

## 51. Selektive Reaktionen an Cytochalasin D

von Georges Chappuis und Christoph Tamm<sup>1)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität, St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel

(11.1.82)

---

### Summary

In connection with the total synthesis of cytochalasins the cleavage of the macrocyclic system of cytochalasin D (**3**) was studied in order to gain useful relay compounds. Selective scission of the double bond in 19-position was achieved by controlled ozonolysis leading to compound **7** (*Scheme 1*). Treatment of **3** with OsO<sub>4</sub> and subsequent acetylation gave the tetraacetoxy- and diacetoxy derivatives **8** and **9**, respectively. *Sharpless* epoxidation of **3** yielded the mono-, di- and the two epimeric triepoxides **10**, **11**, **12**, and **13**, respectively.

Further studies concerned the isomerization of the 6(12)-double bond to 6(7)-double bond by an allylic rearrangement. Treatment of **3** with mesylchloride and triethylamine led to 12-hydroxy-, 12-mesyloxy- and 12-chlorozygospirin (**14**, **16**, and **17**, resp.) (see *Scheme 2*). Epoxidation of **14** gave a mixture of the two epimeric 6,7-epoxides **21** and **23**. Zn-reduction of **18** (the corresponding bromide of **17**) led to zygosporin G (**20**).

In order to convert a carbocyclic cytochalasin into a macrocyclic derivative, **3** was converted to **32** (*Scheme 2*). Treatment of **32** with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in acetic acid/chloroform or with phenylselenylperacid/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yielded the enollactone **33**.

Finally, 17, 18-secocytochalasin D derivatives were prepared for the synthesis of unnatural analogs of macrolidic cytochalasins. The diol **26** was converted into the ketoaldehydes **38** and **40** and to the corresponding keto-acids **43** and **44** (*Scheme 3*), which were reduced to the  $\omega$ -hydroxycarboxylic acids **45–48**. Treatment of **47** with 2,2'-dipyridyldisulfide/triphenylphosphine/xylene gave probably the lactone **50**.

---

Im Rahmen eines Konzepts zu einer allgemeinen Synthese von Cytochalasinen war das erste Ziel der Aufbau eines  $\gamma$ -Lactams vom Typ **1** oder **2** [1]. Es schien sinnvoll zu versuchen, Verbindungen dieser Art auch durch Abbau eines natürlichen Cytochalasins zu gewinnen. In diesem Abbauprodukt sollte die Doppelbindung in 6(12)- oder 6(7)-Stellung erhalten bleiben. Um diese Bedingungen zu erfüllen, ist eine selektive Spaltung des makrocyclischen Systems erforderlich. Diese verlangt eine gezielte vorübergehende Blockierung der zahlreichen reaktiven Zentren. Als Ausgangsmaterial für die im folgenden beschriebenen Versuche diente

<sup>1)</sup> Korrespondenzautor.

Cytochalasin D (**3**), welches aus Kulturen von *Zygosporium masonii* HUGHES gewonnen wurde<sup>2)</sup>.

Als erstes wurde die selektive Spaltung der Doppelbindung in 19-Stellung durch eine kontrollierte Ozonolyse angestrebt, wie sie seinerzeit beim Abbau von Cytochalasin B erfolgreich durchgeführt wurde [2]. Nach analoger Behandlung von Cytochalasin D (**3**) mit überschüssigem Ozon in Methanol bei  $-70^\circ$ , anschliessender Reduktion der Ozonide mit  $\text{NaBH}_4$  und Acetylierung resultierten lediglich die beiden schon früher [3] erhaltenen Spaltstücke **5** und **6**. Durch Verwendung von 1,5 Mol.-Äquiv. Ozon gelang es schliesslich, Verbindung **7** als Hauptprodukt zu gewinnen. Die Doppelbindung in 19-Stellung ist selektiv gespalten und die 17-Keto-gruppe selektiv reduziert worden. Die Acetylierung ist nicht vollständig verlaufen. Die Konfiguration der 17-Hydroxygruppe konnte nicht bestimmt werden. Sie liess sich aber durch  $\text{CrO}_3$  in  $\text{H}_2\text{SO}_4$ /Aceton selektiv zurückoxydieren.

Als weitere Methode zur Spaltung des Makrocyclus wurde die selektive Hydroxylierung mit  $\text{OsO}_4$  und anschliessende Spaltung des gebildeten 1,2-Diols mit  $\text{HIO}_4$  geprüft. Behandlung von Cytochalasin D (**3**) mit 1 bzw. 2 Mol.-Äquiv.  $\text{OsO}_4$  in Pyridin und Reduktion mit  $\text{H}_2\text{S}$  [4] oder in *t*-Butylalkohol in Gegenwart von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid [5] lieferte ein Gemisch, aus dem sich nach Acetylierung die beiden Produkte **8** und **9** isolieren liessen. Eine selektive Hydroxylierung der allylischen 6(12)-Doppelbindung allein oder der beiden Doppelbindungen in 13- und 19-Stellung zusammen war nicht möglich. Es lag deshalb nahe zu versuchen, die 6(12)-Doppelbindung selektiv durch Epoxydierung zu schützen. Die Reaktion von Cytochalasin D (**3**) mit *t*-Butylhydroperoxid mit Vanadylacetylacetonat-Komplex ( $\text{VO}(\text{acac})_2$ ) als Katalysator in wasserfreiem Toluol bei  $-60^\circ$  nach *Sharpless et al.* führte zum Monoepoxid **10**, Diepoxid **11** und zu den beiden diastereoisomeren Triepoxiden **12** und **13**. Die beiden letzteren konnten nicht voneinander getrennt werden. Die Konstitutionsbestimmung der vier Produkte stützte sich im Wesentlichen auf die  $^1\text{H-NMR}$ - und auf die Massenspektren, wobei die Konfigurationszuordnung der 6, 12- und 13, 14-Epoxygruppen sich auch aus dem Mechanismus der katalysierten Epoxydierung, die in der Regel das zur dirigierenden Hydroxygruppe syn-planare Produkt liefert, ergibt. Eine selektive Epoxydierung der 6(12)-Doppelbindung gelang auch nicht durch Variation der Mol.-Äquiv. *t*-Butylhydroperoxid.

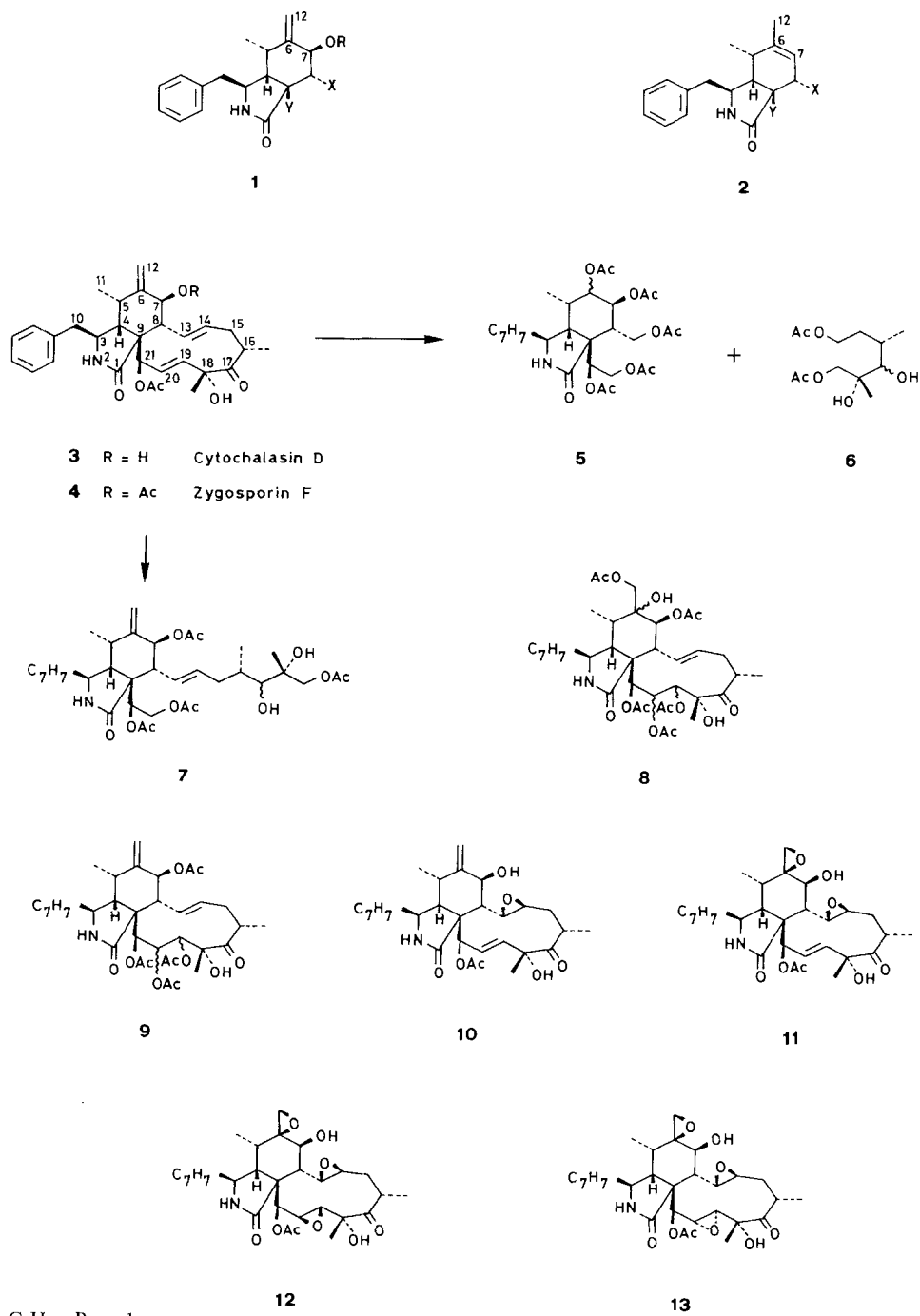
Im folgenden berichten wir noch über einige weitere Umwandlungen des Cytochalasins D (**3**). Vor allem interessierte uns die Überführung der exocyclischen Doppelbindung in eine endocyclische durch Allylumlagerung und deren selektive Epoxydierung. Eine derartige Allylumlagerung lässt sich oft mit Hilfe der Mesylierung in wasserfreiem Methanol mit Triäthylamin als Base unter relativ milden Bedingungen bewerkstelligen [7]. Im Falle der Umsetzung von **3** resultierten die drei Produkte 12-Hydroxyzygosporin G (**14**), 12-Mesyloxyzygosporin G (**16**) und 12-Chlorzygosporin G (**17**). Ihre Struktur ergab sich aus den  $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren sowie durch ihre gegenseitige chemische Verknüpfung. So lieferte der Allylalkohol **14** nach Behandlung mit Mesylchlorid/Triäthylamin den

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn Dr. E. Härri, Sandoz AG, Basel, für seine grosse Beratung bei der Züchtung des Mikroorganismus.

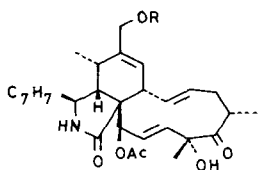
Methansulfonsäureester **16**. Die Überführung von **14** in das Allylchlorid **17** gelang am besten mit *N*-Chlorsuccinimid/Dimethylsulfid in wasserfreiem Methylenchlorid bei  $-20^\circ$  nach *Corey et al.* [8]. Acetylierung von **14** lieferte 12-Acetoxyzygosporin G (**15**). Durch reduktive Entfernung des Chlors sollte das Allylchlorid **17** in Zygosporin G (**20**) übergehen. Doch weder durch Behandlung mit Zink/Essigsäure noch mit Natriumcyanoborhydrid/HMPA [9] entstand aus **17** das gewünschte Produkt. Deshalb wurde versucht, das Allylchlorid **17** zuerst mit NaI in Aceton [10] in das Allyljodid **19** überzuführen, das sich aber wegen seiner Instabilität nicht reinigen liess. Schliesslich konnte der Allylalkohol **14** mit *N*-Bromsuccinimid/Dimethylsulfid [8] in das Allylbromid **18** übergeführt werden. Reduktion mit Zink/Essigsäure lieferte ein Produkt, das höchstwahrscheinlich mit Zygosporin G (**20**) identisch ist. Umsetzung von **14** mit 2 Mol.-Äquiv. *t*-Butylhydroperoxid mit VO(acac)<sub>2</sub>-Komplex als Katalysator [6] lieferte 6,7-Epoxy-12-hydroxyzygosporin G, dessen Dünnschichtchromatogramme und <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren auf ein einheitliches Produkt wiesen. Nach der Acetylierung bildeten sich aber zwei isomere Produkte. Dies bedeutet, dass bereits bei den Epoxyalkoholen ein Gemisch der beiden epimeren Oxirane **21** und **23** vorliegt, welches die entsprechenden Acetyl-derivate **22** bzw. **24** liefert. Eine Konfigurationszuordnung war aufgrund der vorhandenen Daten nicht möglich.

