregnen (22). 330 mg **19** löste man in 40 ml Methanol und versetzte mit 24 ml einer Lösung von 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol/Wasser 20:4. Dann liess man $1\frac{3}{4}$ Std. bei Zimmertemp. und arbeitete anschliessend auf. Dabei resultierten 280 mg **22**, die nicht gereinigt wurden¹⁹⁾ ²⁰⁾. IR.: 3550 (breit), 3400 (breit), 1730, 1250. NMR.: 0,98/s CH_3 -19, 1,41/d/J = 7 CH_3 -21, 2,10/s (6H) 11+20- OCOCH_3 , 3,13/d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 17 CH -15, 3,43/s 3- OCH_3 , 3,96+4,17/2d/J = 13 CH_2 -18, 4,89/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta}$ = 4) CH -11, 5,28/q/J = 7 CH -20, 5,83/m CH -16 ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$). MS.: M^+ - 18 = 460 ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_8$).

(20S)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β ,18-dihydroxy- Δ^{16} -5 β -pregnen (27). 530 mg **21** wurden in 35 ml abs. Methanol mit 15 mg *p*-Toluolsulfonsäure 15 Min. bei Zimmertemp. belassen. Aufarbeitung und einmalige Kristallisation des Rohproduktes aus CH_2Cl_2 /Hexan ergaben 398 mg Kristalle vom Smp. 175–176°. $[\alpha]_D^{25} = -1^\circ$ (0,65). IR.: 3610, 3500, 1730, 1250. NMR.: 1,00/s CH_3 -19, 1,45/d/J = 7 CH_3 -21, 2,08+2,12/2s 11+20- OCOCH_3 , 2,18+3,26/2d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 18 CH_2 -15, 3,46/s 3- OCH_3 , 3,90+4,14/2d/J = 12 CH_2 -18, 4,93/d/J_{11,12 α} = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta}$ = 5) CH -11, 5,64/q/J = 7 CH -20, 5,84/m CH -16 ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$). MS.: M^+ - 18 = 460.

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_8$ Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,13 H 8,00%

(20R)-3 β -Methoxy-3 α ,9 β -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β -O-methyl-thiomethyl-18-oxo- Δ^{16} -5 β -pregnen (23). 260 mg **22** wurden in 20 ml Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 wie **4** \rightarrow **7** umgesetzt, aufgearbeitet und in Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert. Dabei resultierten 220 mg **23**, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. IR.: 2750, 1740, 1245. NMR.: 0,96/s CH_3 -19, 1,40/d/J = 7 CH_3 -21, 2,02+2,10/2s 11+20- OCOCH_3 , 2,20/s SCH_3 , 2,56+3,40/2d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 20 CH_2 -15, 3,41/s 3- OCH_3 , 4,56/s OCH_2S , 5,28/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch $J_{11,12\beta}$ = 4,5) CH -11, 5,34/q/J = 7 CH -20, 5,87/m CH -16, 9,87/bs CH -18. MS.: M^+ = 536 ($\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{S}$).

(20S)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β -O-methyl-thiomethyl-18-oxo- Δ^{16} -5 β -pregnen (28). 298 mg **27** wurden in 9 ml Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 wie **22** \rightarrow **23** umgesetzt, aufgearbeitet und in Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert. Dabei resultierten 255 mg Kristalle.

Smp. 114–115°. $[\alpha]_D = +24^\circ$ (0,75). IR.: 2830, 2740, 1735, 1245. NMR.: 1,00/s CH_3 -19, 1,40/d/J = 7 CH_3 -21, 2,01 + 2,11/2s 11 + 20- OCOCH_3 , 2,18/s SCH_3 , 2,49 + 3,46/2d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 18 CH_2 -15, 3,42/s 3- OCH_3 , 4,45/s OCH_2S , 5,32/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 4,5) CH-11, 5,66/q/J = 7 CH-20, 5,94/m CH-16, 10,01/s CH-18. MS.: $M^+ = 536$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{S}$ Ber. C 65,25 H 8,00% Gef. C 65,13 H 8,00%

