

- [4] *Hs. Nitschmann, H. R. Gygax, P. Moser & H. R. Stoll*, *Vox Sang.* **12**, 106 (1967).
 [5] *Hs. Nitschmann & H. R. Stoll*, *Bibl. haemat.*, No. 33, p. 152–158 (Karger, Basel/New York 1969).
 [6] *Hs. Nitschmann & H. R. Stoll*, *Pharmazeut. Zeitung* **113**, 1594 (1968).
 [7] *Hs. Nitschmann & H. R. Stoll*, *Bibl. haemat.*, No. 33, p. 55–74 (Karger, Basel/New York 1969).
 [8] *P. S. Marfey, Th. J. Gill III & H. W. Kunz*, *Biopolymers* **3**, 27 (1965).
 [9] *J. C. Sheehan & J. J. Hlavka*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4528 (1957).
 [10] *I. D. Robinson*, *J. Appl. Polym. Sci.* **8**, 1903 (1964).
 [11] *Brit. Pat. Nr. 1.013.577*.
 [12] *A. Gardi*, «Versuche zur intracatenaren Vernetzung von Gelatine», Inauguraldissertation, Universität Bern (1971).
 [13] *J. C. Sheehan & J. J. Hlavka*, *J. Org. Chemistry* **21**, 439 (1956).
 [14] *M. Brenner & W. Huber*, *Helv.* **36**, 1109 (1953).
 [15] *B. Lange*, «Kolorimetrische Analyse», Verlag Chemie, Weinheim 1956.
 [16] *W. J. Waddell*, *J. Lab. Clin. Med.* **48**, 311 (1956).
 [17] *O. Gerngross*, *Z. Angew. Chem.* **42**, 971 (1929).
 [18] *E. Baumgartner*, Inauguraldissertation, Universität Bern (1944).
 [19] *H. R. Stoll*, Inauguraldissertation, Universität Bern (1967).
 [20] *A. W. Kenchington & A. G. Ward*, *Biochem. J.* **58**, 202 (1954).
 [21] *F. Sanger*, *Biochem. J.* **39**, 507 (1945).
 [22] *K. Heyns & G. Legler*, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **306**, 165 (1957).
 [23] *R. R. Porter*, *Methods in Med. Research* **3**, 256 (1951).
 [24] *D. G. Hoare & D. E. Koshland*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 2057 (1966).
 [25] *D. G. Hoare & D. E. Koshland*, *J. Mol. Biol.* **242**, 2447 (1967).
 [26] *P. Davis & B. E. Tabor*, *J. Polymer. Sci. A* **1**, 799 (1963).
 [27] *J. Pouradier & H. Chateau*, *J. Chim. Phys.* **53**, 726 (1956).
 [28] *H. G. Khorana*, *J. chem. Soc.* **1952**, 2081.
 [29] *H. Fasold, J. Klappenberger, Ch. Mayer & H. Remold*, *Angew. Chem.* **83**, 875 (1971).
 [30] *B. Vollmert & H. Stutz*, *Angew. Makromol. Chemie* **20**, 71 (1971).

248. Methylierungs-Reaktionen an 30-Oxa-[14]cytochalasanen¹⁾

von **M. Binder** und **Ch. Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(11. VII. 72)

Summary. For synthetic studies the protection of the hydroxyl groups of phomin (cytochalasin B) ((7*S*, 22*R*, 26*R*)-7,26-dihydroxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-6(18), 19^t, 27^t-trien-1,29-dion) (**1**), the dodecahydro-derivative **2**, and the dihydro-derivative **4** by methylation was investigated. Treatment of **1** with CH₃I/Ag₂O gave the iminoether **6**. The reaction of **4** with CH₂N₂/BF₃ led to the di-O-methyl derivative **8** and to the N-methyl-di-O-methyl derivative **9**, whereas **2** was transformed to the N-methyl-di-O-methyl compound **10** and to the iminoether **11**.

NaBH₄ reduction of **3** yielded not only **4** but also the epimeric dihydro derivative **5**.

1. Einleitung. – Das Antibioticum Phomin (Cytochalasin B) ((7*S*, 22*R*, 26*R*)-7,26-Dihydroxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-6(18), 19^t, 27^t-trien-1,29-dion) (**1**) wurde 1966 erstmals von *Rothweiler & Tamm* [2], später unabhängig davon auch von

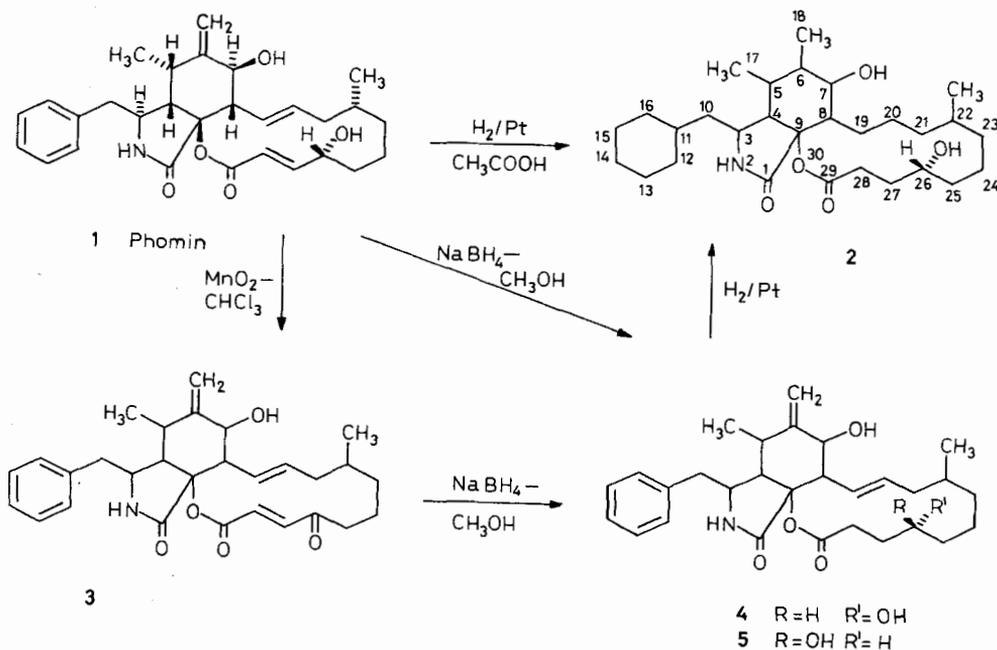
¹⁾ Wir verwenden die von *Binder, Tamm et al.* vorgeschlagenen halbsystematischen Namen anstelle der bisher benutzten Trivialnamen «Phomine» bzw. «Cytochalasine». Vgl. [1].