Mit einer weiteren Versuchsreihe sollte abgeklärt werden, unter welchen Bedingungen die Umwandlung eines carbocyclischen Cytochalasans in ein makrolidisches Derivat möglich ist. Am geeignetsten schien eine *Baeyer-Villiger*-Reaktion, ähnlich wie sie mikrobiologisch bei der Überführung von Desoxaphomin in Cytochalasin B (Phomin) vollzogen wird [11], oder die Bildung eines grossgliedrigen Lactonrings aus einem seco-Cytochalasan analog zur Cyclisierung der B-Cytochalasinsäure [12]. Bisher sind nur wenige *Baeyer-Villiger*-Oxydationen an makrocyclischen Ketonen durchgeführt worden [13]. Im Falle des Cytochalasins D (**3**) muss einerseits die 21-Acetoxygruppe in eine Ketogruppe umgewandelt und andererseits die konkurrierende 17-Ketogruppe an einer Reaktion verhindert werden. Am einfachsten schien es, sie zum entsprechenden Alkohol zu reduzieren. Bei der Reduktion von Cytochalasin D (**3**) mit LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydrofuran oder NaBH<sub>4</sub> in Äthanol bildete sich das unerwünschte Desacetylderivat **25**. Das erhoffte Resultat lieferte jedoch die NaBH<sub>4</sub>-Reduktion in wässrigem Dioxan. Das gewünschte Triol **26** wurde in 80proz. Ausbeute erhalten. Die Konfiguration an C(17) liess sich mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR.-Spektroskopie wegen der konformativen Flexibilität des Makrocyclus nicht eindeutig bestimmen. Sie ergab sich jedoch aus dem <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum des Acetonids **28**, das aus dem 17,18-Diol durch Reaktion mit wasserfreiem Aceton in Gegenwart von CuSO<sub>4</sub> bei 60° oder von *p*-Toluolsulfonsäure bei 25° in guter Ausbeute erhältlich war. Da das C(17)-Proton als Singulett (bei 3,86 ppm) erscheint, die Kopplungskonstante somit kleiner als 0,6 Hz ist, kann der Diederwinkel H-C(16)-C(17)-H im *Dreiding*-Modell entsprechend der *Karplus-Conroy*-Kurve bestimmt werden. Entsprechende Konformationsstudien ergeben, dass das *syn*-planare Acetonid vorliegt. Da sich bei der Herstellung des Acetonids die Konfiguration an C(18) kaum verändert hat, ist bei der Reduktion der 17-Ketogruppe die zur 18-Hydroxygruppe *syn*-planare 17-Hydroxygruppe entstanden. Acetylierung von **28** ergab das Derivat **29**, das für die weiteren Um-

Schema 1



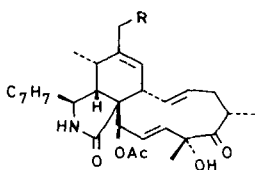
Schema 2



14 R = H

15 R = Ac

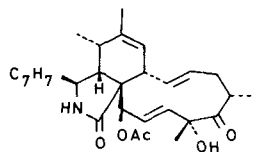
16 R = Ms



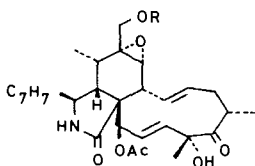
17 R = Cl

18 R = Br

19 R = I

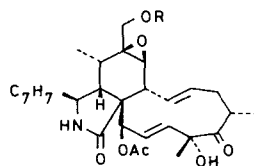


20 Zygospodin G



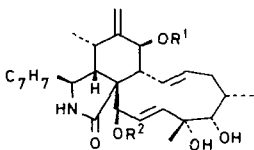
21 R = H

22 R = Ac



23 R = H

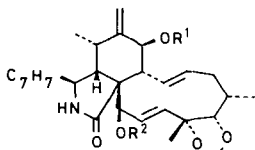
24 R = Ac



25 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H

26 R<sup>1</sup> = H R<sup>2</sup> = Ac

27 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ac

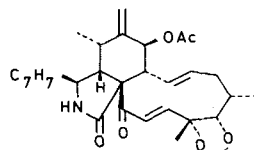


28 R<sup>1</sup> = H R<sup>2</sup> = Ac

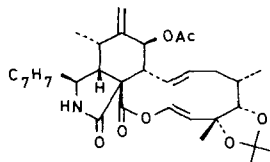
29 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ac

30 R<sup>1</sup> = Ac R<sup>2</sup> = H

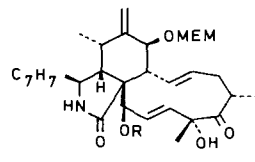
31 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H



32

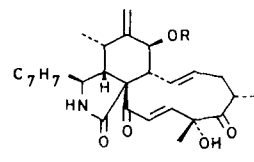


33



34 R = Ac

35 R = H



36 R = MEM

37 R = H

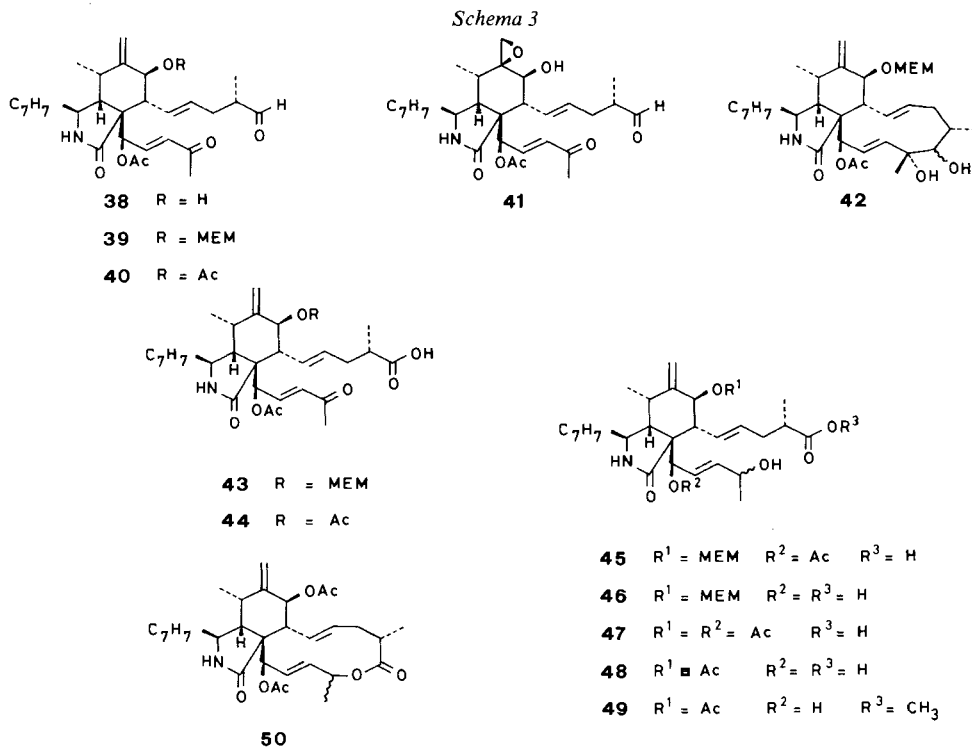
MEM = CH<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-

setzungen benötigt wurde. Zur Bestätigung der Struktur von **28** wurde 7-*O*-Acetylcytochalasin D (**4**) mit NaBH<sub>4</sub> in wässrigem Dioxan in das Diol **27** übergeführt und mit Aceton und *p*-Toluolsulfonsäure behandelt. Es entstand wieder das Isopropylidenderivat **29**. mit wässriger Essigsäure liess es sich zum Glykol **27** hydrolysieren und dieses mit CrO<sub>3</sub> in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Aceton in 7-*O*-Acetylcytochalasin D (**4**) zurückverwandeln. Um zur gewünschten C(21), *O*-Didehydroverbindung **32** zu gelangen, wurde die 21-Acetylgruppe durch Hydrolyse von **29** mit Methanol/Chloroform 2:1 und gesättigter wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung bei 0° selektiv entfernt, der erhaltene Alkohol **30** mit CrO<sub>3</sub> in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Aceton oxydiert. Alle spektralen Daten sind mit der Struktur **32** im Einklang. Dieses  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Keton ist nun ein für die Umwandlung eines carbocyclischen Cytochalasins in ein grossgliedriges Lacton mit Hilfe der *Baeyer-Villiger*-Oxydation geeignetes Derivat, in dem alle ursprünglichen Hydroxylgruppen geschützt sind. Behandlung von **32** mit überschüssigem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Essigsäure/Chloroform 9:1 [14] oder mit Phenylselenylpersäure und 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung lieferte in 10-15proz. Ausbeute ein Lacton, das aufgrund der spektralen Daten und von mechanistischen Überlegungen die Konstitution des Enollactons **33** (Typ B) besitzt.

Bei der *Baeyer-Villiger*-Oxydation  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen ist die Bildung des  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Lactons A, des Enollactons B, des Epoxy-lactons C und des Epoxyketons D möglich. Das Massenspektrum schliesst Struktur C aus. Die Strukturen A und D scheiden wegen der Lage der Signale der C(19)- und C(20)-Protonen in <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren aus. Gegen Struktur A sprechen auch reaktionsmechanistische Gründe, indem im 2. Schritt der Reaktion bevorzugt die vinylische Gruppe wandert [16].

Im Zusammenhang mit den Versuchen zur Bildung des Makrolids wurde 21-Desacetyldehydrocytochalasin D (**37**) benötigt. Im bisherigen Verfahren ist eine Hydrolyse der 7-Acetoxygruppe enthalten, die wegen Nebenreaktionen, z. B. *Michael*-Addition an die Enongruppierung an C(19), C(21)-Stellung, **37** nur in sehr schlechten Ausbeuten lieferte. Zum Schutz der 7-Hydroxygruppe erwies sich nun die  $\beta$ -Methoxyäthoxymethylgruppe (MEM-Gruppe) [17] als wesentlich günstiger. 7-*O*-MEM-Cytochalasin D (**34**) liess sich aus **3** mit  $\beta$ -Methoxyäthoxymethyltriäthylammoniumchlorid in wasserfreiem Acetonitril bei 80° in 80proz. Ausbeute gewinnen. Die Entacetylierung zu **35** liess sich mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in wässrigem Methanol bei 25° quantitativ vollziehen. Oxydation von **35** mit CrO<sub>3</sub> in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Aceton lieferte das  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Keton **36**. Die Entfernung der MEM-Schutzgruppe gelang am besten mit AlBr<sub>3</sub> in Methylenchlorid. Mit ZnBr<sub>2</sub> und TiCl<sub>4</sub> waren die Resultate unbefriedigend.

