

Rf values ($\times 100$) and UV data of marmesin from *F. carica*

Compound	Solvents					λ_{max} nm	
	BuOH/H ₂ O	IAW	2% HOAc	BAW	5% MC	MeOH	KOH
Unknown	92	87	59	96	59	245, 330	245, 331
Marmesin	93	87	60	95	59	248, 335	248, 334
Unknown + marmesin	92	87	59	96	54	—	—

BuOH/H₂O, butanol saturated with water; IAW, *iso*-propanol-ammonia-water (10:1:1); BAW, butanol-acetic acid-water (4:1:5); 5% MC, methanol-chloroform (5:95) TLC plates.

jected to liquid-liquid extraction with ether overnight to remove 'free' compounds.

The extracted aqueous residue was hydrolyzed at 100°C for 2 h after being made 2N in HCl. The hydrolysate was extracted with ether as described above to remove 'bound' compounds. The components of the 2 ether extracts (before and after hydrolysis) were separately fractionated into 'neutral' and 'phenolic' fractions by extraction with 5% NaOH. The alkaline aqueous phases were acidified and back-extracted with ether. The 4 ether extracts thus obtained were concentrated and chromatographed on Whatman 3 mm paper with 2% acetic acid (2% HOAc) as descending solvent. Additional data for identification were obtained by UV-spectroscopy and rechromatography of the eluates on Whatman No. 1 paper. Authentic ($\pm$) marmesin was applied to each chromatogram as a standard.

Results and discussion. The chromatograms were observed under UV-light (360 nm). In the hydrolysate 'neutral' fraction only a band with purple fluorescence at Rf 0.56–0.73 was observed. This was eluted with methanol and the UV-spectra of the eluate showed the characteristic maxima of marmesin not only in methanol but also in the presence of diagnostic reagents (Table). Characterization of the compound was carried out by chromatography in several solvents (Table). The amounts available (0.6 mg) were insufficient to permit an estimation of its optical activity and thus its complete identification with either (+) marmesin or (–) nodakenetin.

The co-occurrence of psoralen, bergapten and an α -hydroxy-isopropylidihydrofurocoumarin in *F. carica* lends further support to the hypothesis of the latter system as a natural precursor in the biosynthesis of

linear furocoumarins⁸. The presence of marmesin or nodakenetin in the acid hydrolysate indicates its occurrence in *F. carica* possibly as a glycoside, perhaps as the β -D-glucoside, marmesinin¹⁰.

Resumen. Marmesina, o su isómero óptico nodakenetina, fue identificada en hojas de higuera (*F. carica*) y su presencia en una planta rica en psoraleno y bergapteno favorece la hipótesis de que tal dihidrofurocumarina actúa como precursor natural en la biosíntesis de furocumarinas lineales.

J. MÉNDEZ

Department of Plant Biochemistry, C.S.I.C.,
Santiago de Compostela (Spain), 28 December 1970.

¹ W. KARRER, *Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe* (Birkhäuser-Verlag, Basel 1958), p. 550 and 551.

² T. KARIYONE, *Annual Index of the Reports on Plant Chemistry* a) 1957, 1958, 1960; b) 1962 (Hirokawa Publishing Co., Tokyo).

³ E. C. BATE-SMITH, *J. Linn. Soc.* 58, 95 (1962).

⁴ A. VÁZQUEZ, J. MÉNDEZ, M. D. V. GESTO, E. SEOANE and E. VIETTES, *Phytochemistry* 7, 161 (1968).

⁵ F. DALL'ACQUA, S. MARCIANI and G. CHIARELOTTO, *Atti Ist. Veneto Sci.* 126, 103 (1968).

⁶ R. ESTÉVEZ-REYES and A. GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, *An. R. Soc. esp. Fis. Quím.* 64B, 641 (1968).

⁷ J. MÉNDEZ and S. A. BROWN, unpublished data.

