

## GIBBERELLINE—LXII<sup>1</sup>

### SYNTHESE VON 7-DESOXYGENIERTEN GIBBERELLIN-A<sub>3</sub>-VERBINDUNGEN

M. LISCHEWSKI und G. ADAM\*

Institut für Biochemie der Pflanzen des Forschungszentrums für Molekularbiologie und Medizin der Akademie der Wissenschaften der DDR, Halle/Saale, DDR

(Received in Germany 22 May 1979)

**Zusammenfassung**—Es werden Reaktionsfolgen zur Darstellung von GA<sub>3</sub>-Phytohormonanaloga mit schrittweise desoxygenierter Position 7 beschrieben. Von vier untersuchten Methoden zur Gewinnung von GA<sub>3</sub>-7-Alkoholen erweist sich die direkte NaBH<sub>4</sub>-Reduktion der Anhydride 5a und 5b als optimal und liefert in guten Ausbeuten 3 bzw. 9. Oxydation von 3 mit dem N-Chlorsuccinimid-Dimethylsulfid-Komplex oder mit Pyridiniumchlorochromat und nachfolgender Entacetylierung ergibt GA<sub>3</sub>-7-Aldehyd (16).—Die Partialsynthese von 6β-Methyl-7-nor-GA<sub>3</sub> (20) gelingt ausgehend von 3 über die Jodmethyl-Verbindung 18 und deren Reduktion mit (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>SnH oder Na<sub>2</sub>[Fe(CO)<sub>4</sub>] zu 19 und anschließender Verseifung.—Die Strukturen der neuen Gibberellin-Derivate werden anhand von <sup>1</sup>H-NMR-, IR- und MS-Daten gesichert.

**Abstract**—Reaction sequences leading to GA<sub>3</sub> derivatives with stepwise deoxygenated position 7 have been reported. From four different methods studied for the synthesis of GA<sub>3</sub>-7-alcohols the direct NaBH<sub>4</sub>-reduction of the anhydrides 5a and 5b has been found to be optimal leading in good yields to 3 and 9, respectively. Oxidation of 3 with the N-chlorosuccinimide-dimethylsulfide complex or pyridinium chlorochromate followed by deacetylation afforded the GA<sub>3</sub>-7-aldehyde (16).—The partial synthesis of 6β-methyl-7-nor-GA<sub>3</sub> (20) has been realized starting from 3 via the iodinemethyl compound 18 and its reduction with (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>SnH or Na<sub>2</sub>[Fe(CO)<sub>4</sub>] to 19 and subsequent saponification.—The structures of the new gibberellin derivatives were determined on the basis of IR, <sup>1</sup>H-NMR and MS data.

Für Untersuchungen von Metabolismus und Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Gibberellin-Phytohormonen sind in Position 7 des ent-Gibberellan-Gerüsts<sup>2</sup> schrittweise desoxygenierte Vertreter von Interesse. So wurden die entsprechenden 7-Aldehyde von Gibberellin-A<sub>12</sub>,<sup>3,4</sup> A<sub>14</sub><sup>5</sup> und A<sub>13</sub><sup>6</sup> als Metabolite des Gibberellin-Stoffwechsels von *Gibberella fujikuroi* nachgewiesen und beide erstgenannte Vertreter ausgehend von 7β-Hydroxy- bzw. 3β,7β-Dihydroxy-kaurenoliden durch alkalikatalysierte Ringkontraktion synthetisiert.<sup>3,7</sup> Die 7-Alkohole von GA<sub>12</sub><sup>8,9</sup> und GA<sub>14</sub><sup>5</sup> treten ebenfalls als Präkursoren auf. Auch im Hinblick auf die in allen natürlichen Gibberellinen als essentielles Strukturmerkmal biologisch hochwirksame Carboxylgruppe<sup>10,11,12</sup> ist eine gezielte Modifikation dieser Funktion von besonderem Interesse. Nachfolgend wird über die Synthese desoxygenierter Phytohormonanaloga von Gibberellin-A<sub>3</sub> (1) berichtet.

Für die Reduktion der 6-ständigen Carboxylgruppe in 1 bzw. in 0(3),0(13) - Diacetyl - gibberellin - A<sub>3</sub> (2) zu entsprechenden desoxygenierten Verbindungen sind milde und selektiv wirksame Reduktionsmittel erforderlich, die andere im GA<sub>3</sub>-Molekül vorliegende empfindliche Funktionen, insbesondere den γ-Lactonring nicht angreifen. Nachfolgend werden vier Methoden beschrieben.