Zum Schluss berichten wir noch über die Herstellung von 17,18-*seco*-Cytochalasin-D-Derivaten, die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von nicht-natürlichen Makrolid-Analoga verwendet werden können. Als Ausgangsmaterial diente das 17,18-Diol **26**, das mit HIO<sub>4</sub> in wässrigem Dioxan in den Ketoaldehyd **38** übergeführt wurde. Durch Behandlung mit *t*-Butylhydroperoxid und VO(acac)<sub>2</sub>-Katalysator wurde das Monoepoxid **41** gewonnen. Um bei der geplanten Bildung des Makrocyclus die unerwünschte Lactonisierung mit der 7-Hydroxygruppe zu verhindern, musste sie geschützt werden. Dafür war 7-*O*-MEM-cytochalasin D (**34**) gut geeignet. Dieses wurde mit NaBH<sub>4</sub> in wässrigem Dioxan zum Diol **42** reduziert,



das durch HIO<sub>4</sub> in Dioxan/Wasser leicht in den 17, 18-seco-Aldehyd **39** übergeführt wurde. Die anschliessende Oxydation mit CrO<sub>3</sub> in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Aceton lieferte die Keto-säure **43**, allerdings nur in schlechter Ausbeute. Etwas besser verlief die Reduktion von **43** mit NaBH<sub>4</sub> in Dioxan/Wasser; sie lieferte die gewünschte ω-Hydroxysäure **45**. Daneben entstand noch die entacetylierte ω-Hydroxysäure **46**.

Parallel wurde eine analoge Reaktionssequenz ausgehend vom 7-O-Acetyl-derivat **27** durchgeführt. Der Ketoaldehyd **40** wurde in guter Ausbeute erhalten. Auch die anschliessende CrO<sub>3</sub>-Oxydation verlief befriedigend. Die erhaltene Keto-carbonsäure **44** wurde sofort mit NaBH<sub>4</sub> in die ω-Hydroxysäure **47** übergeführt, wobei auch hier noch eine Entacetylierung unter Bildung von **48** stattfand. Mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> wurde aus **48** der Methylester **49** gewonnen. Bei der Umsetzung von **47** mit 2,2'-Dipyridyldisulfid und Triphenylphosphin in siedendem Xylol [18] wurde als Hauptprodukt nicht das gewünschte Lacton **50** erhalten. Aufgrund des hochmolekularen Molekel-Ions im Massenspektrum vermuten wir, dass es sich um ein Dimeres des Reaktanten handeln könnte. Ein in geringer Menge erhaltenes Nebenprodukt wies im Massenspektrum eine M<sup>+</sup>-Spitze bei m/z 549 auf, was dem erwarteten Lacton **50** entsprechen würde. Der definitive Strukturbeweis konnte wegen der geringen Mengen noch nicht erbracht werden.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie der Sandoz AG, Basel, für ihre Unterstützung.

### Experimenteller Teil

**1. Allgemeines.** Siehe [1b]. Zusätzlich: Die Substanzproben für Mikroanalysen, optische Drehung und Spektren wurden während mindestens 8 Std. bei 0,01 Torr und 30° getrocknet. Für die präparative Schichtchromatographie (präp. DC.) wurde «Kieselgel 60 PF<sub>254</sub>» und für die Dünnschichtchromatographie (DC.) wurden «Fertigplatten 60 F<sub>254</sub>» (E. Merck AG., Darmstadt) (Schichtdicke 0,25 mm, 5×10 cm) verwendet. Die Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte bei präp. DC. durch UV.-Licht und bei DC. durch UV.-Licht oder spezifische Sprühreagentien.

Bei den NMR.-Spektren bedeutet  $J(a,b)$  = Spin-Spin-Kopplungskonstante zwischen den Protonen an C(a) und C(b). Sie wurden - wenn nicht anderes angegeben - in CDCl<sub>3</sub> aufgenommen. Sowohl bei IR-, wie bei NMR.- und Massenspektren werden im allg. nur die wichtigeren Signale angegeben.

**2. Selektive Ozonolyse von Cytochalasin D (3).** Durch eine Lösung von 1,0 g Cytochalasin D (3) in 80 ml Methanol wurde während 12 Min. ein O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>-Strom geleitet (Fließgeschwindigkeit 200 ml/O<sub>2</sub>/Min., Ozongehalt 0,25 mmol/200 ml O<sub>2</sub>), was einer Ozonzugabe von 1,5 Mol-Äquiv. entspricht. Im Gegensatz zur Zugabe von O<sub>3</sub> im Überschuss trat hier keine Blaufärbung der Lösung ein. Das kalte Gemisch wurde portionsweise unter Rühren vorsichtig mit 1,200 g NaBH<sub>4</sub> versetzt. Nach 2 Std. enthielt die Lösung keine Ozonide (Test mit KI/Stärke-Papier) mehr. Die methanolische Lösung wurde mit 50 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, mit 30 ml Wasser versetzt und i.V. auf 90 ml eingengt. Extraktion mit Hilfe einer Kutscher-Stuedel-Apparatur mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> während 7 Tagen, Trocknen der organischen Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen lieferten 1,09 g gelblichen Schaum. Eine Lösung von 1,09 g Rohprodukt in 15 ml Pyridin und 12 ml Essigsäureanhydrid wurde während 30 Std. bei 45° stehengelassen. Mehrmaliges Eindampfen der dunkelbraun gefärbten Lösung mit Benzol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Hexan i.V. lieferte 1,12 g dunkelbraunen Schaum. Im DC. (Methylenchlorid/Methanol 95:5, Chloroform/Aceton 7:3 und Äther/Methanol 98:2) liessen sich neben 4 unpolaren Nebenprodukten 2 polarere Hauptprodukte erkennen. Das acetylierte Ozonolysengemisch (1,100 g) wurde durch präp. DC. (Methylenchlorid/Methanol 95:5) gereinigt, wobei zuerst 780 mg Gemisch beider polarer Hauptprodukte isoliert wurden. Eine weitere Reinigung mittels präp. DC. (Äther/Methanol 98:2) ergab 648 mg 7-O-Acetylcytochalasin D (4) und 112 mg 7. Umkristallisieren aus Chloroform/Hexan lieferte 98 mg 7 in farblosen Plättchen, Smp. 114-116°. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3300 (OH, assoz.), 3430 (NH), 1740, 1730, 1705 (C=O, Ester, Keton, Lactam), 1620, 1505 (Arom.), 1370, 1240 (C-O-C), 1040 (C-O-H). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,06-7,34 (m, 3 H, arom. H); 5,92 (d×d, 1 H, H-C(13)); 5,61 (br. s, 1 H, NH); 5,50 (m, 1 H, H-C(21)); 5,35 (m, 1 H, H-C(14)); 5,29 (br. s, 1 H, H-C(12)); 5,12 (br. s, 1 H, H-C(12)); 4,85 (d, 1 H, H-C(7)); 4,70 (d×d, 1 H, H-C(20)); 4,29 (d×d, 1 H, H-C(20)); 4,18 (d, 1 H, H-C(19)); 3,88 (d, 1 H, H-C(19)); 1,96-2,17 (4 s, je 3 H, CH<sub>3</sub>CO an C(7), C(19), C(20) und C(21)); 1,06 (d, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16), J<sub>vic</sub> = 7); 0,98 (d, 3 H, 3 H-C(11), J(11,5) = 7). - MS.: 671 (M<sup>+</sup>), 654 (M<sup>+</sup> - 17 (OH)), 640 (M<sup>+</sup> - 31 (CH<sub>3</sub>OH)), 612 (M<sup>+</sup> - 61 (CH<sub>3</sub>COOH)), 594 (M<sup>+</sup> - 77 (OH + CH<sub>3</sub>COOH)), 580 (M<sup>+</sup> - 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

**3. Selektive Hydroxylierung von Cytochalasin D (3) mit OsO<sub>4</sub>.** - 3.1. *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid [5]. In einem 100-ml-Dreihalskolben wurden 35,1 ml *N*-Methylmorpholin unter N<sub>2</sub> auf 50° erwärmt. Innerhalb 2 Std. wurden, ohne dass die Temp. 75° überstieg, 21,2 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung zugetropft. Die Lösung wurde weitere 4 Std. bei 70-75° gerührt und bei RT. über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von 50 ml Methanol, Filtrieren über Celite und Aktivkohle und Eindampfen des Methanols wurden 30 g (67%) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid·H<sub>2</sub>O in farblosen Blättchen erhalten. (Karl Fischer-Bestimmung: Monohydrat).

**3.2. Umsetzung von 3 mit OsO<sub>4</sub> und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.** Bei RT. und unter N<sub>2</sub> wurden zu einer Lösung von 55,3 mg *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid·H<sub>2</sub>O in 7 ml Aceton/H<sub>2</sub>O 5:2 die Lösung von 5 mg OsO<sub>4</sub> in 3 ml *t*-Butylalkohol getropft. Ohne dass die Temp. 25° überstieg, wurde anschliessend eine Lösung von 200 mg Cytochalasin D (3) in 10 ml Aceton/*t*-Butylalkohol 1:1 zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht unter N<sub>2</sub> stehengelassen. Filtrieren der Lösung über 1 g Florisil, Einstellen auf pH 2 mit 0,5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3maliges Ausschütteln mit Essigester und Trocknen der organischen Phase mit MgSO<sub>4</sub> lieferten 158 mg farblores Rohprodukt. (Die analoge Reaktion mit 2 Mol-Äquiv. *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid·H<sub>2</sub>O (110 mg; 0,81 mmol) lieferte 167 mg Rohprodukt.)

Das Rohprodukt (158 bzw. 165 mg) wurde je mit 5 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid während 48 Std. bei 30° stehengelassen. Mehrmaliges Eindampfen i.V. mit Benzol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Hexan lieferte 163 bzw. 170 mg farblosen Schaum. Im DC. (Chloroform/Methanol 95:5, Chloroform/Aceton 7:3, Äther/Methanol 98:2) liessen sich in beiden Fällen neben dem Reaktant zwei gleiche Hauptprodukte erkennen. Die beiden Ansätze wurden deshalb vereinigt und zusammen weiter gereinigt.



Mittels 2maliger präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5, Äther/Methanol 98:2) wurden aus 320 mg acetyliertem Rohprodukt 18 mg Pentaacetat **8** und 12 mg Tetraacetat **9** erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR. von **8**: 7,12-7,25 (*m*, 5 H, arom. H); 1,95-2,05 (5 *s*, je 3 H, 5 CH<sub>3</sub>CO). Die charakteristischen Signale von H-C(20), H-C(21) und H-C(12) fehlen.

<sup>1</sup>H-NMR. von **9**: 7,22-7,41 (*m*, 5 H, arom. H); 6,12 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 5,97 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 1,95-2,10 (4 *s*, je 3 H, 4 CH<sub>3</sub>CO). Die charakteristischen Signale von H-C(20) und H-C(21) treten nicht auf.

4. *Selektive Epoxydierung von Cytochalasin D (3) mit t-Butylhydroperoxid/VO(acac)<sub>2</sub>*. Die auf -60° abgekühlte Lösung von 0,203 g Cytochalasin D (**3**) in 10 ml wasserfreiem Toluol wurde in verschiedenen Versuchen mit 1 Mol-Äquiv. 80proz. *t*-Butylhydroperoxid-Lösung und 2 mg VO(acac)<sub>2</sub> versetzt. Die jetzt grünliche Lösung wurde ohne weitere Kühlung 4 Std. gerührt. Zugabe von 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, je 2maliges Waschen mit 10proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.V. ergaben 198 mg farbloses Rohprodukt. Im DC. traten in verschiedenen Fließmitteln (Chloroform/Methanol 97:3, Chloroform/Aceton 7:3, Essigester/Benzol 7:3, Äther/Methanol 98:2) 4 Hauptprodukte auf.

Das Rohprodukt (198 mg) wurde durch präp. DC. (Chloroform/Methanol 97:3) gereinigt. Es liessen sich 4 Stoffe isolieren: 1) *13,14-Epoxyoctochalasin D (10)* (Rf 0,7); 2) *Cytochalasin D (3)* (Rf 0,5); 3) *6,12:13,14-Diepoxyoctochalasin D (11)* (Rf 0,35); 4) *das Isomerengemisch der beiden Triepoxide 12 und 13* (Rf 0,15).