(20R)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β -hydroxy-18-(N-methyl-N-chloracetyl-amino)- Δ^{16} -5 β -pregnen (**14**) [1]. 200 mg **23** wurden in 4 ml abs. Benzol mit 2 ml gesättigter benzolischer Methylaminlösung 7 Std. im Bombenrohr auf 80° erwärmt. Dann kühlte man ab und dampfte im Vakuum ein. Die resultierenden 205 mg der rohen Schiffschen Base **24** wurden in 15 ml Methanol mit 200 mg NaBH_4 in 1 ml Wasser 10 Min. bei 15° reduziert. Dann arbeitete man auf und löste darauf das erhaltene Amin **25** (200 mg) in 20 ml alkoholfreiem Chloroform. Bei 0° versetzte man diese Lösung unter heftigem Rühren mit 1,5 ml Chloracetylchlorid sowie 140 mg NaOH in 20 ml Wasser. Nach 15 Min. arbeitete man auf. Dabei resultierten 250 mg Rohprodukt (Chloracetat **26**), das wiederum ohne Reinigung 2 Std. bei Zimmertemp. in 20 ml 0,05N abs. HCl in Methanol belassen wurde. Nochmalige Aufarbeitung und Chromatographie in Benzol/Essigester 1:1 lieferten schliesslich 80 mg kristallines Chloracetat **14**. Identifikation nach Misch-Smp., IR., NMR.- und Massenspektrum sowie Dünnschichtchromatogramm.

(20S)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 β -hydroxy-18-(N-methyl-N-chloracetyl-amino)- Δ^{16} -5 β -pregnen (**32**). 310 mg **28** wurden wie **23** \rightarrow **24** \rightarrow **25** \rightarrow **26** \rightarrow **14** über die nicht charakterisierten Verbindungen **29**, **30**, **31** in das Chloracetat **32** umgewandelt. Dabei resultierten nach Chromatographie in Benzol/Essigester 1:1 213 mg der amorphen Chloracetylverbindung **32**. IR.: 3350 (breit), 1725, 1645, 1250. NMR.: 0,88/s CH_3 -19, 1,41/d/J = 6 CH_3 -21, 2,08 + 2,12/2s 11 + 20- OCOCH_3 , 2,28 + 3,28/2d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 12 CH_2 -15, 3,05 + 4,36/2d/J = 15 CH_2 -18, 3,39 + 3,46/2s NCH_3 + 3- OCH_3 , 4,22/s CH_2Cl , 5,01/d/J_{11,12 α} = 11 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 6) CH-11, 5,45/q/J = 6 CH-20, 5,88/m CH-16 (CDCl_3 + D_2O). MS.: $M^+ = 567 + 569$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{ClNO}_8$).

(20S)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-diacetoxy-14 βO ,18 N-[ep(oxy-(2'-oxo- α thano)-N-methylimino)]- Δ^{16} -5 β -pregnen (**33**). 320 mg NaH -Dispersion wurden durch viermaliges Waschen mit absolutem Pentan vom anhaftenden Mineralöl befreit. Dann überschichtete man mit 10 ml abs. Benzol und gab unter Argon 228 mg **32** in 10 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 6 Std. Darauf wurde auf 0° abgekühlt und der Hydridüberschuss vorsichtig mit gesättigter wässriger $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung zersetzt. Übliche Aufarbeitung und Chromatographie in Essigester ergaben schliesslich 156 mg Kristalle. Smp. nach Kristallisation 166–168°. $[\alpha]_D = +12^\circ$ (1,14). IR.: 1730, 1635, 1250. NMR.: 0,96/s CH_3 -19, 1,34/d/J = 7 CH_3 -21, 2,04 + 2,09/2s 11 + 20- OCOCH_3 , 2,23 + 3,14/2d mit zusätzlicher leichter Aufspaltung/J = 18 CH_2 -15, 3,08/s NCH_3 , 3,24 + 4,26/2d/J = 14 und 3,91 + 4,17/2d/J = 18 CH_2 -18 und CH_2 -1', 3,42/s 3- OCH_3 , 4,82/d/J_{11,12 α} = 12 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 4) CH-11, 5,27/q/J = 7 CH-20, 5,92/m CH-16. MS.: $M^+ = 531$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_8$ Ber. C 65,51 H 7,77 N 2,63% Gef. C 65,41 H 7,77 N 2,63%