Über die Umsetzung von Carbonsäuren mit BH<sub>3</sub>·THF zu den entsprechenden Alkoholen ist in den letzten Jahren berichtet worden.<sup>13</sup> Die starke Reaktivität dieses Reagens als "saurer Reduktionsmittel" sowohl Carboxylgruppen als auch Olefinen<sup>14</sup> gegenüber wird bei der Reaktion mit 2 bestätigt. Wir erhalten in nur 5%iger Ausbeute den gewünschten 0(3),0(13) - Diacetyl - GA<sub>3</sub> - 7 - alkohol (3) neben einem Gemisch verschiedener Hydro-

borierungsprodukte, wobei nach NMR-Befunden insbesondere die terminale Methylengruppe durch Diboran angegriffen wird. Eine Spaltung der Kohlenstoff-Bor-Bindung mit Hilfe alkalischoxydativer Methoden<sup>15</sup> ohne Veränderung des GA<sub>3</sub>-Grundkörpers gelang jedoch nicht.

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung von 3 besteht in der Reaktion von 2 mit Chlorameisensäureäthylester in Gegenwart von Triäthylamin zum gemischten Anhydrid 4 und anschließende NaBH<sub>4</sub>-Reduktion, wobei 36% 3 bezogen auf umgesetztes 2 erhalten werden. Im Gegensatz hierzu ergeben gleichartige Umsetzungen anderer Carbonsäuren<sup>16</sup> die entsprechenden Hydroxymethylverbindungen in wesentlich höheren Ausbeuten.

Eine dritte Synthesevariante für 3 besteht in der Umsetzung des aus 2 und DCC leicht darstellbaren symmetrischen Anhydrids 5a<sup>17</sup> mit Na<sub>2</sub>[Fe(CO)<sub>4</sub>] nach Watanabe *et al.*<sup>18</sup> zum 0(3),0(13) - Diacetyl - gibberellin - A<sub>3</sub> - 7 - aldehyd (6) und dessen "in situ" Weiterreduktion mit NaBH<sub>4</sub>. SiO<sub>2</sub>-Chromatographie liefert 28% 3 und das Entacetylierungsprodukt 7 in 3%iger Ausbeute. Ausserdem erhält man bei dieser Anhydridspaltung in 89%iger Ausbeute 2.

Einen überraschend glatten Zugang zu 3 ermöglicht die direkte Reduktion des symmetrischen Anhydrids 5a mit NaBH<sub>4</sub>.<sup>19</sup> Während einfache symmetrische Anhydride nicht oder nur sehr schwer mit diesem komplexen Hydrid reagieren,<sup>20</sup> scheint aus Entropiegründen in 5a eine gegenüber NaBH<sub>4</sub> labile Anhydridfunktion vorzuliegen. Die unter milden Bedingungen ablaufende Spaltung liefert in 62%iger Ausbeute die gewünschte Hydroxymethylverbindung 3 neben 76% gleichzeitig entstehender Carbonsäure 2. Für diese Reaktion braucht 5a nicht rein dargestellt zu werden, sondern ist auch "in