*Daten von 13,14-Epoxyoctochalasin D (10)*. Aus Toluol/Hexan, Kristalle vom Smp. 128-130°. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (OH, NH), 3050 (Arom.), 1740, 1705, 1690 (C=O, Ester, Keton, Lactam), 1605 (Arom.), 1450, 1380 (C-O-C), 1260 (Epoxid), 1060, 1015 (C-O-H), 910 (Epoxid). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,30-7,65 (*m*, 5 H, arom. H); 6,40 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=17, 1 H, H-C(20)); 5,68 (*d* × *d*, 1 H, H-C(19)); 5,18 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 4,97 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 4,34 (*d*, *J*(7,8)=10, 1 H, H-C(7)); 3,94 (*d* × *d*, *J*(8,13)=2, *J*(13,14)=12, 1 H, H-C(13)); 2,29 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,60 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,18 (*d*, *J*<sub>vic</sub>=6, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,85 (*d*, *J*(11,5)=6, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 523 (*M*<sup>+</sup>), 505 (*M*<sup>+</sup>-18 (H<sub>2</sub>O)); 480 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 463 (*M*<sup>+</sup>-60 (CH<sub>3</sub>COOH)), 462 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

*Daten von 6,12:13,14-Diepoxyoctochalasin D (11)*. Aus Benzol/Hexan, Kristalle vom Smp. 139-142°. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (OH, NH), 3050 (Arom.), 1740, 1705, 1690 (C=O, Ester, Keton, Lactam), 1610 (Arom.), 1460, 1385 (C-O-C), 1255 (Epoxid), 1050, 1005 (C-O-H), 910 (Epoxid). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,00-7,35 (*m*, 5 H, arom. H); 6,37 (*d* × *d*, *J*(20,21)=2, *J*(19,20)=16, 1 H, H-C(20)); 5,59 (*d* × *d*, 1 H, H-C(19)); 5,78 (*m*, 1 H, H-C(21)); 4,56 (*s*, 1 H, H-C(7)); 3,56-3,82 (*d*, 2 H, 2 H-C(12) und *d* × *d*, 1 H, H-C(13)); 2,28 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,54 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,18 (*d*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,61 (*d*, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 539 (*M*<sup>+</sup>), 521 (*M*<sup>+</sup>-18 (H<sub>2</sub>O)), 496 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 479 (*M*<sup>+</sup>-60 (CH<sub>3</sub>COOH)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

*Daten des Isomerengemisches der Triepoxide 12/13*. Amorph. - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,10-7,50 (*m*, 5 H, arom. H); 5,50-5,80 (*m*, 1 H, H-C(21) und *d*, 1 H, H-C(7)); 2,16 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,52 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 0,50-1,50 (2 *d*, je 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16) und 3 H-C(11)). - MS.: 555 (*M*<sup>+</sup>), 539 (*M*<sup>+</sup>-16 (O)), 512 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 495 (*M*<sup>+</sup>-60 (CH<sub>3</sub>COOH)), 421 (*M*<sup>+</sup>-134 (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub> und CH<sub>3</sub>CO)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

Wurden für dieselbe Reaktion 3 bzw. 10 Mol-Äquiv. *t*-Butylhydroperoxid eingesetzt, so verschiebt sich die Produktenverteilung wie in folgender Tabelle angegeben.

| Versuch | <i>t</i> -Butylhydroperoxid<br>Mol-Äquiv. | % Edukt 3 | Verhältnis der<br>Produktenverteilung |           |              |
|---------|---|-----------|---------------------------------------|-----------|--------------|
|         |   |           | <b>10</b>                             | <b>11</b> | <b>12/13</b> |
| 1       | 1   | 18        | 1                                     | 1,4       | 0,1          |
| 2       | 3   | 3         | 1                                     | 1,5       | 0,2          |
| 3       | 10  | 1         | 1                                     | 1,5       | 0,4          |

5. *Mesylierung von Cytochalasin D (3)*. Die Lösung von 1 Mol-Äquiv. Cytochalasin D (**3**) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei -60° unter N<sub>2</sub> mit 1,5 Mol-Äquiv. frisch destilliertem Triäthylamin und tropfenweise mit 1,5 bzw. 3 Mol-Äquiv. frisch destilliertem Mesylchlorid versetzt und 1-3 Std. gerührt,

nachdem die Temp. allmählich auf RT. ansteigen gelassen wurde. Nach Zugabe von 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  ausgeschüttelt, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  getrocknet und i.V. eingedampft. Es resultierte ein farbloses Rohprodukt, das im DC. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5) 3 Flecken zeigte. Trennung durch präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5) ergab: 1) 12-Chlorzygospurin G (17) (Rf 0,7); 2) 12-Mesyloxyzygospurin G (16) (Rf 0,6); 3) 12-Hydroxyzygospurin G (14) (Rf 0,3). Die Verteilung der Produkte variiert mit der Anzahl Mol-Äquiv. Mesylchlorid: mit 1,5 Mol-Äquiv. resultierten 50% 14, 40% 17 und 10% 16, mit 3 Mol-Äquiv. 38% 14, 42% 17 und 20% 16.

*Daten von 12-Hydroxyzygospurin G (14).* Aus Benzol/Hexan Kristalle von Smp. 123–125°. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,15–7,35 (*m*, 5 H, arom. H); 6,26 (*d* × *d*,  $J(20,21)=3$ ,  $J(19,20)=16$ , 1 H, H–C(20)); 5,55 (*br. s.*, 1 H, H–C(7)); 5,35 (*d* × *d*, 1 H, H–C(19)); 4,05 (*br. s.*, 2 H, 2 H–C(12)); 2,25 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,49 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(18)$ ); 1,23 (*d.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$ ); 1,17 (*d.*,  $J(11,5)=5$ , 3 H, 3 H–C(11)). - *MS.*: 507 ( $M^+$ ), 489 ( $M^+ - 18$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )), 479 ( $M^+ - 28$  ( $\text{C}=\text{O}$ )), 464 ( $M^+ - 43$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )), 416 ( $M^+ - 91$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

*Daten von 12-Chlorzygospurin G (17).* Aus Benzol/Hexan. Kristalle vom Smp. 111–113°. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,15–7,36 (*m*, 5 H, arom. H); 6,15 (*d* × *d*,  $J(20,21)=3$ ,  $J(19,20)=15$ , 1 H, H–C(20)); 5,76 (*m.*, 1 H, H–C(21)); 5,15 (*d* × *d*, 1 H, H–C(19)); 4,00 (*s.*, 2 H, 2 H–C(12)); 2,26 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}(21)$ ); 1,49 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(18)$ ); 1,23 (*d.*,  $J_{\text{vic}}=3$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$ ); 1,16 (*d.*,  $J(11,5)=3$ , 3 H, 3 H–C(11)). - *MS.*: 541 ( $M^+$ ), 523 ( $M^+ - 18$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )), 506 ( $M^+ - 35$  ( $\text{Cl}$ )), 505 ( $M^+ - 36$  ( $\text{HCl}$ )), 463 ( $M^+ - 78$  ( $\text{Cl} + \text{CH}_3\text{CO}$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

|   |        |         |        |         |         |
|---|--------|---------|--------|---------|---------|
| $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{ClNO}_5$ | Ber.   | C 66,54 | H 6,65 | Cl 6,47 | N 2,59% |
| (541)                                     | Gef. „ | 66,61   | „ 6,68 | „ 6,42  | „ 2,46% |

*Daten von 12-Mesyloxyzygospurin G (16).* Amorph. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,14–7,33 (*m*, 5 H, arom. H); 6,25 (*d* × *d*,  $J(20,21)=3$ ,  $J(19,20)=16$ , 1 H, H–C(20)); 5,55 (*br. s.*, 1 H, H–C(7)); 5,35 (*d* × *d*, 1 H, H–C(19)); 3,78 (*d.*, 2 H, 2 H–C(12)); 3,23 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ); 2,25 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,49 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(18)$ ); 1,23 (*d.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$ ); 1,17 (*d.*,  $J(11,5)=5$ , 3 H, 3 H–C(11)).

6. Herstellung von 12-Chlorzygospurin G (17), 12-Mesyloxyzygospurin G (16) und 12-Acetoxyzygospurin G (15) aus 14. - 6.1. Herstellung von 12-Chlorzygospurin G (17). Zu einer Lösung von 15 mg *N*-Chlorsuccinimid in 5 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden unter  $\text{N}_2$  bei 0° tropfenweise 7,5 mg Methylsulfid gegeben, die Lösung auf –20° abgekühlt und anschliessend tropfenweise mit 51 mg (0,1 mmol) 12-Hydroxyzygospurin G (14) in 5 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei 0° wurde die Lösung mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand ergab nach Reinigung durch präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5) 41 mg (75%) 17.

6.2. Herstellung von 12-Mesyloxyzygospurin G (16). Die Lösung von 51 mg 14 wurde wie unter 6.1 mit 0,3 mmol Mesylchlorid umgesetzt. Es resultierten 23 mg (40%) 16.

6.3. Herstellung von 12-Acetoxyzygospurin G (15). Die Lösung von 51 mg 14 in 3 ml Pyridin und 3 ml Essigsäureanhydrid wurde 24 Std. bei 25° stehengelassen. Mehrmaliges Eindampfen mit Benzol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Hexan ergab ein farbloses Rohprodukt, welches aus Aceton/Hexan 48 mg (88%) reines 15 vom Smp. 139–142° lieferte. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,13–7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 6,15 (*d* × *d*,  $J(20,21)=3$ ,  $J(19,20)=15$ , 1 H, H–C(20)); 5,72 (*m.*, 1 H, H–C(21)); 5,15 (*d* × *d*, 1 H, H–C(19)); 4,48 (*br. s.*, 2 H, 2 H–C(12)); 2,26 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}(21)$ ); 2,02 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}(12)$ ); 1,50 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(18)$ ); 1,22 (*d.*,  $J_{\text{vic}}=5$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$ ); 1,12 (*d.*,  $J(11,5)=5$ , 3 H, 3 H–C(11)). - *MS.*: 549 ( $M^+$ ), 531 ( $M^+ - 18$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )), 521 ( $M^+ - 28$  ( $\text{C}=\text{O}$ )), 506 ( $M^+ - 43$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )), 489 ( $M^+ - 60$  ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ )), 458 ( $M^+ - 91$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 97 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

7. Herstellung von Zygospurin G (20) aus 14. Zu einer Lösung von 18 mg *N*-Bromsuccinimid in 5 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden unter  $\text{N}_2$  bei 0° tropfenweise 7,5 mg (0,12 mmol) Methylsulfid gegeben. Diese Lösung wurde zunächst auf –20° abgekühlt, dann tropfenweise mit 51 mg 14 in 5 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt, 2 Std. bei 0° gerührt, mit weiteren 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Der hellbraune Rückstand wurde in 5 ml Essigsäure gelöst, mit 20 mg Zinkstaub versetzt und 24 Std. unter Rühren bei 50° stehengelassen. Die Lösung wurde mit 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, filtriert, 2mal mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Im DC. war ein Hauptprodukt sichtbar mit Rf 0,35 (Toluol/Methanol 10:1) bzw. Rf 0,40 (Äther/Essigester 10:1). Diese Rf-Werte entsprechen denjenigen von Zygospurin G (20). Besprühen der DC.-Platte mit Schwefelsäure und Erwärmen der Platte ergab die für 20 charakteristische rotbraune Färbung.

8. *Herstellung von Zygosporin G (20) aus 16.* Eine Lösung von 56 mg **16** in 5 ml Eisessig wurde mit 10 mg Zinkstaub versetzt und 24 Std. bei 50° gerührt. Dann wurde sie mit 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, filtriert, 2mal mit wenig Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Im DC. wies das Hauptprodukt den für **20** charakteristischen Rf-Wert und beim Besprühen mit Schwefelsäure und Erwärmen die für **20** charakteristische rotbraune Färbung auf. (Dieses Produkt ist identisch mit dem nach Kap. 7 erhaltenen Produkt.)