(20S)-3 β -Methoxy-3 α ,9 α -oxido-11 α ,20-dihydroxy-14 βO ,18 N-[ep(oxy α thano-N-methylimino)]- Δ^{16} -5 β -pregnen (**34**). 40 mg **33** reduzierte man während 5 Std. mit 100 mg LiAlH_4 in 10 ml siedendem abs. Äther. Nach Zerstörung des Hydridüberschusses durch vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung wurde auf 5-proz. wässrige NH_3 -Lösung gegeben und wie üblich aufgearbeitet. Präparative Dünnschichttrennung im System Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:1 ergab 30 mg Kristalle. Smp. nach einer Kristallisation bei 151–152°. $[\alpha]_D = +57^\circ$ (0,33). IR.: 3600, 3450 (breit), 2810, 1105, 1000, 960. NMR.: 1,02/s CH_3 -19, 1,40/d/J = 7 CH_3 -21, 2,18 + 3,22/2d/J = 18 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 3 bzw. 2; bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH-16 vereinfacht sich das Signalsystem zu 2d mit J = 18) CH_2 -15, ca. 2,30 + 2,60/2m CH_2 -2', 2,37/s NCH_3 , 2,76/s CH_2 -18, 3,40/s 3- OCH_3 , ca. 3,40 + 3,50 + 3,94 + 4,06 + 4,18/5m CH_2 -1', 3,72/d/J_{11,12 α} = 9 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12 β} = 4; bei Aufnahme des Spektrums in CDCl_3 ohne D_2O -Zugabe erscheint dieses Signal als unstrukturiertes m) CH-11, 4,44/q/J = 7 (bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH_3 -21 wird an Stelle des Quadrup-

pletts ein Singulett erhalten) CH-20, 5,70/m CH-16 (CDCl₃ + D₂O; vgl. Fig. 1). MS.: M⁺ = 433 (24%), 346 (45%), 328 (23%), 310 (95%), 88 (100%).

C₂₅H₃₉NO₅ Ber. C 69,25 H 9,07 N 3,23% Gef. C 69,46 H 9,14 N 3,11%

2',2'-Dideuterioamin (36). 30 mg 33 wurden mit 70 mg LiAlD₄ wie 33 → 34 reduziert (dabei erfolgte die anschliessende Zerstörung des Hydridüberschusses durch vorsichtige Zugabe von D₂O), aufgearbeitet und durch präparative Dünnschichtchromatographie aufgetrennt. Dabei resultierten 20 mg Kristalle, die nach Kristallisation bei 151–153° schmolzen. IR.: 3580, 3450 (breit), 2060, 1105, 1000, 955 (CCl₄). NMR.: 1,02/s CH₃-19, 1,40/d/J = 7 CH₃-21, 2,18 + 3,22/2d/J = 18 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 3 bzw. 2) CH₂-15, 2,37/s NCH₃, 2,76/s CH₂-18, 3,40/s 3-OCH₃, 3,44 + 4,04/2d/J = 13 CH₂-1', 3,72/d/J_{11,12α} = 10 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12β} = 4; bei Aufnahme des Spektrums in CDCl₃ ohne D₂O-Zugabe erscheint dieses Signal als unstrukturirtes m) CH-11, 4,45/q/J = 7 CH-20, 5,68/m CH-16 (CDCl₃ + D₂O; vgl. Fig. 2). MS.: M⁺ = 435 (15%), 346 (35%), 328 (16%), 310 (70%), 90 (100%).