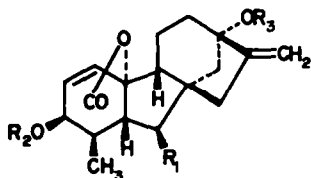
Tabelle 1. NMR-Spektroskopische

Verbin- dung	1-H ( Hz )	2-H ( Hz )	3-H ( Hz )	5-H ( Hz )	6-H ( Hz )
3	6.37 <sup>a</sup> (d, 9)	5.80 (dd, 9 u. 3.5)	5.29 (d, 3.5)	2.65 (d, 10)	
5a	6.57 <sup>b</sup> (d, 9)	5.87 (dd, 9 u. 3.5)	5.28 (d, 3.5)	3.37 (d, 10.5)	3.08 (d, 10.5)
5b	6.36 <sup>b</sup> (d, 9)	5.89 (dd, 9 u. 3.5)	4.09 (d, 3.5)	3.30 (d, 10.5)	2.92 (d, 10.5)
6	6.38 <sup>a</sup> (d, 9)	5.88 (dd, 9 u. 3.5)	5.33 (d, 3.5)	3.33 (d, 10.4)	2.86 (dd, 10.4 u. 2.0)
7	6.32 <sup>a</sup> (d, 9)	5.85 (dd, 9 u. 3.5)	4.12 (d, 3.5)	2.65 (d, 10)	-
8	6.54 <sup>b</sup> (d, 9)	5.84 (dd, 9 u. 3.5)	5.25 (d, 3.5)	3.48 (d, 10)	3.08 (d, 10)
9	6.32 <sup>b</sup> (d, 9)	5.81 (dd, 9 u. 3.5)	4.00 (d, 3.5)	2.58 (d, 10)	-
10	6.37 <sup>b</sup> (d, 9)	5.87 (dd, 9 u. 3.5)	4.04 (d, 3.5)	3.41 (d, 9)	2.93 (d, 9)
11	6.33 <sup>a</sup> (d, 9.5)	5.87 (dd, 9.5 u. 3.5)	4.15 (d, 3.5)	2.56 (d, 10)	-
12	6.42 <sup>a</sup> (d, 9)	5.84 (dd, 9 u. 3.5)	5.34 (d, 3.5)	2.54 (d, 10)	-
13	6.38 <sup>a</sup> (d, 9)	5.85 (dd, 9 u. 3.5)	5.33 (d, 3.5)	2.55 (d, 10)	-
14	6.37 <sup>a</sup> (d, 9)	5.84 (dd, 9 u. 3.5)	5.31 (d, 3.5)	2.55 (d, 10)	-
15	6.39 <sup>a</sup> (d, 9.5)	5.84 (dd, 9.5 u. 3.5)	5.34 (d, 3.5)	2.73 (d, 10.5)	-
16	6.33 <sup>a</sup> (d, 9.5)	5.91 (dd, 9.5 u. 3.5)	4.17 (d, 3.5)	3.22 (d, 10.5)	2.79 (dd, 10.5 u. 2.5)
17	6.32 <sup>a</sup> (d, 9.5)	5.84 (dd, 9.5 u. 3.5)	4.17 (d, 3.5)	2.63 (d, 10.5)	-
18	6.37 <sup>a</sup> (d, 9)	5.84 (dd, 9 u. 3.5)	5.32 (d, 3.5)	2.64 (d, 10.6)	-
19	6.37 <sup>a</sup> (d, 9.5)	5.82 (dd, 9.5 u. 3.5)	5.31 (d, 3.5)	2.40 (d, 10.5)	-
20	6.29 <sup>a</sup> (d, 9)	5.80 (dd, 9 u. 3.5)	4.12 (d, 3.5)	2.31 (d, 10.5)	1.92 INDOR

a) CDCl<sub>3</sub>, TMS als int. Standardb) Aceton-D<sub>6</sub>, TMS als int. Standard

Daten ( $\delta$ -Werte in ppm)