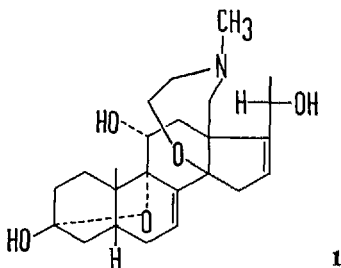
⁸ S. A. BROWN, M. EL-DAKHAKHNY and W. STECK, *Can. J. Biochem.* 48, 863 (1970).

⁹ W. STECK and B. K. BAILEY, *Can. J. Chem.* 47, 2425 (1969).

¹⁰ We thank Dr. D. J. AUSTIN, Swedish Tobacco Company, Stockholm, for his criticism and revision of the manuscript.

Zur Synthese des Batrachotoxinins: Synthese von 3 β -Acetoxy-16 β , 20 β -dihydroxy-4'-methyl-18-nor-5 β , 14 β -pregnano[13,14-f]hexahydro-1',4'-oxazepin-3'-on(20a)

Die Wirkstoffe des kolumbianischen Pfeilgiftes, die Batrachotoxine und das Hydrolyseprodukt Batrachotoxinin A (1) wurden von WITKOP et al. aus der Haut des Frosches *Phylllobates aurotaenia* isoliert¹ und deren Konstitution durch Röntgenstrukturanalyse² und Partialsynthese³ aufgeklärt.



Über die Synthese einer Verbindung mit wesentlichen Strukturmerkmalen von 1, jedoch mit fehlenden Δ^7 - und Δ^{18} -Doppelbindungen und mit der 17-Isseitenkette wurde kürzlich von WEHRLI et al.⁴ berichtet.

In dieser Publikation soll eine Synthese beschrieben werden, bei der die Bildung des Homomorpholinringes in

¹ F. MÄRKI und B. WITKOP, *Experientia* 19, 329 (1963).

² T. TOKUYAMA, J. DALY, B. WITKOP, I. L. KARLE und J. KARLE, *J. Am. chem. Soc.* 90, 1917 (1968).

³ T. TOKUYAMA, J. DALY und B. WITKOP, *J. Am. chem. Soc.* 91, 3931 (1969).