Aldridge et al. [3] beschrieben. Die auf Grund chemischer und spektroskopischer Untersuchungen vorgeschlagene Struktur wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse [4] des Silbertetrafluoroborats von **1** bestätigt; die absolute Konfiguration der Molekel liegt fest. Ebenso sind die Grundzüge der Biogenese von Phomin (Cytochalasin B) (**1**) bekannt. Die Grundbausteine sind 1 Phenylalanin-Einheit, 9 Acetat- resp. Malonat-Einheiten und 2 Methionin-Einheiten [5]. Das Antibioticum besitzt cyto-statische Eigenschaften und gab deshalb in der letzten Zeit Anlass zu einer Reihe zellbiologischer Untersuchungen (vgl. u. a. [6]).

Im Rahmen synthetischer Untersuchungen stellte sich das Problem, die freien Hydroxylgruppen von Phomin (Cytochalasin B) (**1**) gegen energische Reaktionsbedingungen zu schützen, insbesondere die unter hydrolytischen Bedingungen auftretende intramolekulare Bildung von Fünfring-Lactonen, wie sie von *Aldridge et al.* [7] beschrieben worden ist, zu verhindern. Da uns bei diesen Versuchen die Abspaltbarkeit der Schutzgruppen nicht interessierte, entschlossen wir uns, die HO-Gruppen in ihre Methyläther zu überführen. Diese Methylierungen wurden an **1** mit $\text{Ag}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{J}$ und an den Dihydro-bzw. Dodekahydro-Derivaten **4** resp. **2** von **1** mit $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{BF}_3$ durchgeführt. Die Dihydroverbindung **4** wurde sowohl aus **1** wie auch aus dem 26-Dehydro-Derivat (Cytochalasin A) **3** erhalten, wobei auch das in der Literatur nicht erwähnte 26-Epimere **5** anfiel. Dieses neue Derivat, sowie die verschiedenen Methylierungsprodukte werden im folgenden beschrieben.

2. Die Dihydroderivate **4 und **5** aus **1** bzw. **3**.** - (7*S*, 22*R*, 26*R*)-7, 26-Dihydroxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-6(18), 19^t-dien-1, 29-dion (**4**) wurde nach *Aldridge*

Schema 1

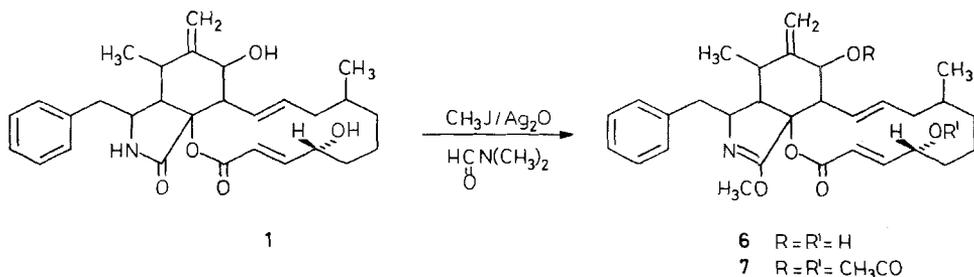


et al. [7] aus **1** durch Behandeln mit überschüssigem NaBH_4 in Methanol bei 22° erhalten. Aus dem Oxydationsprodukt **3** von **1**, das entweder genuin aus Kulturen des **1** produzierenden Mikroorganismus, einer *Phoma spec.* oder chemisch durch Behandeln von **1** mit MnO_2 in CHCl_3 [7] erhalten wird, entstehen unter den genannten Bedingungen zwei Reduktionsprodukte. Die Trennung der beiden Verbindungen **4** und **5**, die an C(26) epimer sind, gelang durch wiederholte präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Benzol/Methanol 9:1. Die Massenspektren²⁾ von **4** und **5** (M^+ bei m/e 481, $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5$) sind bis auf geringe Intensitätsunterschiede identisch, dagegen zeigen sich in den IR.- und NMR.-Spektren²⁾ Unterschiede. Die Zuordnung der Konfiguration an C(26) erfolgt auf Grund des Vergleichs mit aus **1** erhaltenem **4**, da dort die absolute Konfiguration von C(26) bekannt ist, die bei der Reaktion nicht verändert wird. Das Epimere **5** weist demnach an C(26) die *S*-Konfiguration auf.

Rückoxydation von **4** und **5** mit CrO_3 in Aceton im Mikromaßstab führte in beiden Fällen zu einem Produkt, das im Dünnschichtchromatogramm in 4 verschiedenen Fließmittelsystemen den gleichen R_f -Wert zeigte. Es handelt sich bei dieser, wegen des sehr kleinen Ansatzes nicht isolierten Verbindung höchstwahrscheinlich um das 7,26-Dioxo-Derivat von **4**, welches mit dem von **5** identisch ist. *Aldridge et al.* [7] erhielten aus **1** nach derselben Methode das analoge 7,26-Diketon.