β-Hydroxy-3α,9α-oxido-11,20-dioxo-14βO,18 N-[ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Δ¹⁶-5β-pregnen (37). a) 14 mg 16 [1] wurden in 4 ml Aceton mit einem Überschuss von 8N CrO₃ in 8N wässriger H₂SO₄ 15 Min. unter Rühren bei Zimmertemp. oxydiert. Dann gab man auf 5-proz. wässrige NH₃-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Präparative Dünnschichtchromatographie in Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:2 ergab 12 mg Kristalle, die nach Kristallisation bei 206–207° schmolzen. [α]_D = -29° (0,31). IR.: 3580, 2870, 2800, 2700, 1720, 1670, 1622. UV.: 234 (9650). MS.: M⁺ = 415 (C₂₄H₃₃O₅N).

b) 14 mg 34 wurden wie 16 → 37 oxydiert, aufgearbeitet und das Produkt dünn-schichtchromatographisch gereinigt. Dabei resultierten 12 mg Kristalle, die nach einer Kristallisation bei 205–206° schmolzen. Identifikation mit 37 nach Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm sowie IR.- und Massenspektren.

(20S)-β-Hydroxy-3α,9α-oxido-11α,20-dihydroxy-14βO,18 N-[ep(oxyäthano-N-methylimino)]-Δ¹⁶-5β-pregnen (35 = 7,8-Dihydrobatrachotoxinin A). 36 mg 34 wurden mit 28 mg p-Toluolsulfonsäure in einem Gemisch aus 7 ml Aceton und 0,7 ml Wasser 1 Std. gekocht. Dann gab man auf 5-proz. wässrige NH₃-Lösung und arbeitete wie üblich auf. Präparative Dünnschichtchromatographie des Rohproduktes Cyclohexan/Chloroform/Triäthylamin/Methanol 16:4:1:3 lieferte 31 mg Kristalle, die einmal umkristallisiert bei 169–170° schmolzen. [α]_D = +57° (0,64). IR.: 3580, 3400 (breit), 2810, 1100, 1080, 1065, 1030, 1010, 1000, 960, 925, 855. NMR.: 1,00/s CH₃-19, 1,38/d/J = 7 CH₃-21, 2,15 + 3,23/2d/J = 18 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{15,16} = 3 bzw. 2) CH₂-15, 2,35/s NCH₃, ca. 2,30 + 2,60/2m CH₂-2', 2,74/s CH₂-18, 3,35 + 3,50 + 3,78 + 4,02 + 4,12/5m CH₂-1', 3,70/d/J_{11,12α} = 10 (zusätzliche Feinstruktur durch J_{11,12β} = 4; bei Aufnahme des Spektrums in CDCl₃ ohne D₂O-Zugabe erscheint dieses Signal als unstrukturirtes m) CH-11, 4,41/q/J = 7 CH-20, 5,66/m CH-16 (CDCl₃ + D₂O; vgl. Fig. 3). MS.: M⁺ = 419 (46%), 404 (31%), 332 (70%), 314 (20%), 296 (100%), 278 (50%), 88 (50%) (vgl. Fig. 4).

C₂₄H₃₇O₅N Ber. C 68,70 H 8,89 N 3,34% Gef. C 68,44 H 8,88 N 3,39%

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung: W. Manser) ausgeführt. Für die Aufnahme von NMR.-Spektren danken wir Herrn Professor Dr. J. F. M. Oth. Die massenspektrometrischen Analysen verdanken wir Herrn PD Dr. J. Seibl. Besonderen Dank schulden wir Fr. R. Schaufelberger für die Bereitung der benötigten Ausgangsmaterialien.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 243. Mitt.: W. Graf, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli, Helv. 54, 2789 (1971).
- [2] W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, E. Gössinger, R. Imhof & H. Wehrli, Helv. 53, 2267 (1970).
- [3] Ch. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, Helv. 45, 1317 (1962).
- [4] E. Gössinger, W. Graf, R. Imhof & H. Wehrli, Helv. 54, 2785 (1971).
- [5] T. Tokuyama, J. Daly & B. Withop, J. Amer. chem. Soc. 97, 3931 (1969).
- [6] I. L. Karle & J. Karle, Acta Cryst. B25, 428 (1969).
- [7] R. Ratcliffe & R. Rodehorst, J. org. Chemistry 35, 4000 (1970).