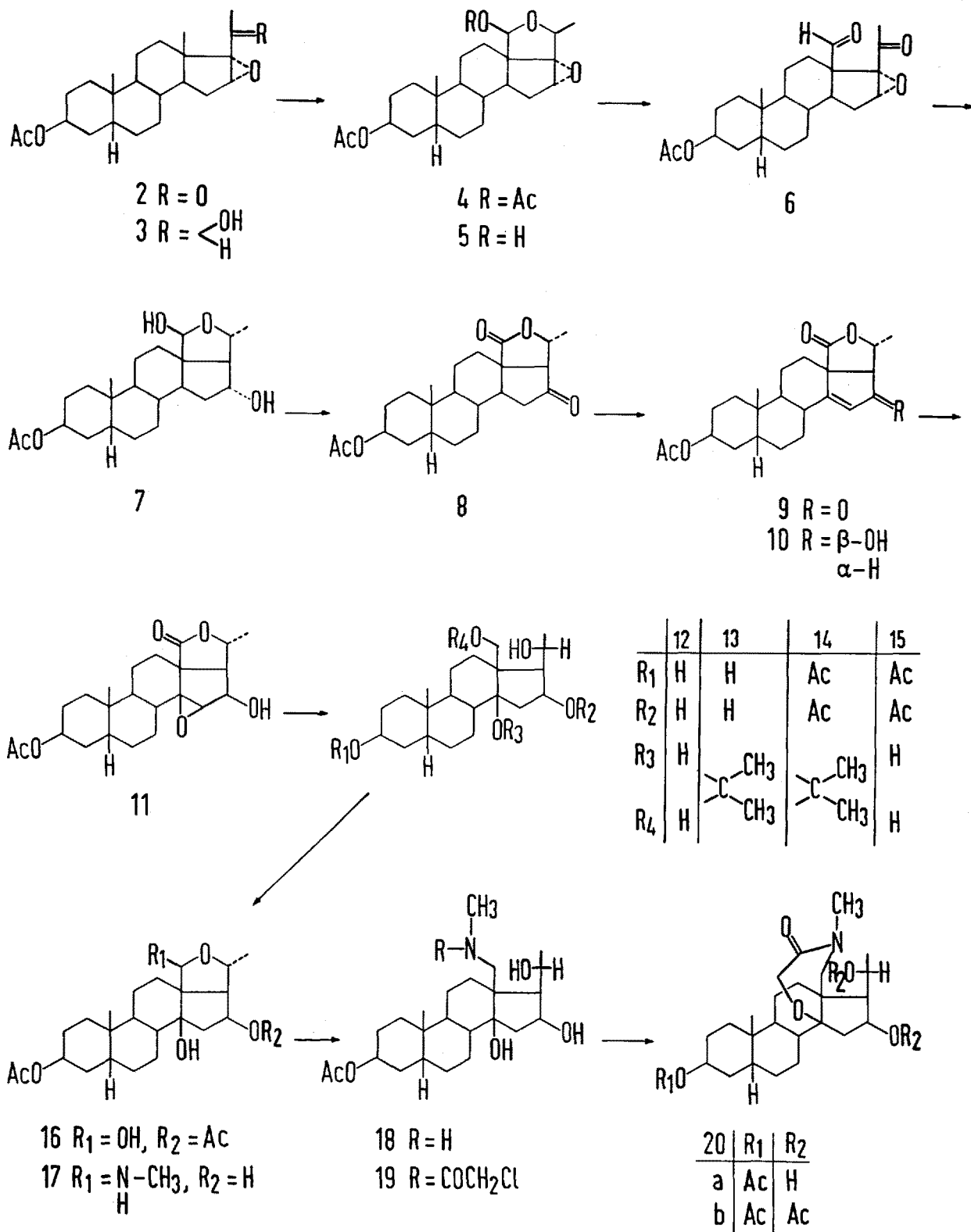
⁴ W. GRAF, H. BERNER, L. BERNER-FEUF, E. GÖSSINGER, R. IMHOF und H. WEHRLI, *Helv. chim. Acta* 53, 2267 (1970).

Gegenwart von Strukturelementen erfolgt, die später einen Aufbau des Δ^{16-20} -Hydroxysystems ermöglichen.

Als Ausgangsmaterial dafür diente das 3 β -Acetoxy-16 α ,17-epoxy-5 β -pregnan-20-on (2)⁵, dessen Reduktion mit NaBH₄ zu den diastereomeren Alkoholen 3^{6,7} führte, die mit Bleitetraacetat und Jod⁸ zu den Halbacetalacetaten 4 umgesetzt wurden. Nach partieller Verseifung oxidierte man das entstandene Lactol 5 mit DMSO/Pyridin.

SO₃-Komplex⁹ zum Ketoaldehyd 6, Smp. 170–172°.

Die reduktive Öffnung des Epoxids 6 mit Chrom-II-acetat und nachfolgende selektive Reduktion der 20-Ketogruppe mit LiAl(t-BuO)₃H führte zum 16 α -Hydroxylactol 7. Der erste Reduktionsschritt muss in Pyridin ausgeführt werden, weil in Essigsäure als Hauptprodukt die



Δ^{16} -Verbindung entsteht. Aus **7** erhielt man durch Oxidation mit Chromsäure das 16-Ketolacton **8**, Smp. 181.5–182.5°, welches durch Bromierung und Dehydrobromierung in das Δ^{14-16} -Keton **9**, Smp. 166.5–167°, übergeführt wurde.

Zur Einführung der 14 β -Hydroxygruppe wurde **9** mit LiAl(t-BuO)₃H zu **10**, Smp. 195–196°, reduziert, der entstandene Allylalkohol **10** mit Peressigsäure zum 14 β , 15 β -Epoxid **11**, Smp. 200.5–201°, oxidiert und das Epoxylacton **11** mit LiAlH₄ zum Pentol **12**, Smp. 220–222°, umgesetzt.