3. Methylierung von **1 mit $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ag}_2\text{O}$.** – Für die Methylierung von alkoholischen Hydroxylgruppen [8] hat sich $\text{CH}_3\text{J}/\text{Ag}_2\text{O}$ in Dimethylformamid häufig, z. B. in der Zuckerreihe, bewährt. Wir behandelten **1** bei verschiedenen Temperaturen mit diesem Reagens, wobei jedoch bereits bei 60° eine völlige Zersetzung des Edukts eintrat. Erfolgte die Reaktion bei 22° , liess sich ein im Dünnschichtchromatogramm neben 6 anderen Flecken vorhandenes Hauptprodukt isolieren, bei dem es sich nach dem Massenspektrum²⁾ um ein Monomethylderivat von **1** handelt. Es enthält nach dem IR.-Spektrum noch freie HO-Gruppen und zeigt eine breite Carbonylabsorption bei $1700\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$. Im NMR.-Spektrum²⁾ fehlt das Proton an N(2). Bei $\delta = 2,80\text{ ppm}$ ist ein scharfes Methylsingulett vorhanden, bei $\delta = 1,83\text{ ppm}$ zwei mit D_2O austauschbare Protonen, die den HO-Gruppen entsprechen. Die betreffenden Gerüstprotonen an C(7) ($\delta = 3,80\text{ ppm}$, *d*, $J = 10\text{ Hz}$) und C(26) ($\delta = 4,52\text{ ppm}$, *m*) erscheinen am gleichen Ort wie bei **1**. Diese Werte, sowie das Fehlen einer Bande für N-substituierte 5-Ring-Lactame im IR.-Spektrum legen nahe, dass es sich bei diesem Produkt um den Iminomethyläther **6** von **1** handelt.

Schema 2



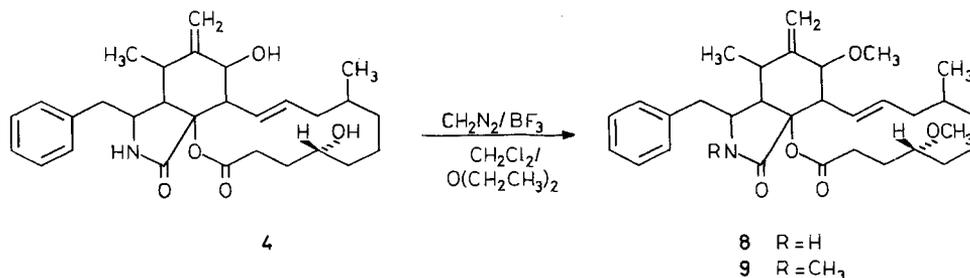
²⁾ Diese Spektren verdanken wir Herrn Dr. *C. Pascual*, Institut für Physikalische Chemie, Universität Basel.

Diese Annahme wird durch die Daten des mit Acetanhydrid in Pyridin bereiteten Di-O-acetylderivats **7** gestützt. Das 100 MHz-NMR.-Spektrum³⁾ von **7** zeigt zwei zusätzliche Methylsingulette. Die Protonen an C(7) und C(26) sind nach tieferem Feld verschoben (vgl. Fig.). **6** kommt somit die Struktur des (7*S*, 22*R*, 26*R*)-7, 26-Dihydroxy-1-methoxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-1, 6(18), 19^t, 27^t-tetraen-29-on zu.

Versuche, die alkoholischen HO-Gruppen von **1** mit CH₃J/Ag₂O in Gegenwart von Methanol oder nur mit CH₃J als Lösungsmittel zu veräthern, blieben erfolglos.

4. Methylierung von 4 mit CH₂N₂/BF₃. – Eine weitere, allerdings recht energische Methode zur Methylierung alkoholischer HO-Gruppen ist die Umsetzung mit CH₂N₂ in Gegenwart von BF₃ [9], die wir nur an den weniger empfindlichen hydrierten

Schema 3



Derivaten **4** (bzw. **2**) durchführten. Dabei wurden im Wesentlichen zwei Hauptprodukte isoliert, bei denen es sich nach Massenspektrum³⁾, IR.- und NMR.-Spektrum um das 7, 26-Di-O-methylderivat **8** bzw. um den 2-N-methyl-7, 26-di-O-methyläther **9** von **4** handelte. Im IR.-Spektrum von **8** ist im Bereich von 3600–3200 cm⁻¹ nur noch die scharfe N-H-Bande bei 3400 cm⁻¹ vorhanden, bei **9** fehlt diese Absorption, dagegen tritt neben der Carbonylabsorption des Lactons bei 1720 cm⁻¹ eine intensive, für N-substituierte Lactame charakteristische Schwingung bei 1650 cm⁻¹ auf. In sehr geringer Menge wurden ferner Iminomethyl-derivate des mono-O-methylierten **4** erhalten, die im IR.-Spektrum noch HO-Banden und eine intensive Absorption bei 1700 cm⁻¹ bei gleichzeitigem Fehlen der N-H-Schwingung bei 3400 cm⁻¹ bzw. der Bande bei 1650 cm⁻¹ zeigten. Diese Nebenprodukte wurden nicht weiter untersucht. In den Massenspektren von **8** und **9** treten mit ca. 10 bzw. 5% der Intensität des Molekelions (*M*⁺ + 14)- bzw. (*M*⁺ + 28)-Spitzen auf, die sich darauf zurückführen lassen, dass auf Grund der in Gegenwart von BF₃ induzierten Polymerisation von CH₂N₂, deren Endprodukt Polymethylen ist, nicht nur CH₂N₂, sondern auch CH₃CHN₂ und höhere Homologe vorlagen, die ebenfalls zu Alkylierungen führten. Eine Abtrennung dieser Homologen war nicht möglich; weder **8** noch **9** konnten kristallin erhalten werden.

5. Methylierung von 2 mit CH₂N₂/BF₃. – Das perhydrierte Derivat **2** wurde wie beschrieben [2] aus **1** durch Hydrierung über PtO₂ in Eisessig gewonnen. Umsatz mit

³⁾ Diese Massenspektren verdanken wir Herrn Dr. W. Vetter, Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel. Sie wurden mit einem MS-9-Massenspektrometer der Fa. AEI aufgenommen.