9. *Selektive Epoxydierung von 12-Hydroxyzygosporin G (14).* Eine Suspension von 51 mg **14** in 5 ml wasserfreiem Toluol unter N<sub>2</sub> wurde bei -20° mit 18 mg 80proz. *t*-Butylhydroperoxid und 2 mg VO(acac)<sub>2</sub> versetzt und 2 Std. ohne weitere Kühlung gerührt. Zugabe von 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2maliges Ausschütteln mit 10proz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung und mit H<sub>2</sub>O, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.V. ergaben 48 mg hellgrünes Rohprodukt. Nach Reinigung mittels präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO 3:1) wurde aus Aceton/Hexan 41 mg (80%) krist. cis/trans-6,7-Epoxy-12-hydroxyzygosporin **G (21+23)** vom Smp. 168-171° erhalten. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (OH, NH), 3040 (Arom.), 1745, 1710, 1690 (C=O, Ester, Keton, Lactam), 1610 (Arom.), 1445, 1380, 1360 (C-O-C), 1265 (Epoxid), 1060, 1020 (C-O-H), 910 (Epoxid). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,13-7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 6,05 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=17, 1 H, H-C(20)); 5,79 (*m*, 1 H, H-C(21)); 5,15 (*d* × *d*, 1 H, H-C(21)); 3,74 (*d*, 1 H, H-C(7)); 3,57 (*d*, 2 H, 2 H-C(12)); 2,23 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,49 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,17 (*d*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,80 (*d*, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 523 (*M*<sup>+</sup>), 507 (*M*<sup>+</sup>-16(O)), 505 (*M*<sup>+</sup>-18(H<sub>2</sub>O)), 480 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 432 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

*Acetylierung von 21+23.* Eine Lösung von 30 mg des Gemisches von **21+23** in 5 ml wasserfreiem Pyridin und 3 ml Essigsäureanhydrid wurde 24 Std. bei 30° stehengelassen. Mehrmaliges Eindampfen mit Benzol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Hexan i.V. lieferte 33 mg eines hellbraunen Schaums. Auf dem DC. (Äther/Methanol 95:5) liess sich neben wenig Reaktant (Rf 0,2) zwei Produkte mit geringem Rf-Wert Unterschied (Rf 0,4) erkennen. Besprühen mit Schwefelsäure und Erwärmen der Platte zeigte zwei charakteristische, eng beieinanderliegende violette Flecken der Acetylderivate **22** und **24**.

10. *Herstellung von 17,17O-Dihydrocytochalin D (26) und 17,17O-Dihydro-21-O-desacetylcytochalin D (25) aus Cytochalin D (3).* Zu einer Lösung von 805 mg **3** in 80 ml Dioxan wurde unter Rühren bei RT. innerhalb 10 Min. eine Lösung von 250 mg NaBH<sub>4</sub> in 10 ml H<sub>2</sub>O getropft. Nach 2 Std. Rühren wurde das Gemisch mit 70 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit 2N HCl angesäuert und 5mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, i.V. eingedampft, und das Rohprodukt mittels präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) gereinigt. Aus Aceton/Hexan resultierten 646 mg **26** (80%) in farblosen Nadeln vom Smp. 246-248° und 72 mg **25** (10%).

*Daten von 17,17O-Dihydrocytochalin D (26).* - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (OH, NH), 3050 (Arom.), 2970 (CH), 1730, 1705, 1685 (C=O, Keton, Ester, Lactam), 1605, 1505 (Arom.), 1375, 1240 (C-O-C), 1020 (C-O-H). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,07-7,35 (*m*, 5 H, arom. H); 5,88 (*d* × *d*, 1 H, H-C(20)); 5,46 (*m*, 1 H, H-C(21)); 5,38 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 5,11 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 3,93 (*d*, 1 H, H-C(7)); 2,23 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,29 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,07 (*d*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 1,06 (*d*, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 509 (*M*<sup>+</sup>), 491 (*M*<sup>+</sup>-18 (H<sub>2</sub>O)), 466 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 449 (*M*<sup>+</sup>-60 (CH<sub>3</sub>COOH)), 418 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 400 (*M*<sup>+</sup>-109 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+H<sub>2</sub>O)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

*Daten von 17,17O-Dihydro-21-O-desacetylcytochalin D (25).* - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,07-7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 5,91 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=17, 1 H, H-C(20)); 5,88 (*d*, 1 H, H-C(19)); 5,37 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 5,11 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 4,03 (*d*, 1 H, H-C(21)); 3,88 (*d*, 1 H, H-C(7)); 1,33 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,18 (*d*, *J*<sub>vic</sub>=6, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 1,08 (*d*, *J*(11,5)=6, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 467 (*M*<sup>+</sup>), 449 (*M*<sup>+</sup>-18 (H<sub>2</sub>O)), 431 (*M*<sup>+</sup>-36 (2 H<sub>2</sub>O)), 407 (*M*<sup>+</sup>-60 (CH<sub>3</sub>COOH)), 389 (*M*<sup>+</sup>-78 (CH<sub>3</sub>COOH+H<sub>2</sub>O)), 376 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

11. *Herstellung von 17,17O-Dihydro-17,18O-isopropyliden-cytochalin D (28) aus 26.* - 11.1. Mittels CuSO<sub>4</sub>/Aceton. Eine Lösung von 200 mg **26** (s. Kap.10) in 30 ml wasserfreiem Aceton und 150 mg wasserfreiem CuSO<sub>4</sub> wurde 2 Tage unter N<sub>2</sub> und unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und i.V. eingedampft. Der farblose Rückstand lieferte nach Reinigung mittels präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) aus Aceton/Hexan 87 mg (41%) Kristalle vom Smp. 178-180°. - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,09-7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 6,03 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=16, 1 H, H-C(20)); 5,55 (*m*, 1 H, H-C(21)); 5,29 (*s*, 1 H, H-C(12)); 5,23 (*d* × *d*, 1 H, H-C(21)); 5,08 (*s*, 1 H, H-C(12)); 3,86 (*s*, 1 H, H-C(17)); 2,24 (*s*, 1 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,42 (*d*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,75 und 1,24 (2 *s*, je 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,18 (*d*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,96 (*d*, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 549 (*M*<sup>+</sup>), 534 (*M*<sup>+</sup>-15 (CH<sub>3</sub>)), 506 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 490 (*M*<sup>+</sup>-59 (COOCH<sub>3</sub>)), 474 (*M*<sup>+</sup>-75 (CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>COOH)), 458 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

11.2. *Mittels Aceton/p-Toluolsulfonsäure*. Eine Lösung von 180 mg **26** in 60 ml wasserfreiem Aceton, 6 ml wasserfreiem Benzol und 8 mg *p*-Toluolsulfonsäure · H<sub>2</sub>O wurde 2 Std. unter N<sub>2</sub> bei RT. gerührt. Die Lösung wurde i.V. eingedampft und der farblose Rückstand (212 mg) mittels präp. DC. (Äther/Benzol 9:1) gereinigt. Aus Aceton/Hexan resultierten 138 mg (70%) krist. **28**.

12. *Herstellung von 7-O-Acetyl-17,17O-dihydro-17,18O-isopropyliden-cytochalsin D (29) aus 28*. Eine Lösung von 400 mg **28** (s. Kap.11) in 7 ml Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid wurde 24 Std. bei RT. stehengelassen. Mehrmaliges Eindampfen i.V. mit Benzol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Hexan lieferte 420 mg Rohprodukt. Nach Reinigung mittels präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4) wurden 388 mg (86%) reines amorphes Produkt erhalten. - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,08-7,33 (*m*, 5 H, arom. H); 6,01 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=15, 1 H, H-C(20)); 5,58 (*m*, 2 H, H-C(7) und H-C(21)); 5,17 (*d* × *d*, 1 H, H-C(21)); 5,23 (*s*, 1 H, H-C(12)); 5,02 (*s*, 1 H, H-C(12)); 3,83 (*s*, 1 H, H-C(17)); 2,26 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,93 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(7)); 1,40 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,73 und 1,23 (2 *s*, je 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1,22 (*d*, *J*<sub>vic</sub>=6, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,92 (*d*, *J*(11,5)=6, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 591 (*M*<sup>+</sup>), 576 (*M*<sup>+</sup>-15 (CH<sub>3</sub>)), 548 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 532 (*M*<sup>+</sup>-59 (COOCH<sub>3</sub>)), 516 (*M*<sup>+</sup>-75 (CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>COOH)), 500 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

13. *Herstellung von 7-O-Acetylcytochalsin D (4) aus Cytochalsin D (3)*. Eine Lösung von 507 mg Cytochalsin D (**3**) in 12 ml Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid wurde 24 Std. bei RT. stehengelassen. Zugabe von wenig H<sub>2</sub>O und mehrmaliges Eindampfen i.V. mit Benzol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Hexan gaben 523 mg Rohprodukt. Nach präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4) wurden aus Benzol 418 mg (76%) farblose Prismen vom Smp. 127-129° erhalten. [*α*]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12° ± 1° (*c*=0,91, Dioxan). - IR. (KBr): 3600-3200 (OH, NH assoziiert), 3020 (Arom.), 2930, 2870 (CH), 1730, 1700, 1695 (C=O, Keton, Ester, Lactam), 1600, 1490 (Arom.), 1220 (C-O-C), 1050, 1010 (C-O-H). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,06-7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 6,10 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=16, 1 H, H-C(20)); 5,64 (*m*, 1 H, H-C(21)); 5,23 (*br. s*, 1 H, H-C(12)); 5,16 (*d* × *d*, 1 H, H-C(19)); 5,12 (*m*, 1 H, H-C(7)); 5,02 (*br. s*, 1 H, H-C(12)); 2,28 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,92 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(7)); 1,48 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,16 (*d*, *J*<sub>vic</sub>=7, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,90 (*d*, *J*(11,5)=7, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 549 (*M*<sup>+</sup>), 532 (*M*<sup>+</sup>-17 (OH)), 521 (*M*<sup>+</sup>-28 (C=O)), 506 (*M*<sup>+</sup>-42 (CH<sub>2</sub>CO, *McLafferty*)), 489 (*M*<sup>+</sup>-60 (CH<sub>3</sub>COOH)), 548 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

14. *Herstellung von 7-O-Acetyl-17,17O-dihydrocytochalsin D (27) aus 7-O-Acetylcytochalsin D (4)*. Zu einer Lösung von 300 mg **4** in 50 ml Dioxan wurde unter Rühren bei RT. innerhalb 10 Min. eine Lösung von 150 mg NaBH<sub>4</sub> in 10 ml H<sub>2</sub>O getropft. Nach 2 Std. Rühren wurde das Gemisch mit 40 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit 2*N* HCl angesäuert und 5mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Im DC. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) waren neben dem Hauptprodukt noch zwei Nebenprodukte zu beobachten. Durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4) resultierten 166 mg (55%) farbloses, amorphes Produkt. - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,09-7,35 (*m*, 5 H, arom. H); 5,85 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=15, 1 H, H-C(20)); 5,46 (*m*, 1 H, H-C(21)); 5,35 (*m*, 1 H, H-C(7)); 5,30 (*d* × *d*, 1 H, H-C(19)); 5,22 (*s*, 1 H, H-C(12)); 5,07 (*s*, 1 H, H-C(12)); 2,25 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,96 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(7)); 1,29 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,07 (*d*, *J*<sub>vic</sub>=8, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 1,05 (*d*, *J*(11,5)=8, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 551 (*M*<sup>+</sup>), 534 (*M*<sup>+</sup>-17 (OH)), 492 (*M*<sup>+</sup>-59 (CH<sub>2</sub>COOH, *McLafferty*)), 460 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 432 (*M*<sup>+</sup>-119 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>+C=O)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

15. *Herstellung von 7-O-Acetyl-17,17O-dihydro-17,18O-isopropyliden-cytochalsin D (29) aus 27*. Eine Lösung von 100 mg **27** (s. Kap.14) in 40 ml wasserfreiem Aceton, 4 ml wasserfreiem Benzol und 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure · H<sub>2</sub>O wurde 6 Std. unter N<sub>2</sub> bei RT. gerührt. Nach Eindampfen i.V. wurde der farblose Rückstand (118 mg) mittels präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO 7:3) gereinigt. Es resultierten 71 mg (67%) amorphes Produkt.

16. *Herstellung von 7-O-Acetylcytochalsin D (4) aus 29*. Eine Lösung von 100 mg **29** (s. Kap.15) in 20 ml 80proz. Essigsäure wurde 12 Std. bei 45° gerührt. Nach Zugabe von 20 ml H<sub>2</sub>O wurde 3mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (115 mg) wurde mit 7 ml *Jones*-Reagens (2 g CrO<sub>3</sub>, 3 ml konz. Schwefelsäure und 90 ml H<sub>2</sub>O) versetzt und 30 Min. bei 0° gerührt. Nach Verdünnen mit 30 ml Eiswasser, Ausschütteln mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft; es resultierten 108 mg Rohprodukt, das nach präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1) 60 mg **4** lieferte.