Nach Schutz der beiden Hydroxygruppen an C-14 und C-18 als Acetonid¹⁰ **13**, Acetylierung zu **14** und Acetonidsplaltung zu **15**, Smp. 103–105°, wurde durch selektive Oxidation der primären Hydroxygruppe mit DMSO/Pyridin·SO₃⁹ das Lactol **16**, Smp. 94–98°, erhalten. Die Umsetzung von **16** mit Methylamin in Äthanol bei 120° ergab das N-Methylaminoepoxid **17**, das mit PtO₂ in Eisessig zum N-Methylaminotriol **18**, hydriert wurde. Nach N-Acylierung von **18** mit Chloracetylchlorid⁴ in Tetrahydrofuran zu **19**, Smp. 192–193°, erfolgte die selektive Cyclisation¹¹ mit Kalium-*t*-butylat bei –20° zum 3 β -Acetoxy-16 β , 20 β -dihydroxy-4'-methyl-18-nor-5 β , 14 β -pregnano[13,14-f]hexahydro-1',4'-oxazepin-3'-on (**20a**), NMR-Signale¹²: δ 0.95 (s, 3H, C-19H), 1.35 (d, J=6Hz, 3H, C-21H), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 3.05 (s, 3H, N-CH₃), 3.42 und 4.51 (d, d, J=14Hz, 2H, C-18H), 4.13 (m, W1/2=22Hz, 2H, C-16H und C-20H), 4.39 (s, 2H, COCH₃), 5.04 (m, W 1/2=7Hz, 1H, C-3H); MS: *m/e* 463 [M], 445, 433, 432, 360, 332, 300, 270, 102, 73, 44, 43.

Durch Acetylieren von **20a** in Pyridin mit Acetanhydrid bei 100° erhält man die Verbindung **20b**, Smp. 228–229°, NMR-Signale¹²: δ 0.96 (s, 3H, C-19H), 1.22 (d, J=6Hz, 3H, C-21H), 2.02, 2.04 und 2.06 (s, s, s, 9H, 3×COCH₃), 2.59 und 4.77 (d, d, J=14Hz, 2H, C-18H), 2.95 (s, 3H, N-CH₃), 4.28 (s, 2H, COCH₃), 5.08 (m, W 1/2=15Hz, 3H, C-3H, C-16H und C-20H); MS: *m/e* 547 [M], 517, 516, 488, 487, 458, 457, 428, 427, 360, 332, 327, 300, 267, 266, 102, 101, 73, 44, 43.

Die Cyclisierung zur Hydroxygruppe an C-14 unter Ausbildung des Homomorpholinonderivates **20a** ergibt sich aus der Acetylierbarkeit der 16 β - und 20 β -Hydroxy-

gruppen (paramagnetische Verschiebung der Protonen an C-16 und C-20 im NMR um etwa 1 ppm) zu dem Triacetat **20b** und den charakteristischen Fragmentierungen in den Massenspektren von **20a** und **20b**¹³.

Summary. The synthesis of 3 β -acetoxy-16 β , 20 β -dihydroxy-4'-methyl-18-nor-5 β , 14 β -pregnano[13,14-f]hexahydro-1',4'-oxazepin-3'-one (**20a**) is described.

U. KERB, H.-D. BERNDT,
U. EDER und R. WIECHERT;
P. BUCHSCHACHER, A. FURLENMEIER,
A. FÜRST und M. MÜLLER.

*Forschungslaboratorien der Schering AG,
Berlin/Bergkamen (Deutschland), und Chemische
Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & CO AG,
CH-4002 Basel (Schweiz), 13. April 1971.*

⁵ E. CASPI und Y. SHIMIZU, *J. org. Chemistry* **30**, 223 (1965).