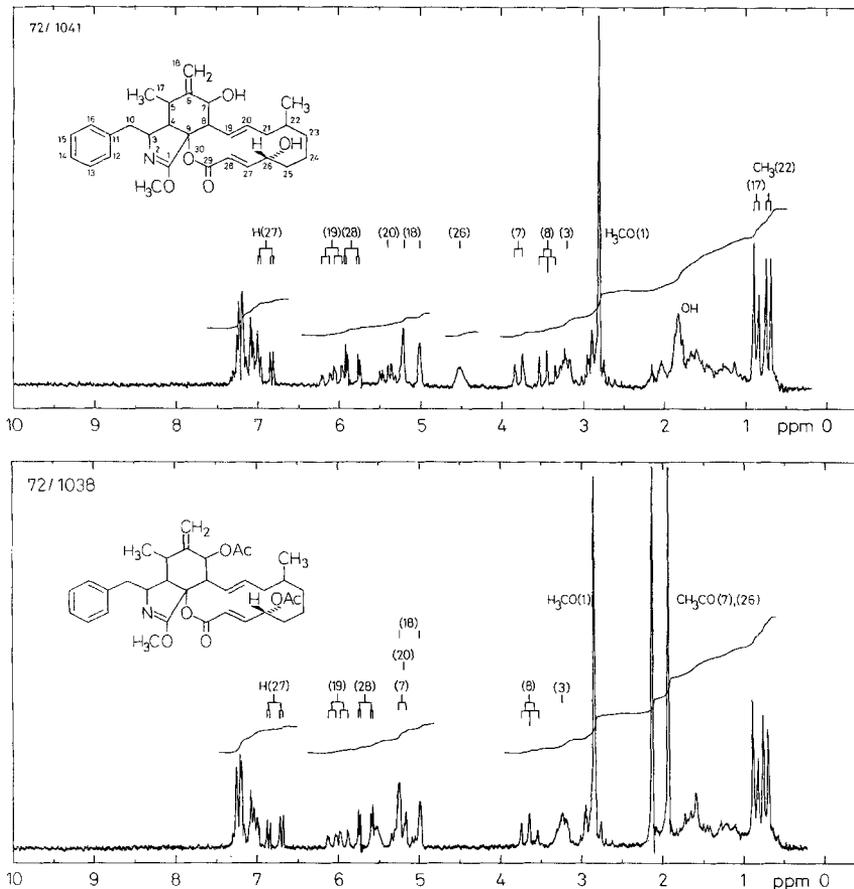
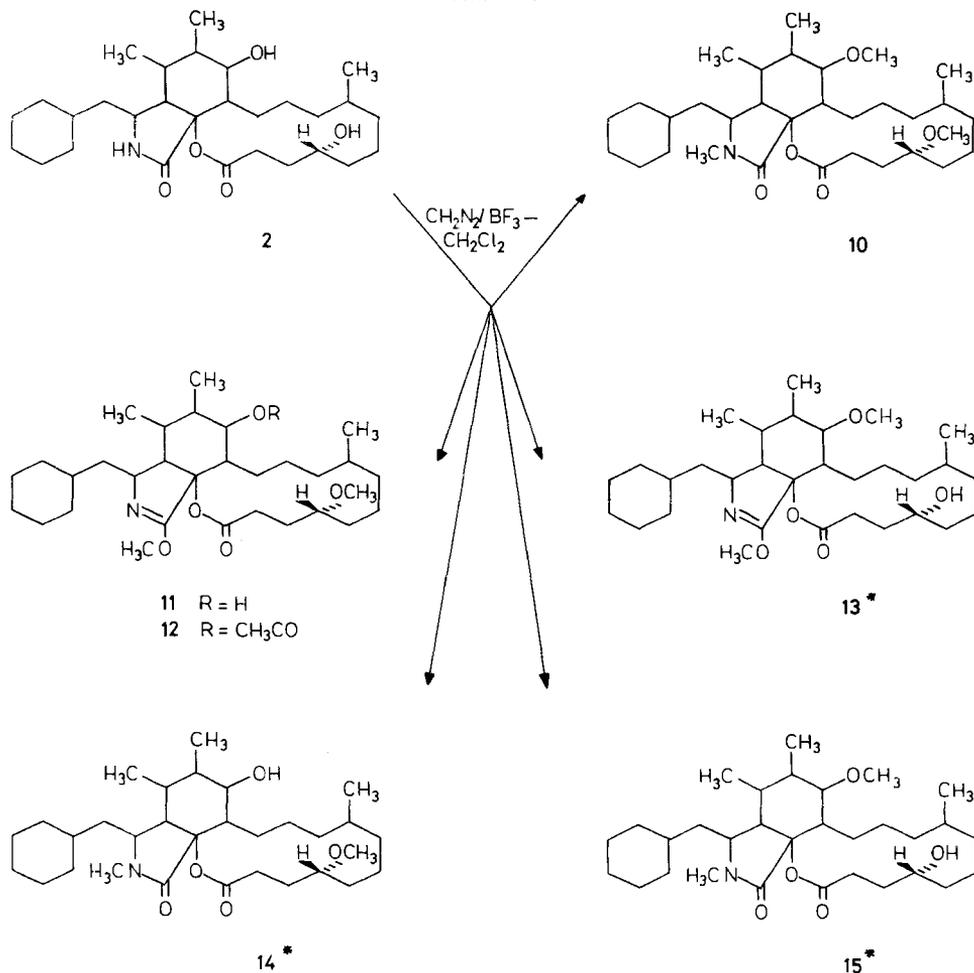


Fig. 100 MHz-NMR.-Spektren von **6** und **7** in CDCl_3

$\text{CH}_2\text{N}_2/\text{BF}_3$ in Methylenechlorid lieferte wiederum eine Reihe von Produkten, von denen zwei in grösserer Menge erhalten werden konnten.