17. *Herstellung von 17,17O-Dihydro-17,18O-isopropyliden-isocytochalsin D (30) aus 29*. Eine Lösung von 200 mg **29** (s. Kap.15) in 15 ml CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1:2 wurde bei 0° mit 250 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (gelöst in 5 ml H<sub>2</sub>O) versetzt und ohne weiter zu kühlen 4 Std. gerührt. Das nach Eindampfen des

Lösungsmittels i.V. erhaltene Rohprodukt ergab nach präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/\text{(CH}_3)_2\text{CO}$  3:1) 93 mg (50%) **30** in feinen, farblosen Nadeln (Aceton/Hexan) vom Smp. 145–147°. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,06–7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 6,13 (*d*  $\times$  *d*, *J*(20,21) = 3, *J*(19,20) = 18, 1 H, H–C(20)); 5,56–5,95 (*d*  $\times$  *d*, 1 H, H–C(13)); 5,48 (*m*, 1 H, H–C(7)); 5,23 (*d*  $\times$  *d*, 1 H, H–C(19)); 5,22 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 5,04 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 4,13 (*m*, 1 H, H–C(21)); 3,83 (*s.*, 1 H, H–C(17)); 1,91 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{COO-C}$ (7)); 1,41 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (18)); 1,74 und 1,28 (2 *s.*, je 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1,14 (*d.*,  $J_{\text{vic}}$  = 7, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (16)); 1,05 (*d.*, *J*(11,5) = 7, 3 H, 3 H–C(11)). - MS.: 549 ( $M^+$ ), 534 ( $M^+ - 15$  ( $\text{CH}_3$ )), 490 ( $M^+ - 59$  ( $\text{COOCH}_3$ )), 474 ( $M^+ - 75$  ( $\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{COOH}$ )), 458 ( $M^+ - 91$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

18. Herstellung von 17,17O-Dihydro-17,18O-isopropyliden-21-O-desacetylcytochalasin D (**31**) aus **30**. Eine Lösung von 50 mg **30** (s. Kap. 17) in 8 ml Methanol wurde bei 0° mit 50 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (gelöst in wenig  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt und 6 Std. ohne weitere Kühlung gerührt. Eindampfen i.V. und präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5) lieferten 38 mg (82%) reines, amorphes Produkt. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,06–7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 6,15 (*d*  $\times$  *d*, *J*(20,21) = 3, *J*(19,20) = 18, 1 H, H–C(20)); 5,87 (*d*  $\times$  *d*, 1 H, H–C(13)); 5,41 (*d*  $\times$  *d*, 1 H, H–C(19)); 5,29 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 5,09 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 4,10 (*m*, 1 H, H–C(21)); 3,86 (*s.*, 1 H, H–C(17)); 3,80 (*br. d.*, 1 H, H–C(7)); 1,43 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (18)); 1,76 und 1,29 (2 *s.*, je 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1,17 (*d.*,  $J_{\text{vic}}$  = 7, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (16)); 1,09 (*d.*, *J*(11,5) = 7, 3 H, 3 H–C(11)). - MS.: 507 ( $M^+$ ), 492 ( $M^+ - 15$  ( $\text{CH}_3$ )), 490 ( $M^+ - 17$  (OH)), 450 ( $M^+ - 57$  ( $\text{CH}_3 + \text{CH}_2\text{CO}$ , *McLafferty*)), 432 ( $M^+ - 75$  ( $\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{COOH}$ )), 416 ( $M^+ - 19$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

19. Herstellung von 17,17O-Dihydro-17,18O-isopropyliden-21-O-desacetylcytochalasin D (**31**) aus **26**. Eine Lösung von 100 mg **26** (s. Kap. 10) in 20 ml Methanol wurde bei 0° mit 50 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (gelöst in 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt und 6 Std. ohne weitere Kühlung gerührt. Das nach Verdünnen der Lösung mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , Ausschütteln mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen i.V. erhaltene Rohprodukt wurde in 50 ml wasserfreiem Aceton gelöst, mit 6 ml wasserfreiem Benzol und 6 ml *p*-Toluolsulfonsäure  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und 3 Std. bei RT. gerührt. Die Lösung wurde i.V. eingedampft; der braune Rückstand ergab nach präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  95:5) 44 mg amorphes, farbloses Produkt **31**. Die physikalischen Daten stimmen mit dem unter Kap. 18 erhaltenen Präparat überein.

20. Herstellung von 17,17O-Dihydro-17,18O-isopropyliden-21-O-dehydroisocytochalasin D (**32**) aus **31**. Eine Lösung von 100 mg **31** (s. Kap. 19) in 30 ml Aceton wurde 10 Min. mit 8 ml Jones-Reagens (2 g  $\text{CrO}_3$ , 3 ml konz. Schwefelsäure und 90 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) bei 0° gerührt, hierauf mit 50 ml Eiswasser verdünnt und die wässrige Lösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt ergab nach präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/\text{(CH}_3)_2\text{CO}$  3:1) 78 mg (80%) farbloses, amorphes reines Produkt. - IR. (KBr): 3600–3200 (NH, OH), 3080 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 3020 (Aromat), 2940, 2875 (CH), 1740, 1710, 1705, 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ , Ester, Keton, Lactam), 1620 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1460, 1335 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,06–7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 7,08 (*d.*, *J*(19,20) = 17, 1 H, C(20)); 6,03 (*d.*, 1 H, H–C(19)); 5,76 (*d*  $\times$  *d*, 1 H, H–C(13)); 5,46 (*d.*, 1 H, H–C(7)); 5,28 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 5,04 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 4,90–5,40 (*m*, 1 H, H–C(14)); 3,93 (*s.*, 1 H, H–C(17)); 1,92 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,75 und 1,43 (2 *s.*, je 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1,44 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (18)); 1,22 (*d.*,  $J_{\text{vic}}$  = 7, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (16)); 0,95 (*d.*, *J*(11,5) = 7, 3 H, 3 H–C(11)). - MS.: 547 ( $M^+$ ), 532 ( $M^+ - 15$  ( $\text{CH}_3$ )), 504 ( $M^+ - 43$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )), 488 ( $M^+ - 59$  ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )), 472 ( $M^+ - 75$  ( $\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{COOH}$ )), 456 ( $M^+ - 91$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

21. Oxydation der Verbindung **32** zu 21,21O-Didehydro-17,17O-dihydro-17,18O-isopropyliden-20-oxa-20a-homocytochalasin D (**33**). 21.1. Mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Eisessig. Zu einer Lösung von 50 mg **32** (s. Kap. 20) in 4 ml  $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CHCl}_3$  9:1 wurde 1 ml 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung getropft und 48 Std. unter Lichtabschluss und unter  $\text{N}_2$  bei 50° gerührt (nach 30 Std. wurde nochmals 1 ml 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung zugegeben). Auf dem DC. (Äther/Methanol 95:5) erschien neben dem Reaktant (**32**) ein weiteres wenig polares Hauptprodukt, das sich beim Besprühen mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und Erwärmen der Platte grün färbte. Die Lösung wurde mit 20 ml Eiswasser versetzt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft: es resultierten 60 mg Rohprodukt, als nach präp. DC. (Äther/Methanol 96:4) 30 mg (60%) Reaktant **32** und 6 mg (12%) farbloses, amorphes Produkt **33**. - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600–3200 (NH, OH), 3080 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 3025 (Aromat), 2890 (CH), 1745, 1740, 1705, 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ , Ester, Keton, Lactam), 1630 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1450, 1440 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,06–7,34 (*m*, 5 H, arom. H); 7,32 (*d.*, *J*(19,20) = 16, 1 H, H–C(20)); 6,66 (*d.*, 1 H, H–C(19)); 5,50–6,00 (*d*  $\times$  *d*, 1 H, H–C(13) und *m*, 1 H, H–C(14)); 5,72 (*d.*, 1 H, H–C(7)); 5,27 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 5,04 (*br. s.*, 1 H, H–C(12)); 3,95 (*s.*, 1 H, H–C(17)); 3,60 (*m*, 1 H, H–C(10)); 3,38 (*m*, 1 H, H–C(5)); 3,15 (*m*, 1 H, H–C(3)); 2,04 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,64 und 1,44 (2 *s.*, je 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1,25 (*s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (18)); 1,17 (*d.*,  $J_{\text{vic}}$  = 7, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}$ (16)); 0,85 (*d.*, *J*(4,5) = 7, 3 H, 3 H–C(11)). - MS.: 563 ( $M^+$ ), 548 ( $M^+ - 15$  ( $\text{CH}_3$ )), 535

( $M^+ - 28$  (C=O)), 520 ( $M^+ - 43$  (CH<sub>3</sub>CO)), 502 ( $M^+ - 61$  (H<sub>2</sub>O + CH<sub>3</sub>CO)), 488 ( $M^+ - 75$  (CH<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub>COOH)), 472 ( $M^+ - 91$  (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

21.2. Mit Phenylselenenylpersäure. Die Lösung von 10 g Diphenyldiselenid in 10 ml 60°-warmem Dioxan wurde mit weiteren 5 ml Dioxan verdünnt, rasch unter heftigem Rühren auf 5° abgekühlt und sofort mit 10 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung so in Portionen versetzt, dass die Temp. 10° nicht überstieg. Nach 10 Min. wurden 15 g Eis zugegeben, wobei sich ein brauner Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert, in warmem Wasser gelöst, mit Aktivkohle versetzt und die Lösung erneut filtriert. Beim Abkühlen auf 5° fiel Phenylselenenylsäure als gelblicher Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert und 2 Tage i.HV. getrocknet. Ausbeute 8,6 g (71%), Smp. 117-119° (Lit. [19]; Smp. 121°).

Zu einer Suspension von 22 mg Phenylselenenylsäure in 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 3:2 wurde bei RT. unter N<sub>2</sub> 1 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung und nach 10 Min. eine Lösung von 50 mg **32** (s. Kap. 20) in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 6 Std. heftigem Rühren des Gemischs wurden 5 ml 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dann 20 ml H<sub>2</sub>O zugegeben. Nach Ausschütteln mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.V. resultierten 76 mg Rohprodukt, das nach präp. DC. (Äther/Methanol 96:4) 20 mg (40%) Reaktant **32** und 7,7 mg (16%) **33** lieferte.

22. Herstellung von 7-O-(2-Methoxyäthoxy)methylcytochalasin D (**34**) aus Cytochalasin D (**3**). Die Lösung von 1 g **3** in 25 ml wasserfreiem Acetonitril wurde mit 2 g 80proz. (2-Methoxyäthoxy)methyltriäthylammoniumchlorid (hergestellt nach [17]) versetzt und 24 Std. bei 80° stehengelassen. Beim Abkühlen auf RT. kristallisierte **34** aus. Umkristallisieren aus Aceton/Hexan ergab 935 mg Nadeln vom Smp. 176-178°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -80° ± 2° (c = 1,46, CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,15-7,35 (m, 5 H, arom. H); 6,05 (d × d, J(20,21) = 3, J(19,20) = 18, 1 H, H-C(20)); 5,71 (m, 1 H, H-C(21)); 5,15 (d × d, 1 H, H-C(21)); 5,02 (d, 2 H, 2 H-C(12)); 4,62 (m, 2 H, 2 H-C(a) von MEM); 3,90 (d, J(7,8) = 11, 1 H, H-C(7)); 3,45-3,53 (m, 4 H, 2 H-C(β, γ) von MEM); 3,37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O von MEM); 2,28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,49 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,18 (d, J<sub>vic</sub> = 7, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,72 (d, J(11,5) = 7, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 595 (M<sup>+</sup>), 567 (M<sup>+</sup> - 28 (C=O)), 552 (M<sup>+</sup> - 43 (CH<sub>3</sub>CO)), 536 (M<sup>+</sup> - 59 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)), 520 (M<sup>+</sup> - 75 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)), 476 (M<sup>+</sup> - 119 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub> + C=O)), 254.