- [8] *J. R. Parikh & W. von E. Doering*, J. Amer. chem. Soc. *89*, 5505 (1967).
[9] *R. F. Borch, M. D. Bernstein & H. D. Durst*, J. Amer. chem. Soc. *93*, 2897 (1971).
[10] *R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, W. Schnüringer & H. Wehrli*, Helv. *54*, 2795 (1971).
[11] *J. D. Albright & L. Goldman*, J. Amer. chem. Soc. *89*, 2416 (1967).
[12] *L. Berner-Fenz, H. Berner, W. Graf & H. Wehrli*, Helv. *53*, 2258 (1970).
[13] *L. A. Carpino*, J. org. Chemistry *35*, 3971 (1970).
[14] *Z. Tuba, M. Bor & S. Görög*, Deutsche Patentauslegeschrift 1668604.
[15] *R. Binder & H. Wehrli*, Helv. *51*, 1989 (1968).

152. Etudes sur les composés organométalliques XIV¹⁾

Réactivité du tétrabenzyltitane²⁾ (1^{ère} communication)

par **Jacques Causse, Raffaele Tabacchi** et **André Jacot-Guillarmod**

Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel

(3 V 72)

Summary. The reactivity of tetrabenzyltitanium with acetone, benzophenone, butanal, acetyl chloride, butyl acetate, ethyl chloroformate, benzonitrile, propylene oxide, carbon dioxide has been investigated.

The results show that tetrabenzyltitanium reacts like benzylmagnesium-chloride. The so-called 'anomalous reaction' is observed. Benzonitrile, propylene oxide and carbon dioxide, on the other hand, do not react.

Si l'étude de la synthèse de composés tétraorganiques du titane a fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années [3]–[8], peu d'entre eux-ci font mention des aptitudes réactionnelles de ces substances. Certes, on connaît la sensibilité de la liaison titane-carbone à l'élévation de la température [5] [9] et son inertie vis-à-vis du dioxyde de carbone [10]; toutefois, d'une manière générale, l'étude des propriétés de cette liaison n'a pas été abordée systématiquement.

Mentionnons que nous avons montré dans un précédent mémoire [5] que le brome ou l'oxygène réagissait avec le tétrabenzyltitane comme avec le chlorure de benzylmagnésium, pour donner, après hydrolyse, du bromure de benzyle et de l'alcool benzylique respectivement. Enfin, récemment, *Giannini & Zucchini* [8] ont fait réagir, en quantités stœchiométriques, l'éthanol ou le gaz chlorhydrique sur le tétrabenzyltitane; ils obtiennent ainsi le diéthoxydibenzyltitane et le chlorure de tribenzyltitane.

Dans le présent travail, nous avons étudié la réaction entre le tétrabenzyltitane et respectivement l'acétone, la benzophénone, le butanal, le chlorure d'acétyle, l'acétate de butyle, le chloroformate d'éthyle, le benzonitrile, l'oxyde de propylène, le dioxyde de carbone.

Rappelons que la synthèse du tétrabenzyltitane a été réalisée par *Boustany & Jacot-Guillarmod* [4], il y a quelques années, par action du chlorure de benzylmagnésium sur le tétrachlorure de titane à -20° . Bien que cette méthode ait l'inconvénient de conduire aussi à des produits de réduction du titane IV en titane III, elle a été utilisée avec succès par *Giannini & Zucchini* [8] pour la préparation du composé cristallisé.

¹⁾ Partie XIII, voir [1].

²⁾ Voir communication préliminaire [2].