10, das Perhydroderivat von **9**, besitzt nach IR-, NMR- und Massenspektrum die Konstitution des (7*R*,22*R*,26*R*)-7,26-Dimethoxy-2,22-dimethyl-30-oxa-11,12,13,14,15,16-hexahydro-[14]cytochalasa-1,29-dions, wobei die Stereochemie des an C(6) neu entstandenen Chiralitätszentrums noch offen bleibt. Typisch für das N-substituierte Lactam ist wiederum das Fehlen der NH-Schwingung bei 3400 cm^{-1} und das Auftreten der intensiven Bande bei 1650 cm^{-1} im IR.-Spektrum. Das NMR.-Spektrum zeigt das charakteristische Singulett der N- CH_3 -Gruppe bei $\delta = 3,92\text{ ppm}$. Auch diese Verbindung weist im Massenspektrum wieder die ($M^+ + 14$)- bzw. ($M^+ + 28$)-Spitzen auf. Das zweite Produkt, **11**, liess sich kristallisieren und auf diese Weise von den Methylenehomologen befreien. **11** zeigt im IR.-Spektrum noch eine HO-Bande und neben der Carbonylabsorption des Lactons bei 1720 cm^{-1} eine intensive Schwingung bei 1690 cm^{-1} , was auf das Vorliegen eines Iminomethyläthers

Schema 4



* nicht rein isoliert

hindeutet. Aus dem Massenspektrum geht hervor, dass zusätzlich eine der beiden HO-Gruppen methyliert worden ist. Um zu klären, um welche HO-Gruppe es sich dabei handelt, stellten wir das Monoacetylderivat **12** von **11** her. Im 100 MHz-NMR-Spektrum von **12** in C₆D₆ erscheint das betreffende Gerüstproton (an C(7) oder C(26)) bei $\delta = 4,78$ ppm als doppeltes Dublett mit den Kopplungen $J_1 = 12$ Hz und $J_2 = 7$ Hz. Für das Proton an C(26) wäre ein Multipllett zu erwarten, während das C(7)-Proton nur mit den Protonen an C(6) und C(8) koppelt. Demnach ist in **11** die HO-Gruppe an C(26) methyliert worden. Unter der Annahme, dass in **12** (bzw. **11**), wie für **1** gezeigt [4], der 6-Ring der Perhydroisoindoloneinheit in einer flexiblen Wannenform vorliegt, sind für den Bicyclus zwei Konformationen möglich. In beiden beträgt der Diederwinkel zwischen den Protonen an C(7) und C(8) 170°, was mit

der grösseren der beiden Kopplungskonstanten vereinbar ist. Der Diederwinkel zwischen den Protonen an C(6) und C(7) beträgt dagegen, wenn C(6) die *S*-Konfiguration aufweist, einmal 130°, einmal 90°, wenn C(6) *R*-Konfiguration besitzt in beiden Fällen 30°, was recht genau zu einer Kopplung von 7 Hz führen sollte. Aus diesem Grund halten wir es für wahrscheinlich, dass C(6) in **11** und **12** die *R*-Konfiguration zukommt.

Das rohe **11** enthielt noch geringe Beimengungen des *N*-Methyl-Isomeren **14**, kenntlich an der Absorption bei 1650 cm⁻¹ im IR.-Spektrum. Als nicht trennbares Gemisch erhielten wir zwei weitere Substanzen, bei denen es sich nach dem IR.-Spektrum wahrscheinlich um die zu **11** nebst Verunreinigung isomeren, an der C(7)-Hydroxylgruppe methylierten Verbindungen **13** und **15** handelt (vgl. Schema 4).

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt Nr. 2.460.71) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block im Dunkelfeld bestimmt und sind korrigiert (Fehler $\pm 1^\circ$). Substanzproben für Drehungen und Spektren wurden mindestens 2 Std. bei 40°/0,01 Torr getrocknet. Die IR.-Spektren wurden im Spektrallabor des Instituts (*K. Aegerter*) auf einem *Perkin-Elmer*-IR.-Gitterspektrometer, Modell 125, oder einem *Beckman*-IR.-8 aufgenommen, die 60-MHz-NMR.-Spektren auf einem *Varian*-Spektrometer T-60. Zur Säulenchromatographie (SC.) diente «Kieselgel 0,05–0,2 mm» der Fa. *E. Merck AG*, Darmstadt, zur präparativen Dünnschichtchromatographie (PDC.) «Kieselgel PF 254» (*E. Merck*). Für die Dünnschichtchromatographie (DC.) verwenden wir Fertigplatten («Kieselgel G»), *E. Merck*. Zur Sichtbarmachung der Substanzen auf PDC. und DC. dienten UV.-Licht bzw. J₂-Dämpfe.

2.1. (7*S*, 22*R*, 26*R*)-7, 26-Dihydroxy-22-methyl-30-oxa-[14]-cytochalasa-6(18), 19'-dien-1, 29-dion (**4**) aus **1**. Eine Lösung von 144 mg **1** in 9 ml Methanol wurde unter Rühren bei 25° während 1 Std. mit 190 mg NaBH₄ in kleinen Portionen versetzt. Nach einer weiteren Std. Rühren wurde die Lösung mit 20 ml H₂O verdünnt, das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **4** nach Ansäuern mit 2*N* HCl-Lösung mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der Lösung über Na₂SO₄ und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 151 mg rohes **4**, nach Reinigung im SC. an 15 g Kieselgel (Frakt.-Grösse 15 ml, Methylenchlorid/Methanol 98:2) und Umkristallisieren aus Äthylacetat 112 mg DC.-einheitliches (Methylenchlorid/Methanol 95:5) **4** in Nadeln vom Smp. 205–207° gewonnen. $[\alpha]_D^{26} = -24^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,218$, Methylenchlorid). IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3520, 3280 (OH); 3470 (NH); 3080, 3060, 3025 (>C=C<H und >C=CH_2); 2950, 2920, 2900, 2860 (C–H); 1730, 1705 (C=O, Lactam, Lacton); 1640 (>C=C<H); 1600, 1490 (Aromat); 1220 (C–O–C); 955, 903, 750, 725 und 690 cm⁻¹. 100 MHz-NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 7,3 (*s*, breit, 5H, C(12)–C(16)); 5,75 (*s*, 1H, N–H, tauscht mit D₂O aus); 5,62 (2H, C(19), C(20)); 5,54 und 5,21 (2*s*, je 1H, C(18)); 3,98 (*m*, 1H, C(26)); 3,92 (*d*, 1H, C(7), $J_{7,8} = 12$ Hz); 3,32 (*m*, 1H, C(3)); 1,22 (*d*, 3H, C(17), $J_{5,17} = 7$ Hz) und 0,97 (*d*, 1H, C(22)-Methyl, $J = 6$ Hz) ppm. MS.: M^+ bei *m/e* 481 (C₂₈H₃₉NO₅); weitere Spitzen u.a. bei *m/e* 463 ($M^+ - H_2O$); 445 ($M^+ - 2H_2O$); 354 ($M^+ - H_2O - C_7H_7$) und 91 (C₇H₇⁺, Basissignal).