⁶ Die Verbindungen 3 bzw. 7 und 16 sind Stereoisomerenmischungen an den Zentren C-20 bzw. C-18. Die Substanzen 4 und 5 sind an beiden Zentren epimer. Die Synthesestufen 3→5 wurden ursprünglich parallel mit den reinen 20R- und 20S-Verbindungen durchgeführt. Über die Strukturbeweise wird in einer späteren Mitteilung ausführlich berichtet.

⁷ Alle Verbindungen ausser 17 sind analysiert und durch physikalisch chemische Messungen in ihrer Struktur gesichert.

⁸ CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN, *Helv. chim. Acta* **45**, 1317 (1962).

⁹ J. R. PARIKH und W. VON E. DOERING, *J. Am. chem. Soc.* **89**, 5505 (1967).

¹⁰ Diese Reaktion, die von den sechs möglichen Acetoniden mit bemerkenswerter Selektivität nur das gewünschte, propellanartige **13** entstehen lässt, wird in Tetrahydrofuran mit Aceton/BF₃-Ätherat ausgeführt.

¹¹ Der Aufbau des Homomorpholinonringes erfolgte wie bei WEHRLI⁴, im Hinblick auf die freien Hydroxygruppen, jedoch unter den angegebenen milden Bedingungen.

¹² Die NMR-Spektren wurden in CDCl₃ bei 100 MHz mit TMS als internem Standard aufgenommen.

¹³ Herrn Dr. G.-A. HOYER (Schering AG, Berlin/Bergkamen) sei für die Messungen und Interpretationen der Spektren gedankt.

Dihydropyrrolizine Derivatives in the 'Hair-Pencil' Secretions of Danaid Butterflies

Male butterflies of the family Nymphalidae, subfamily Danainae, possess a pair of extrusible hair-pencils which are used to disseminate pheromonal substances during courtship^{1,2}. One substance found in the hair-pencil secretions of the species *Lycorea ceres ceres*, *Danaus gilippus berenice* and *D. gilippus strigosus* and shown to be essential for the mating process in *D. gilippus berenice*^{2,3} is the dihydropyrrolizine derivative (I)^{4,5}. We have examined the hair-pencil secretions of 6 species of Danainae found in northern Australia. The hair-pencils were removed from live male butterflies and extracted with methylene chloride. 4 species contained dihydropyrrolizines [Table (I)], the compounds identified being the ketone (I) and the related aldehydes (II) and (III).

The dihydropyrrolizines (I) to (III) are structurally similar to the aminoalcohols of the hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids⁶ and even more closely similar to the dihydropyrrolizine derivatives such as (IV) which are produced metabolically in rats treated with these alkaloids⁷. We have previously prepared the components (I) to (III), and the related alcohols (IV) to (VII), in con-

nection with studies on the liver metabolites of the alkaloids⁸.

Thin-layer (TLC) and gas-liquid chromatography of the colourless, semi-crystalline extract (15 mg) from *Danaus hamatus hamatus* (MacL.) (165 males) showed the

¹ L. P. BROWER, J. V. Z. BROWER and F. P. CRANSTON, *Zoologica* **50**, 1 (1965).

² T. E. PLISKE and T. EISNER, *Science* **164**, 1170 (1969).

³ D. SCHNEIDER and U. SEIBL, *Science* **164**, 1173 (1969).

⁴ J. M. MEINWALD and Y. C. MEINWALD, *J. Am. chem. Soc.* **88**, 1305 (1966).

⁵ J. M. MEINWALD, Y. C. MEINWALD and P. H. MAZZOCCHI, *Science* **164**, 1174 (1969).

⁶ L. B. BULL, C. C. J. CULVENOR and A. T. DICK, in *The Pyrrolizidine Alkaloids* (North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1968).

⁷ M. V. JAGO, J. A. EDGAR, L. W. SMITH and C. C. J. CULVENOR, *Molec. Pharmac.* **6**, 402 (1970).

⁸ C. C. J. CULVENOR, J. A. EDGAR, L. W. SMITH and H. J. TWEED-DALE, *Aust. J. Chem.* **23**, 1853 and 1869 (1970).