23. Herstellung von 7-O-(2-Methoxyäthoxy)methyl-21-O-desacetylcytochalasin D (**35**) aus **34**. Eine Lösung von 800 mg **34** (s. Kap. 22) in 80 ml Methanol wurde 6 Std. bei RT. mit einer Lösung von 1 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 5 ml H<sub>2</sub>O gerührt, wurde dann mit 2N HCl neutralisiert und i.V. eingedampft. Das farblose Rohprodukt wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, die Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Nach präp. DC. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 94:6) und Umkristallisieren aus Benzol/Hexan resultierten 720 mg (90%) Kristalle vom Smp. 123-126°.

24. Herstellung von 7-O-(2-Methoxyäthoxy)methyl-21-O-desacetyl-21,21O-didehydrocytochalasin D (**36**) aus **35**. Eine Lösung von 700 mg **35** (s. Kap. 23) in 50 ml Aceton wurde 1 Std. bei 0° mit 15 ml Jones-Reagens gerührt. Die orange Lösung wurde dann mit 200 ml Eiswasser verdünnt und die wässrige Lösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft; das Rohprodukt lieferte 520 mg (75%) Kristalle vom Smp. 203-205° (Benzol/Hexan), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +28° ± 2° (c = 0,83, CH<sub>3</sub>OH). - IR. (KBr): 3600-3200 (OH, NH), 2980, 2950 (CH), 1705, 1695 (Keton, Lactam), 1450, 1380, 1280, 1090 (C-O-C). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,15-7,35 (m, 5 H, arom. H); 6,88 (d, 1 H, H-C(19)); 6,36 (d, 1 H, H-C(20)); 5,05 (br. s, 2 H, 2 H-C(12)); 4,62 (m, 2 H, 2 H-C(a) von MEM); 4,10 (d, J(7,8) = 11, 1 H, H-C(7)); 3,45-3,53 (m, 4 H, 2 H-C(β, γ) von MEM); 3,37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O von MEM); 1,15 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,18 (d, J<sub>vic</sub> = 7, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,72 (d, J(11,5) = 7, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 551 (M<sup>+</sup>), 523 (M<sup>+</sup> - 28 (C=O)), 508 (M<sup>+</sup> - 43 (CH<sub>3</sub>CO)), 476 (M<sup>+</sup> - 75 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)), 460 (M<sup>+</sup> - 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

25. Herstellung von 21-Desacetyl-21,21O-didehydrocytochalasin D (**37**) aus **36**. - 25.1. Mittels TiCl<sub>4</sub>. Unter trockener N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde bei 0° die Lösung von 55 mg **36** (s. Kap. 24) in 10 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 17 ml TiCl<sub>4</sub> versetzt und 10 Min. gerührt. Nach Zugabe von weiteren 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde 2mal mit wenig H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Das nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.V. erhaltene farblose Rohprodukt (65 mg) zeigte im DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 94:6, Äther/Methanol 98:2) kein Umsetzungsprodukt.

25.2. Mittels ZnBr<sub>2</sub>. Die Lösung von 55 mg **36** in 10 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden unter N<sub>2</sub> mit 34 mg i.HV. getrocknetem ZnBr<sub>2</sub> versetzt und 6 Std. bei RT. gerührt. Es wurde keine Reaktion beobachtet.

Unter sonst gleichen Bedingungen aber 48 stdg. Erhitzen unter Rückfluss konnte auf dem DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) das Entstehen eines polaren Produkts beobachtet werden. Nach präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) resultierten 14 mg (30%) amorphes, farbloses Produkt **37**.

25.3. *Mittels AlBr<sub>3</sub>*. Zu 6 mg Al-Folie und 15 ml wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden unter N<sub>2</sub> und unter Rühren bei RT. zunächst 24 mg Brom (0,15 mmol) und dann eine Lösung von 55 mg **36** in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Nach 4 Std. Rühren wurde die Lösung, mit weiteren 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt, filtriert, mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft: es resultierten 50 mg gelbes Rohprodukt. Präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) ergab 23 mg (50%) farbloses, amorphes **37**. - UV. (CH<sub>3</sub>OH): 210 (4,12); 240 (3,62). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (NH, OH), 1705, 1695, 1680 (Keton, Lactam), 1620 (Arom.), 1460, 1375 (C-O-C), 1010, 980 (C-O-C). - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,20-7,35 (*m*, 5 H, arom. H); 7,00 (*d*, *J*(19,20)=16, 1 H, H-C(19)); 6,38 (*d*, 1 H, H-C(20)); 5,28 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 5,08 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 4,07 (*d*, *J*(7,8)=11, 1 H, H-C(7)); 1,62 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,22 (*d*, *J*<sub>vic</sub>=7, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 1,01 (*d*, *J*(11,5)=7, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 463 (*M*<sup>+</sup>), 445 (*M*<sup>+</sup>-18 (H<sub>2</sub>O)), 435 (*M*<sup>+</sup>-28 (C=O)), 420 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 374 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

26. *Herstellung von 17,18-Seco-18,18O-didehydrocytochalin D (38) aus 26*. Eine Lösung von 230 mg **26** (s. Kap. 10) in 18 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 140 mg HIO<sub>4</sub> in 8 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 40 Min. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 80 ml H<sub>2</sub>O und Ausschütteln mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft: das erhaltene farblose Rohprodukt ergab nach präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) 186 mg (60%) farbloses, amorphes **38**. - UV. (Äthanol): 231 (3,95), 252 (2,85), 258 (2,97), 264 (2,55) und 268 (2,40). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (NH, OH), 3080 (C=CH<sub>2</sub>), 3050 (Arom.), 2980, 2940 (CH), 2870, 2730 (CHO), 1740, 1725, 1705, 1695 (C=O, Ester, Aldehyd, Keton, Lactam), 1610 (Arom.), 1380, 1240 (C-O-C), 1080 (C-O-H). - <sup>1</sup>H-NMR.: 9,64 (*d*, 1 H, CHO); 7,10-7,57 (*m*, 5 H, arom. H); 6,74 (*d* × *d*, *J*(20,21)=5, *J*(19,20)=18, 1 H, H-C(20)); 6,32 (*d*, 1 H, H-C(19)); 5,70 (*d*, 1 H, H-C(21)); 5,45 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 5,17 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 3,91 (*d*, 1 H, H-C(7)); 2,31 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 2,16 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>CO); 1,25 (*d*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 1,10 (*d*, *J*(11,5)=7, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 507 (*M*<sup>+</sup>), 489 (*M*<sup>+</sup>-18 (H<sub>2</sub>O)), 479 (*M*<sup>+</sup>-28 (C=O)), 464 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 450 (*M*<sup>+</sup>-57 (C=O+CHO)), 416 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

27. *Herstellung von 17,18-Seco-6,12-epoxy-18,18O-didehydrocytochalin D (41) aus 38*. Eine Suspension von **38** (s. Kap. 26) in 5 ml wasserfreiem Toluol wurde bei 0° unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre mit 40 mg 80proz. *t*-Butylhydroperoxid-Lösung und 2 mg VO(acac)<sub>2</sub> versetzt. Die violette Lösung wurde 2 Std. ohne weitere Kühlung gerührt, wobei die Farbe nach orange wechselte. Nach Zugabe von 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Waschen mit H<sub>2</sub>O wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft: es resultierten 115 mg Rohprodukt, das nach präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO 3:1) 31 mg (30%) farbloses, amorphes **41** ergab. - <sup>1</sup>H-NMR.: 9,48 (*d*, 1 H, CHO); 7,10-7,57 (*m*, 5 H, arom. H); 6,80 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=18, 1 H, H-C(20)); 6,31 (*d*, 1 H, H-C(19)); 5,78 (*d*, 1 H, H-C(21)); 3,59 (*d*, 2 H, 2 H-C(12)); 2,33 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 2,13 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>CO); 1,15 (*d*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,90 (*d*, *J*(11,5)=7, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: (*M*<sup>+</sup>), 507 (*M*<sup>+</sup>-16 (O)), 494 (*M*<sup>+</sup>-29 (CHO)), 480 (*M*<sup>+</sup>-43 (CH<sub>3</sub>CO)), 466 (*M*<sup>+</sup>-57 (C=O+CHO)), 448 (*M*<sup>+</sup>-75 (CH<sub>3</sub>CO+CH<sub>3</sub>O)), 432 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

27. *Herstellung von 7-O-(2-Methoxyäthoxymethyl)-17,17O-dihydrocytochalin D (42) aus 34*. Zu einer Lösung von 680 mg **34** (s. Kap. 22) in 50 ml Dioxan wurde unter Rühren bei RT. innerhalb 10 Min. eine Lösung von 250 mg NaBH<sub>4</sub> in 8 ml H<sub>2</sub>O getropft; dann wurde die Lösung noch 2 Std. gerührt, hierauf mit 70 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit 2N HCl angesäuert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft; das Rohprodukt lieferte nach DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) ein Hauptprodukt und zwei Nebenprodukte. Nach präp. DC. (CH<sub>3</sub>Cl/CH<sub>3</sub>OH 95:5) wurden aus Aceton/Hexan 408 mg (60%) **42** in farblosen, feinen Nadeln vom Smp. 169-171°, 50 mg (8%) **35** und 93 mg (15%) vermutlich 7-O-(2-Methoxyäthoxymethyl)-17,17O-dihydro-21-O-desacetylcytochalin D gewonnen.

*Daten von 42*. - <sup>1</sup>H-NMR.: 7,10-7,35 (*m*, 5 H, arom. H); 5,79 (*d* × *d*, *J*(20,21)=3, *J*(19,20)=16, 1 H, H-C(20)); 5,62 (*m*, 1 H, H-C(21)); 5,34 (*d* × *d*, 1 H, H-C(19)); 5,05 (br. *s*, 1 H, H-C(12)); 4,65 (*m*, 2 H, 2 H-C(*α*) von MEM); 3,95 (*d*, 1 H, H-C(7)); 3,45-3,53 (*m*, 4 H, 2 H-C(*β, γ*) von MEM); 3,37 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>O von MEM); 2,27 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,31 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,09 (*d*, *J*<sub>vic</sub>=7, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,87 (*d*, *J*(11,5)=7, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 597 (*M*<sup>+</sup>), 582 (*M*<sup>+</sup>-15 (CH<sub>3</sub>)), 569 (*M*<sup>+</sup>-28 (C=O)), 538 (*M*<sup>+</sup>-59 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)), 506 (*M*<sup>+</sup>-91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

28. *Herstellung von 17,18-Seco-7-O-(2-methoxyäthoxymethyl)-18,18O-didehydrocytochalin D (39) aus 42*. Eine Lösung von 350 mg **42** (s. Kap. 27) in 25 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 200 mg HIO<sub>4</sub> in 12 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 45 Min. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 80 ml H<sub>2</sub>O und Ausschütteln mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand ergab nach präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO 3:1) 143 mg (41%) farbloses, amorphes **39**. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (NH, OH), 3070 (C=CH<sub>2</sub>), 3070 (Arom.), 2980, 2940 (CH), 2860 (CHO), 1750, 1725, 1705,

1685 (C=O, Ester, Aldehyd, Keton, Lactam), 1610 (Arom.), 1370, 1360, 1220 (C-O-C). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 9,69 (*d.*, 1 H, CHO); 7,15-7,35 (*m.*, 5 H, arom. H); 6,75 (*d.*, 1 H, H-C(20)); 6,38 (*d.*, 1 H, H-C(19)); 5,23 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 5,14 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 4,62 (*m.*, 2 H, 2 H-C(*a*) von MEM); 3,98 (*d.*,  $J(7,8)=11$ , 1 H, H-C(7)); 3,45-3,53 (*m.*, 4 H, 2 H-C( $\beta,\gamma$ ) von MEM); 3,37 (*s.*, 3 H, CH<sub>3</sub>O von MEM); 2,33 (*s.*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,18 (*d.*,  $J_{\text{vic}}=7$ , 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,72 (*d.*,  $J(11,5)=7$ , 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 595 ( $M^+$ ), 580 ( $M^+ - 15$  (CH<sub>3</sub>)), 567 ( $M^+ - 28$  (C=O)), 552 ( $M^+ - 43$  (CH<sub>3</sub>CO)), 536 ( $M^+ - 59$  (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)), 504 ( $M^+ - 91$  (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

29. *Herstellung von 17,18-Seco-7-O-(2-methoxyäthoxy)methyl-18,18O-didehydro-17-desoxo-17-(cytochalin-D)säure (43) aus 39.* Eine Lösung von 70 mg **39** (s. Kap. 28) in 5 ml Aceton wurde 30 Min. bei 0° mit 2 ml Jones-Reagens gerührt. Die orange Lösung wurde mit 30 ml Eiswasser verdünnt und 4mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.V. ergab die organische Phase 84 mg farblofes Rohprodukt, das nach präp. DC. in 2 Systemen (CHCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO 3:1 und Essigester/Benzol 9:1) 14 mg (20%) farblofes, amorphes **43** lieferte.