2.2. (7*S*, 22*R*, 26*R*)- und (7*S*, 22*R*, 26*S*)-7, 26-Dihydroxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-6(18), 19'-dien-1, 29-dion (**4**) bzw. (**5**) aus **3**. Eine Lösung von 154 mg genuinem **3** in 10 ml Methanol wurde mit 300 mg NaBH₄ behandelt, wie bei 2.1. beschrieben und ebenso aufgearbeitet, wobei 157 mg Rohprodukt erhalten wurden. PDC. (Äther, 2mal) lieferte ein Gemisch von **4** und **5** (57 mg), das durch 2malige PDC. (Benzol/Methanol 9:1) aufgetrennt werden konnte. Die weniger polare Zone (22 mg) war nach DC., IR.-Spektrum, Smp. und Misch-Smp. mit **4** identisch. Die polare Komponente **5** kristallisierte aus CCl₄/Äthylacetat in feinen Nadeln vom Smp. 193–195°. $[\alpha]_D^{26} = +12^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,243$, Methylenchlorid). IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3600–3300 (OH, NH); 3080, 3060, 3020 (>C=C<H , >C=CH_2); 2940, 2920, 2860 (CH); 1705 (breit, C=O, Lactam,

Lacton); 1600, 1490 (Aromat); 1240 (C—O—C); 965, 900, 750 und 695 cm^{-1} . 100 MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 7,27 (*m*, 5H, C(12)—C(16)); 6,0–5,6 (*m*, 2H, C(19) und C(20)); 5,81 (*s*, 1H, NH, tauscht mit D_2O aus); 5,50 und 5,20 (2*s*, je 1H, C(18)); 3,32 (*m*, 1H, C(3)); 1,19 (*d*, 3H, C(17), $J_{5,17} = 6$ Hz); 0,94 (*d*, 3H, C(22)-Methyl, $J = 6$ Hz) ppm. MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 481 (M^+ , $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5$); 463 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$); 445 ($M^+ - 2\text{H}_2\text{O}$); 354 ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_7\text{H}_7$) und 91 (C_7H_7^+ , Basissignal).

3.1. (7S, 22R, 26R)-7, 26-Dihydroxy-1-methoxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-1, 6(18), 19^t, 27^t-tetraen-29-on (6) aus 1. Eine Lösung von 110 mg 1 in 2 ml Dimethylformamid und 2 ml CH_3J wurde unter Lichtausschluss mit 220 mg Ag_2O während 23 Std. bei 24° geschüttelt. Filtration des Gemisches, Verdünnen mit H_2O und Extraktion mit Chloroform lieferte 120 mg Rohprodukt; durch PDC. (Methylenchlorid/Methanol 97:3) wurde daraus das Hauptprodukt 6 (62 mg) isoliert, das aus Methylenchlorid/Hexan in Nadeln vom Smp. 234–237° kristallisierte. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +96,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,20$, Chloroform). IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3520, 3480, 3420 (OH); 3080, 3060, 3020 (>C=C<H , >C=CH_2); 2950, 2920, 2860 (CH); 1720–1650 (C=O, breit); 1600, 1490 (Aromat); 1250 (C—O—C); 970, 900, 740 und 700 cm^{-1} . 100 MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3) (vgl. Fig.): u.a. Signale bei 7,2 (*m*, 5H, C(12)—C(16)); 6,90 (*dd*, 1H, C(27), $J_{27,28} = 16$ Hz, $J_{26,27} = 4$ Hz); 6,08 (*dd*, 1H, C(19), $J_{19,20} = 16$ Hz, $J_{8,19} = 11$ Hz); 5,85 (*dd*, 1H, C(28), $J_{27,28} = 16$ Hz, $J_{28,26} = 2$ Hz); $\sim 5,42$ (*m*, 1H, C(20)); 5,22 und 5,02 (2*s*, je 1H, C(18)); 4,52 (*m*, 1H, C(26)); 3,80 (*d*, 1H, C(7), $J_{7,8} = 10$ Hz); 3,45 (*t* (*dd*), 1H, C(8), $J_{7,8} = J_{8,19} \approx 10$ Hz); 3,23 (*m*, 1H, C(3)); 2,80 (*s*, 3H, C(1)- OCH_3); $\sim 1,83$ (2H, OH, tauscht mit D_2O aus); 0,87 (*d*, 3H, C(17), $J_{5,17} = 6$ Hz) und 0,74 (*d*, 3H, C(22)-Methyl, $J = 7$ Hz) ppm. Massenspektrum: u.a. Spitzen bei *m/e* 493 (M^+ , $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_5$); 475 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$); 460 ($M^+ - \text{CH}_3\text{O}$); 402 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, Basissignal); 384 ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_7\text{H}_7$) und 366 ($M^+ - 2\text{H}_2\text{O} - \text{C}_7\text{H}_7$).