$7\text{-H}_x$ ( $x = 1, 2, 3$ ) ( Hz )	$15\text{-H}_\alpha$ ( Hz )	$17\text{-H}_2$	$18\text{-H}_3$	Acetyl	
$\delta_A = 3.82, \delta_B = 3.73$ ( $J_{AX} = 3.2, J_{BX} = 7.8, J_{AB} = 11$ )	2.87 (dt, 16 u. 3)	5.10 4.97 (m)	1.25 (s)	2.09 1.98	
-	-	5.18 5.00 (m)	1.18 (s)	2.14 2.00	
-	-	5.24 4.91 (m)	1.26 (s)	-	
9.83 (d, 2.0)	2.60 (dt, 15 u. 3)	5.17 5.02 (m)	1.11 (s)	2.13 2.02	
$\delta_A = 3.81, \delta_B = 3.72$ ( $J_{AX} = 3.4, J_{BX} = 7.7, J_{AB} = 11$ )	2.80 (dt, 16 u. 3)	5.11 4.99	1.27 (s)	2.02	
-	-	5.15 4.96 (m)	1.26 (s)	2.10 1.99	NH: 7.13 (d, 7)
$\delta_A = 3.75, \delta_B = 3.64$ ( $J_{AX} = 4.0, J_{BX} = 7.6, J_{AB} = 11$ )	2.91 (dt, 16 u. 3)	5.14 4.85 (m)	1.26 (s)	-	
-	-	5.17 4.88 (m)	1.33 (s)	-	NH: 7.24 (d, 7)
$\delta_A = 4.25, \delta_B = 4.05$ ( $J_{AX} = 4.2, J_{BX} = 7.9, J_{AB} = 11.5$ )	2.63 (dt, 16 u. 3)	5.27 5.00 (m)	1.37 (s)	2.05	
$\delta_A = 3.79, \delta_B = 3.67$ ( $J_{AX} = 3.7, J_{BX} = 5.8, J_{AB} = 11.5$ )	2.91 (dt, 16 u. 3)	5.28 5.00 (m)	1.30 (s)	2.13	
$\delta_A = 4.24, \delta_B = 4.09$ ( $J_{AX} = 4.2, J_{BX} = 8.2, J_{AB} = 11.3$ )	2.62 (dt, 16 u. 3)	5.28 5.01 (m)	1.30 (s)	2.10 2.07	
$\delta_A = 4.26, \delta_B = 4.12$ ( $J_{AX} = 4.0, J_{BX} = 8.4, J_{AB} = 11.2$ )	2.71 (dt, 16 u. 3)	5.13 5.01 (m)	1.30 (s)	2.09 2.05 2.00	
$\delta_A = 3.66, \delta_B = 3.61$ ( $J_{AX} = 9.6, J_{BX} = 1.8, J_{AB} = 10$ )	-	5.12 5.00 (m)	1.31 (s)	2.11 2.03	O-CH <sub>2</sub> -S: $\delta_A = 4.69, \delta_B = 4.59$ ( $J = 10.5$ ) S-CH <sub>3</sub> : 2.19 (s)
.81 d, 2.5)	2.53 (dt, 16 u. 3)	5.29 5.00 (m)	1.20 (s)	-	
.61 m)	-	5.24 4.97 (m)	1.39 (s)	-	O-CH <sub>2</sub> -S: 4.63 (s) S-CH <sub>3</sub> : 2.16 (s)
$\delta_A = 3.27, \delta_B = 3.21$ ( $J_{AX} = 2.8, J_{BX} = 8.6, J_{AB} = 10.6$ )	2.85 (dt, 15 u. 2.7)	5.17 5.04 (m)	1.31 (s)	2.12 2.02	
.08 d, 7)	2.55 (dt, 15 u. 3)	5.14 5.00 (m)	1.27 (s)	2.11 2.01	
.04 i, 7)	2.48 (dt, 15.5 u. 3)	5.23 4.94 (m)	1.36 (s)	-	



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	COOH	H	H
2	COOH	Ac	Ac
3	CH <sub>2</sub> OH	Ac	Ac
4	$\begin{array}{c} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ \text{C} - \text{O} - & \text{C} - \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	Ac	Ac
5a (R=Ac)		Ac	Ac
5b (R=H)		H	H
6	CHO	Ac	Ac
7	CH <sub>2</sub> -OH	H	Ac
8	$\begin{array}{c} \text{C} - \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	Ac	Ac
9	CH <sub>2</sub> OH	H	H
10	$\begin{array}{c} \text{C} - \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	H	H
11	CH <sub>2</sub> -OAc	H	H
12	CH <sub>2</sub> -OH	Ac	H
13	CH <sub>2</sub> -OAc	Ac	H
14	CH <sub>2</sub> -OAc	Ac	Ac
15	CH <sub>2</sub> - O - CH <sub>2</sub> - S - CH <sub>3</sub>	Ac	Ac
16	OHO	H	H
17	CH <sub>2</sub> - O - CH <sub>2</sub> - S - CH <sub>3</sub>	H	H
18	CH <sub>2</sub> -J	Ac	Ac
19	CH <sub>3</sub>	Ac	Ac
20	CH <sub>3</sub>	H	H

Formel.

situ" einsetzbar, so dass in einer "Eintopfreaktion" durch Umsetzung von 2 mit DCC und nachfolgender NaBH<sub>4</sub>-Reduktion 68% 3 und 80% 2 gebildet werden. Als Nebenprodukt entsteht hierbei N - (Diacetylgibberellin - A<sub>3</sub> - oyl) - N,N' - dicyclohexylharnstoff 8 (3%), welcher sich durch Umlagerung des intermediär auftretenden O - (Diacetylgibberellin - A<sub>3</sub> - oyl) - N,N' - dicyclohexyl - isoharnstoffs<sup>21</sup> bildet.