30. *Herstellung von 17,18-Seco-7-O-(2-methoxyäthoxy)methyl-17-desoxo-17-(cytochalin-D)säure (45) und 17,18-Seco-7-O-(2-methoxydiäthoxy)methyl-21-O-desacetyl-17-desoxo-7-(cytochalin-D)säure aus 43.* Eine Lösung von 50 mg **43** (s. Kap. 29) in 10 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 90 mg NaBH<sub>4</sub> in 2 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 1 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Ansäuern mit 2N HCl wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1, Äther/Methanol 95:5) resultierten 15 mg (30%) **45** und 5 mg (10%) **46** als Öle.

$^1\text{H-NMR.}$  **45**: 7,16-7,28 (*m.*, 5 H, arom. H); 5,90-6,30 (*m.*, 2 H, H-C(19) und H-C(20)); 5,66 (*m.*, 1 H, H-C(21)); 5,17 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 5,08 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 4,60-4,80 und 3,25-3,75 (Signale der MEM-Schutzgruppe); 3,95 (*d.*, 1 H, H-C(7)); 2,12 (*s.*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,27 (*d.*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,20 (*d.*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,90 (*d.*, 3 H, 3 H-C(11)).

$^1\text{H-NMR.}$  von **46**: analog dem  $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum von **45**, weist dagegen kein Signal für eine Acetylgruppe und kein Signal für H-C(21) auf.

31. *Herstellung von 17,18-Seco-7-O-acetyl-18,18O-didehydrocytochalin-D (40) aus 27.* Zu einer Lösung von 1,2 g **27** (s. Kap. 14) in 60 ml Dioxan wurde eine Lösung von 500 mg HIO<sub>4</sub> in 25 ml H<sub>2</sub>O innerhalb 10 Min. getropft. Nach 90 Min. Rühren bei RT. wurde die Lösung mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Es resultierten 1,05 g farblofes Rohprodukt, das nach präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96:4) 715 mg (60%) farblose Kristalle vom Smp. 146-148° (Aceton/Hexan) lieferte. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (OH, NH), 3085 (C=CH<sub>2</sub>), 3050 (Arom.), 2950, 2910 (CH), 2820, 2735 (CHO), 1740, 1725, 1710, 1695 (C=O, Ester, Aldehyd, Keton, Lactam), 1620 (Arom.), 1380, 1240 (C-O-C), 1080 (C-O-H). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 9,65 (*s.*, 1 H, CHO); 7,15-7,35 (*m.*, 5 H, arom. H); 6,50 (*d* × *d.*, 1 H, H-C(20)); 6,40 (*d.*, 1 H, H-C(19)); 5,55 (*d.*, 1 H, H-C(7)); 5,10 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 5,08 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 2,34 (*s.*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 2,10 (*s.*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,95 (*s.*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(7)); 1,18 (*d.*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 1,01 (*d.*, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 549 ( $M^+$ ), 520 ( $M^+ - 29$  (CHO)), 506 ( $M^+ - 43$  (CH<sub>3</sub>CO)), 592 ( $M^+ - 57$  (CH<sub>3</sub>CO + CH<sub>3</sub>)), 478 ( $M^+ - 71$  (CH<sub>3</sub>CO + CHO)), 458 ( $M^+ - 91$  (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).

32. *Herstellung von 17,18-Seco-7-O-acetyl-18,18O-didehydro-17-desoxo-17-(cytochalin-D)säure (44) aus 40.* Eine Lösung von 500 mg **40** (s. Kap. 31) in 40 ml Aceton wurde 15 Min. bei 0° mit 6 ml Jones-Reagens gerührt, dann die orange Lösung mit 50 ml Eiswasser verdünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Es resultierten 520 mg farblofes Rohprodukt, welches ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde.

33. *Herstellung von 17,18-seco-7-O-acetyl-17-desoxo-17-(cytochalin-D)säure (47) und seines 21-Desacetylderivates (48) aus 44.* Eine Lösung von 520 mg **44** (s. Kap. 32) in 50 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 500 mg NaBH<sub>4</sub> in 10 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 3 Std. bei RT. gerührt. Die Reaktion wurde solange im DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5) verfolgt, bis kein **44** mehr zu erkennen war. Nach dem Ansäuern mit 2N HCl wurde die Lösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5, Äther/Methanol 95:5) lieferte 181 mg (35%) amorphes **47** und 48 mg (10%) amorphes **48**.

*Daten von 47.* -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,09-7,34 (*m.*, 5 H, arom. H); 5,70-6,10 (*m.*, 2 H, H-C(19) und H-C(20)); 5,58 (*m.*, 1 H, H-C(21)); 5,56 (*d.*, 1 H, H-C(7)); 5,21 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 5,07 (*br. s.*, 1 H, H-C(12)); 4,35 (*m.*, 1 H, H-C(16)); 3,25 (*m.*, 1 H, H-C(18)); 2,10 (*s.*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(21)); 1,94 (*s.*, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(7)); 1,38 (*d.*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(18)); 1,28 (*d.*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(16)); 1,00 (*d.*, 3 H, 3 H-C(11)). - MS.: 567 ( $M^+$ ), 550 ( $M^+ - 17$  (OH)), 536 ( $M^+ - 31$  (CH<sub>3</sub> + O)), 524 ( $M^+ - 43$  (CH<sub>3</sub>CO)), 508 ( $M^+ - 59$  (CH<sub>3</sub>COO)), 594 ( $M^+ - 73$  (COOH + CO)), 576 ( $M^+ - 91$  (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)), 91 (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>).



*Daten von 48.* -  $^1\text{H-NMR.}$ : analog zum  $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum von **47**, es fehlen aber die Signale von  $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}(21)$  und von  $\text{H}-\text{C}(21)$ . - MS.: 525 ( $M^+$ ), 508 ( $M^+ - 17$  (OH)), 494 ( $M^+ - 31$  ( $\text{CH}_3 + \text{O}$ )), 482 ( $M^+ - 43$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )), 466 ( $M^+ - 59$  ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )), 452 ( $M^+ - 73$  ( $\text{COOH} + \text{CO}$ )), 434 ( $M^+ - 91$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

34. *Herstellung des Methylesters (49) der Carbonsäure 48.* Eine Lösung von 30 mg **48** in 3 ml Methanol wurde bei  $0^\circ$  mit trockener ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die Lösung leicht gelblich gefärbt blieb und keine  $\text{N}_2$ -Entwicklung mehr zu beobachten war. Nach Eindampfen der Lösung i.V. und präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  7:3) des Reaktandes resultierten 13 mg (42%) farbloses, amorphes Produkt. -  $^1\text{H-NMR.}$ : 7,15-7,25 (*m*, 5 H, arom. H); 5,70-6,20 (*m*, 2 H,  $\text{H}-\text{C}(19)$  und  $\text{H}-\text{C}(20)$ ); 5,29 (*m*, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(7)$ ); 5,19 (*br. s.*, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(12)$ ); 5,04 (*br. s.*, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(12)$ ); 4,20 (*m*, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(21)$ ); 3,66 (*s.*, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ); 1,96 (*s.*, 3 H,  $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}(7)$ ); 1,25 (*d.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(18)$ ); 1,12 (*d.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$ ); 0,90 (*d.*, 3 H, 3  $\text{H}-\text{C}(11)$ ). - MS.: 539 ( $M^+$ ), 522 ( $M^+ - 17$  (OH)), 496 ( $M^+ - 43$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )), 480 ( $M^+ - 59$  ( $\text{COOCH}_3$ )), 448 ( $M^+ - 91$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

35. *Herstellung des 17,18-Seco-7-O-acetyl-17-desoxo-17-(cytochalasin-D)säure-17,18-lactons (bzw. 7-O-acetyl-18-desoxy-17a-homo-17a-oxacytochalasin D) (50).* Eine Lösung von 80 mg **47** (s. Kap. 33) wurde unter  $\text{N}_2$  in 4 ml wasserfreiem Xylol mit 64 mg 2,2'-Dipyridyldisulfid und 52 mg Triphenylphosphin versetzt und 12 Std. bei RT. gerührt. Diese Lösung wurde innerhalb 2 Std. zu 15 ml unter Rückfluss kochendem Xylol getropft und 6 Std. gerührt. Nach dem Verdünnen mit 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Ausschütteln mit  $\text{H}_2\text{O}$  wurde die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft; es resultierte ein öliges Rohprodukt, das durch präp. DC. ( $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  96:4,  $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  7:3) 7 mg (9%) öliges Lacton **50** lieferte. - MS.: 549 ( $M^+$ ), 531 ( $M^+ - 18$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )), 521 ( $M^+ - 28$  (CO)), 506 ( $M^+ - 43$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )), 458 ( $M^+ - 91$  ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )), 91 ( $\text{C}_7\text{H}_7$ ).

Ausserdem wurden 17 mg eines vermutlichen dimeren Produkts erhalten.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *T. Schmidlin & Ch. Tamm*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2096 (1978); b) *idem*, *ibid.* **63**, 121 (1980); c) *idem*, *ibid.* **64**, 235 (1981).
- [2] *W. Rothweiler & Ch. Tamm*, *Helv. Chim. Acta* **53**, 696 (1970).
- [3] *C. R. Lebet*, Dissertation, Basel 1973.
- [4] *F. D. Gunstone*, *Adv. Org. Chemistry* **1**, 110 (1960).
- [5] *V. Van Rheenen, R. C. Kelly & D. Y. Cha*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.
- [6] *K. B. Sharpless & R. C. Michaelson*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6136 (1973); *A. O. Chong & K. B. Sharpless*, *J. Org. Chem.* **42**, 1587 (1977).
- [7] *R. K. Crossland & K. L. Servis*, *J. Org. Chem.* **35**, 3195 (1970).
- [8] *E. J. Corey, C. V. Kim & M. Takeda*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4339.
- [9] *R. O. Huichins, B. E. Maryanoff & C. A. Milesky*, *Chem. Commun.* **1971**, 1097.
- [10] *J. A. Miller & M. J. Nunn*, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1976**, 416.
- [11] *J.-L. Robert & Ch. Tamm*, *Helv. Chim. Acta* **58**, 2501 (1975).
- [12] *D. Scherling, I. Csendes & Ch. Tamm*, *Helv. Chim. Acta* **59**, 914 (1976); *S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan & G. S. Bates*, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6756 (1977).
- [13] *K. C. Nicolaou*, *Tetrahedron* **33**, 683 (1977); *T. G. Back*, *ibid.* **33**, 3041 (1977).
- [14] *G. Mehta & P. N. Pandey*, *Synthesis* **1975**, 404.
- [15] *P. A. Grieco, Y. Yokoyama, S. Gilman & Y. Ohfuné*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 870.
- [16] *M. Montury & J. Goré*, *Tetrahedron* **33**, 2819 (1977).
- [17] *E. J. Corey, J.-L. Gras & P. Ulrich*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809.
- [18] *E. J. Corey & K. C. Nicolaou*, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5614 (1974); *E. J. Corey, K. C. Nicolaou & L. S. Melvin, jr.*, *ibid.* **97**, 653 (1975).
- [19] *J. D. McCullough & E. S. Gould*, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 674 (1949).