3.2. (7S, 22R, 26R)-7, 26-Diacetoxy-1-methoxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-1, 6(18), 19^t, 27^t-tetraen-29-on (7) aus 6. Eine Lösung von 40 mg 6 in 1 ml Pyridin und 0,6 ml Acetanhydrid wurde unter Lichtausschluss 21 Std. bei 24° stehengelassen. Nach mehrmaligem Abdampfen mit Benzol am Vakuum resultierten 46 mg rohes 7, die durch PDC. (Methylenchlorid/Methanol 98:2) gereinigt 36 mg DC.-einheitliches (Methylenchlorid/Aceton 92:8) 7 ergaben, welche nicht kristallisierten. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +114,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,27$, CCl_4). IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3080, 3060, 3020 (>C=C<H , >C=CH_2); 2950, 2920, 2860 (CH); 1735 (C=O, Acetat); 1700 (C=O, Lacton, C=N, Imin); 1640 (H>C=C<H); 1600, 1490 (Aromat); 1220 (C—O—C); 970 und 700 cm^{-1} . 100 MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 7,15 (*m*, 5H, C(12)—C(16)); 6,78 (*dd*, 1H, C(27), $J_{27,28} = 16$ Hz, $J_{26,27} = 4$ Hz); 5,99 (*dd*, 1H, C(19), $J_{19,20} = 15$ Hz, $J_{8,19} = 9$ Hz); 5,66 (*dd*, 1H, C(28), $J_{27,28} = 16$ Hz, $J_{28,26} = 2$ Hz); 5,54 (*m*, 1H, C(26)); 5,24 und 5,00 (2*s*, je 1H, C(18)); 5,22 (*d*, 1H, C(7), $J_{7,8} = 10$ Hz); $\sim 5,2$ (*m*, 1H, C(20)); 3,64 (*t* (*dd*), 1H, C(8), $J_{7,8} = J_{8,19} \approx 10$ Hz); 3,24 (*m*, 1H, C(3)); 2,85 (*s*, 3H, C(1)- OCH_3); 2,13 und 1,93 (2*s*, je 3H, C(7) bzw. C(26)-Acetyl); 0,85 (*d*, 3H, C(17), $J_{5,17} = 6$ Hz) und 0,72 (*d*, 3H, C(22)-Methyl, $J = 7$ Hz) ppm. MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 577 (M^+ , $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{NO}_7$); 517 ($M^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O} - \text{H}_2\text{O}$); 486 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$), 444 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_7 - \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$) und 426 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_7 - \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O} - \text{H}_2\text{O}$).

4. (7S, 22R, 26R)-7, 26-Dimethoxy-22-methyl-30-oxa-[14]cytochalasa-6(18), 19^t-dien-1, 29-dion (8) und (7S, 22R, 26R)-7, 26-Dimethoxy-2, 22-dimethyl-30-oxa-[14]cytochalasa-6(18), 19^t-dien-1, 29-dion (9) aus 4. Eine Lösung von 152 mg 4 in 12 ml abs. Äther und 3 ml Methylenchlorid wurde bei 0° in Gegenwart von 2 Tropfen Bortrifluorid-ätherat mit trockener ätherischer Diazomethanlösung bis zur beginnenden Polymethylenausfällung versetzt. Die mit 2*N* Na_2CO_3 -Lösung und H_2O gewaschene organische Phase lieferte 151 mg Rohprodukt. Durch SC. an 30 g Kieselgel (Frakt. Grösse 25 ml) mit Methylenchlorid/Methanol 995:5 bis 980:20 wurden daraus eine unpolare, mit 9 und eine polare, mit 8 angereicherte Fraktion erhalten. Reinigung der unpolaren Fraktion durch PDC. (Methylenchlorid/Methanol 98:2) ergab 43 mg DC.-einheitliches 9 als hochviskoses Öl, welches weder kristallisiert noch aus Benzol lyophilisiert werden konnte. IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u.a. Banden bei 3070, 3020 (>C=C<H , >C=CH_2); 2930, 2860 (CH); 1725 (C=O, Lacton); 1655 (C=O, N-subst. Lactam); 1600, 1490 (Aromat) und 1220 (C—O—C) cm^{-1} . 60 MHz-NMR.-Spektrum (CCl_4): u.a. Signale bei: 7,15 (*s*, breit, 5H, C(12)—C(16)); $\sim 5,3$ (*m*, 2H, C(19) und C(20)); 5,15 und 5,0 (2*s*, breit, je 1H, C(18)); 3,75 (*s*, 3H, N(2)-Methyl); 3,22 und 3,06 (2*s*, je

3H, C(7) und C(26)-OCH₃); 0,97 und 0,85 (*d*, breit, 6H, C(17) und C(22)-Methyl) ppm. MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 537 (*M*⁺, Homologes C₃₃H₄₇NO₅, 10% *M*⁺ 523); 523 (*M*⁺, C₃₂H₄₅NO₅); 508 (*M*⁺ - CH₃); 491 (*M*⁺ - CH₃OH); 432 (*M*⁺ - C₇H₇, Basissignal); 400 (*M*⁺ - C₇H₇ - CH₃OH) und 368 (*M*⁺ - C₇H₇ - 2CH₃OH).

Aus der polaren Fraktion wurden durch PDC. (Methylenchlorid/Methanol 975:25) 31 mg DC.-einheitliches **8**, ebenfalls als Öl erhalten. IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u.a. Banden bei 3410 (NH); 3080, 3020 ($\text{>C=C}<\overset{\text{H}}{\text{H}}$, >C=CH_2); 2940, 2870, 2840 (CH); 1720 (breit, C=O, Lacton, Lactam); 1600, 1490 (Aromat) und 1220 (C—O—C) cm⁻¹. MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 537 (*M*⁺, Dihomologes, C₃₃H₄₇NO₅, 1% von *M*⁺ 509); 523 (*M*⁺, Homologes, C₃₂H₄₅NO₅, 10% von *M*⁺ 509); 509 (*M*⁺, C₃₁H₄₃NO₅); 494 (*M*⁺ - CH₃); 477 (*M*⁺ - CH₃OH); 445 (*M*⁺ - 2CH₃-OH); 418 (*M*⁺ - C₇H₇, Basissignal) und 386 (*M*⁺ - C₇H₇ - CH₃OH).