Entacetylierung von 3 mit zwei Äquivalenten NaOCH<sub>3</sub><sup>22</sup> führt in 67%iger Ausbeute zum Gibberellin - A<sub>3</sub> - 7 - alkohol (9). Analog ist 9 in 20%iger Ausbeute auch durch Umsetzung von 5b<sup>23</sup> mit Na<sub>2</sub>[Fe(CO)<sub>4</sub>] und anschließende NaBH<sub>4</sub>-Reduktion zugänglich. Weitaus höhere Ausbeuten liefern die NaBH<sub>4</sub>-Umsetzungen von 5b (72% 9) bzw. die "Eintopfsynthese" von GA<sub>3</sub> (1) und DCC (74% 9), wobei bei der letzteren Reaktion 10 in 3%iger Ausbeute als Nebenprodukt entsteht. Als günstig

erweist sich für die Umsetzung ein Molverhältnis von GA<sub>3</sub>:DCC:NaBH<sub>4</sub> = 2:1:6. Eine Erhöhung des DCC-Anteils (GA<sub>3</sub>:DCC:NaBH<sub>4</sub> = 1:1:3 führt zu einer Zunahme von 10 (11%) während auf die Ausbeute von 9 kein Einfluss zu beobachten ist. Umsetzung von 9 mit einem Äquivalent Acetylchlorid in Pyridin liefert die chromatographisch trennbaren Monoacetylverbindungen 11 und 12. Die Acetylierung von 9, 11 und 12 mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin ergibt nach 2 Stdn. 0(3),0(7) - Diacetyl - GA<sub>3</sub> - 7 - alkohol (13), während eine Langzeitacetylierung (168 Stdn.) von 9, 11, 12 und 13 zum Triacetat 14 führt. 14 ist auch durch 2stündige Acetylierung von 3 und 7 erhältlich.

Die Strukturen der dargestellten Verbindungen werden durch <sup>1</sup>H-NMR-, IR- und Massenspektren bewiesen. In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Gibberellin - A<sub>3</sub> - 7 - alkohole (vgl. Tabelle 1) erscheinen die beiden 7-Protonen als

AB-Teil eines ABX-Systems. Eine Acetylierung an dieser Position führt zu einer "Tiefeldverschiebung" um ca. 0.4 ppm. Die O(3)-Acetylierung liefert eine analoge Verschiebung des 3 $\alpha$ -H-Signals von ca. 1.18 ppm. Auch eine Acetylierung der 13-OH-Gruppe führt zu einer charakteristischen Veränderung in den NMR-Daten: Während die Differenz der chemischen Verschiebungen beider 17-Protonen bei Verbindungen mit freier 13-OH-Gruppe ca. 0.27 ppm beträgt, verringert sie sich bei Acetylierung auf ca. 0.12 ppm.

Die Oxydation von 3 mit dem N-Chlorsuccinimid - Dimethylsulfid - Komplex<sup>24</sup> liefert die Aldehydverbindung 6. Als Nebenprodukt entsteht durch "anomale" Deprotonierung der intermediären Sulfoniumverbindung und anschließende Umlagerung das Methylmercaptoderivat 15. Entacetylierung von 6 bzw. 15 mit zwei Äquivalenten NaOCH<sub>3</sub> führt in 60%iger Ausbeute zum Gibberellin - A<sub>3</sub> - 7 - aldehyd<sup>25</sup> (16) bzw. zu 17. Als bestes Verfahren zur Darstellung von 16 erweist sich die Oxydation von 3 mit Pyridinium-chlorochromat<sup>26</sup> zu 6 (87%) mit nachfolgender Entacetylierung zu 16, das auch durch Oxydation von 9 mit Pyridinium-chlorochromat in 40%iger Ausbeute entsteht. Als unerwünschte Nebenreaktion ist hierbei jedoch eine teilweise Oxydation der Allylalkoholfunktion im Ring A zur Enonstruktur zu beobachten.