5.1. (7R, 22R, 26R)-7, 26-Dimethoxy-2, 22-dimethyl-30-oxa-11, 12, 13, 14, 15, 16-hexahydro-[14]-cytochalasa-1, 29-dion (**10**) und (7R, 22R, 26R)-1, 26-Dimethoxy-7-hydroxy-22-methyl-30-oxa-11, 12, 13, 14, 15, 16-hexahydro-[14]cytochalasa-29-on (**11**) aus **2**. 400 mg **2** wurden, wie bei 4. beschrieben, methyliert und das Produkt ebenso aufgearbeitet (Herstellung von **2** vgl. [1]). Das Rohprodukt (440 mg) wurde an 100 g Kieselgel (Frakt. von 100 ml) mit Methylenchlorid/Methanol 992:8 bis 980:20 chromatographiert. Die ersten Fraktionen wurden vereinigt und ergaben nach mehrfacher PDC. (Methylenchlorid/Methanol 98:2) 120 mg DC.-einheitliches **10** als viskoses Öl. $[\alpha]_D^{24} = +18^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 0,21, Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u.a. Banden bei 2940, 2860 (CH); 1725 (C=O, Lacton); 1650 (C=O, N-subst. Lactam) cm⁻¹. 60 MHz-NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 3,92 (*s*, 3H, N(2)-Methyl); 3,43 und 3,40 (2*s*, je 3H, C(7) und C(26)-OCH₃) ppm. MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 561 (*M*⁺, Dihomologes, C₃₄H₅₉NO₅, 1% von *M*⁺ 533); 547 (*M*⁺, Homologes C₃₃H₅₇NO₅, 7% von *M*⁺ 533); 533 (*M*⁺, C₃₂H₅₅NO₅); 518 (*M*⁺ - CH₃); 502 (*M*⁺ - CH₃OH) und 436 (*M*⁺ - C₇H₁₃).

PDC.-Reinigung (Methylenchlorid/Methanol 97:3) der polareren Fraktionen lieferte 65 mg **11**, welches aus Pentan kristallisierte (42 mg) (Smp. 90–120°). $[\alpha]_D^{24} = +30^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 0,183, Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u.a. Banden bei 3600 (OH); 2940, 2860 (CH); 1725 (C=O, Lacton); 1690 (C=N, Imin) cm⁻¹. 60 MHz-NMR.-Spektrum (CDCl₃) u.a. Signale bei 3,35 (*s*, 6H, C(7) und C(26)-OCH₃) und 2,86 (*s*, 3H, C(1)-OCH₃) ppm. MS.: u.a. Spitzen bei *m/e* 519 (*M*⁺, C₃₁H₅₃NO₅); 504 (*M*⁺ - CH₃); 501 (*M*⁺ - H₂O); 486 (*M*⁺ - CH₃ - H₂O); 422 (*M*⁺ - C₇H₁₃) und 404 (*M*⁺ - C₇H₁₃ - H₂O).

5.2. (7R, 22R, 26R)-7-Acetoxy-1, 26-dimethoxy-22-methyl-30-oxa-11, 12, 13, 14, 15, 16-hexahydro-[14]cytochalasan-29-on (**12**) aus **11**. Eine Lösung von 20 mg **11** in 0,25 ml abs. Pyridin und 0,25 ml Acetanhydrid wurde bei 22° 6 Std. stehengelassen. Das nach Abdampfen mit Beuzol erhaltene Rohprodukt (24 mg) lieferte nach PDC. (Benzol/Methanol 96:4) 22 mg DC.-einheitliches **12**, welches nicht kristallisierte. $[\alpha]_D^{24} = +27^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 0,212, Chloroform). IR.-Spektrum (Methylenchlorid): u.a. Banden bei 2940, 2860 (CH); 1725 (C=O, Lacton, Acetat); 1690 (C=N, Imin) cm⁻¹. 100 MHz-NMR.-Spektrum (C₆D₆): u.a. Signale bei 4,78 (*dd*, 1H, C(7), *J*_{7,8} = 12 Hz, *J*_{6,7} = 7 Hz); 3,7 (*m*, 1H, C(26)); 3,44 (*s*, 3H, C(26)-OCH₃); 2,72 (*s*, 3H, C(1)-OCH₃) und 1,74 (*s*, 3H, C(7)-Acetyl) ppm.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Binder, Ch. Tamm, W. B. Turner & H. Minato, Chem. Commun., im Druck.
- [2] W. Rothweiler & Ch. Tamm, Experientia 22, 750 (1966); Helv. 53, 696 (1970).
- [3] D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake & W. B. Turner, Chem. Commun. 1967, 26.
- [4] G. M. McLaughlin, G. A. Sim, J. R. Kiechel & Ch. Tamm, Chem. Commun. 1970, 1398.
- [5] M. Binder, J. R. Kiechel & Ch. Tamm, Helv. 53, 1797 (1970).
- [6] N. K. Wessells, B. S. Spooner, H. F. Ash, M. O. Bradley, M. A. Luduena, E. L. Taylor, J. T. Wrenn & K. M. Yamada, Science 171, 135 (1971); J. G. Schofield, Nature New Biology 234, 251 (1971); D. M. Prescott, D. Myerson & J. Wallace, Expt. Cell. Res. 71, 480 (1972).
- [7] D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake & W. B. Turner, J. chem. Soc. 1967, (C) 1667.
- [8] Houben-Weyl: Methoden der Org. Chemie, Band VI/3, Sauerstoffverbindungen I, S. 32, 4. Aufl. Stuttgart 1965.
- [9] J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 80, 2584 (1958).