Die Aldehyde 6 bzw. 16 werden an der Luft langsam zu 2 bzw. GA<sub>3</sub> (1) oxidiert. Dagegen konnte eine Disproportionierung in Lösung auch bei mehrtägigem Stehen (Raumtemperatur) nicht beobachtet werden. Präparativ vorteilhaft gelingt die Oxydation von 6 zu 2 mit CrO<sub>3</sub> in Pyridin. Eine Reduktion von 6 bzw. 16 mit NaBH<sub>4</sub> liefert die Alkohole 3 bzw. 9. Die Struktur der Aldehyde 6 bzw. 16 wird durch IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Daten (vgl. Tabelle 1) sowie hochaufgelöste Massenspektren gesichert. Insbesondere erfolgt die Zuordnung bzw. Korrelation der NMR-Signale für die 5-, 6-, 7- und 15 $\alpha$ -Protonen durch Spin-Spin-Entkopplung bzw. INDOR-Experimente. Die unveränderte Partialstruktur im Ring A wird durch das AMX-Kopplungsmuster für die Protonen am C-1, 2 und 3 bestätigt (vgl. Tabelle 1).

Für die Darstellung des GA<sub>3</sub>-Phytohormonanalogs 20 mit vollständig reduzierter Carboxylgruppe wird die Hydroxymethylverbindung 3 sowohl mit Methyl - triphenoxyphosphonium - jodid<sup>27</sup> in HMPT (Ausbeute 68%) als auch mit Dicyclohexylcarbodiimid - methojodid<sup>28,29</sup> (Ausbeute 54%) zur Jodmethylverbindung 18 umgesetzt. Die reduktive Umwandlung der Jodmethylfunktion in eine Methylgruppe gelingt unter milden Bedingungen mit Triäthylzinnhydrid<sup>29</sup> (Ausbeute 74%) oder mit Na<sub>2</sub>[Fe(CO)<sub>4</sub>]<sup>30</sup> (Ausbeute 75%). Entacetylierung des erhaltenen 19 liefert 6 $\beta$ -Methyl-7-nor-GA<sub>3</sub> (20). Im NMR-Spektrum von 20 wird anhand von INDOR-Messungen die chemische Verschiebung für das 6 $\alpha$ -Proton von 1.92 ppm ermittelt. Beim Einstrahlen dieser Frequenz kollabieren die 5-H und 7-H Dubletts bei 2.31 bzw. 1.04 ppm jeweils zu Singulett.

Über die wachstumsregulatorische Aktivität der in dieser Arbeit synthetisierten Phytohormonanaloga wird an anderer Stelle berichtet.<sup>12</sup>

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte (korrigiert): Mikroheiztisch nach Boëtius. Spezifische Drehungen, falls nicht anders vermerkt, in Äthanol. IR: Zeiss-Zweistrahlenspektrophotometer UR 10. MS: Elektronenanlagerungs - Massenspektrograph des Forschungsinstituts Manfred von Ardenne, Dresden (positive und negative Ion-

isierung).<sup>31</sup> Die Verdampfungstemperaturen lagen zwischen 80-120°C. Die hochaufgelösten Massenspektren wurden mit einem AEI-Gerät MS 902 S bei T<sub>v</sub> von 150-200°C erhalten. NMR: 100 MHz Varian-Gerät HA 100. Säulenchromatographie: Kieselgel (Woelm).

#### O(3),O(13)-Diacetyl-GA<sub>3</sub>-7-alkohol (3)

*Methode a:* Zu 1.576 g (3.66 mMol) 2, gelöst in 10 ml *abs.* THF und 10 ml *abs.* Dioxan, gibt man bei -15°C 413 mg (2 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid. Nach 2 h Rühren bei dieser Temp. wird die Lösung 12 h bei +5°C aufbewahrt. Nach Filtration vom Dicyclohexylharnstoff und Einengen der Lösung wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Man erhält 1.28 g = 83% d.Th. Tetraacetyl-GA<sub>3</sub>-anhydrid (5a): Schmp. 244-245°C (Aceton/n-Hexan); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 152.0° (c = 0.30, *abs.* Dioxan); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  1818 (Anhydrid), 1780 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1740 (Acetyl-CO), 1665 (=CH<sub>2</sub>), 1640 (-CH=CH-) und 1255 cm<sup>-1</sup> (Acetyl-C-O).

842.9 mg (1 mMol) 5a in 20 ml *abs.* THF werden bei Raumtemp. mit 227 mg (6 mMol) NaBH<sub>4</sub> umgesetzt. Nach 2 h gibt man 2 ml Eisessig zu und engt ein. Nach Zugabe von Äther wird 10 $\times$  mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Der Rückstand der mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Ätherphase wird danach chromatographiert, wobei mit Chloroform 258 mg = 62% d.Th. 3 eluiert werden. Die angesäuerten wässr. Phasen liefern nach Extraktion mit Äther und Chromatographie mit CHCl<sub>3</sub> an Kieselgel 327 mg = 76% d.Th. 2.

"Eintopfsynthese": Zu 1.722 g (4 mMol) 2, gelöst in 10 ml *abs.* THF und 10 ml *abs.* Dioxan, gibt man bei -15°C 413 mg (2 mMol) DCC. Nach 12 h Stehen bei +5°C wird vom Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und die Lösung mit 454 mg (12 mMol) NaBH<sub>4</sub> versetzt. Aufarbeitung wie voranstehend beschrieben und Chromatographie liefert mit CHCl<sub>3</sub> (Fraktionen 4 und 5) 81 mg = 3% d.Th. 8: Schmp.: 202-204°C (Äther); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 122.8° (c = 0.62); MS (negative Ionisierung): m/e 636 (M<sup>-</sup>); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3445 (NH), 1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1735 (Acetyl-CO), 1705, 1662, und 1500 (Amid) und 1255 cm<sup>-1</sup> (Acetyl-C-O), weitere Elution mit CHCl<sub>3</sub> (Fraktionen 7 bis 9) liefert 566 mg = 68% d.Th. 3: Schmp.: 136-138°C (Äther/Hexan); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 161.0° (c = 0.65); MS (positive und negative Ionisierung): m/e 416 (M<sup>+</sup> bzw. M<sup>-</sup>); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3635 (OH), 1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1740 (Acetyl-CO), 1665 (=CH<sub>2</sub>), 1635 (-CH=CH-) und 1260 cm<sup>-1</sup> (Acetyl-C-O). Die mit verd. HCl angesäuerten wässr. Phasen ergeben nach Extraktion mit Äther und Chromatographie 690 mg = 80% d.Th. 2.

*Methode b:* Zu 1.54 g (1.83 mMol) 5a in 15 ml *abs.* THF gibt man bei Raumtemp. und unter Argon innerhalb von 10 Min. über einen Krümmer 2.19 mMol Na<sub>2</sub>[Fe(CO)<sub>4</sub>] (bereitet aus Natriumamalgam [1.5 ml Hg und 165 mg Na] und 0.3 ml Fe(CO)<sub>5</sub>; in 10 ml *abs.* THF).<sup>32</sup> Nach 15 min. Rühren fügt man 0.38 ml Eisessig zu, lässt weitere 10 Min. rühren und gibt dann 10 ml H<sub>2</sub>O zu. Danach wird i. Vak. eingengt und der mit verd. HCl aufgenommene Rückstand mit Äther ausgeschüttelt. Zur Entfernung von 2 werden die Ätherextrakte mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. ausgeschüttelt und anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Einengen der org. Phase wird der Rückstand mit 900 mg NaBH<sub>4</sub> in 30 ml CH<sub>3</sub>OH reduziert. Danach fügt man 2 ml Eisessig zu und engt ein. Anschliessende Chromatographie des Rückstandes ergibt bei Elution mit Chloroform 214 mg = 28% d.Th. 3 und mit Chloroform/Essigsäureäthylester 1:1 v/v 21 mg = 3% d.Th. 7: amorphes Pulver; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 109.2° (c = 0.46); MS: m/e 374 (M<sup>+</sup> bzw. M<sup>-</sup>); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3620 und 3450 br. (OH); 1765 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1730 (Acetyl-CO); 1665 (=CH<sub>2</sub>), 1635 (-CH=CH-) und 1260 cm<sup>-1</sup> (Acetyl-C-O). Aus der angesäuerten wässr. Phase werden durch Ausschütteln mit Äther und anschliessender Chromatographie 702 mg = 89% d.Th. 2 gewonnen.

*Methode c:* 860.9 mg = 2 mMol 2 werden in 3 ml *abs.* THF gelöst und mit 0.276 ml (2 mMol) N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> versetzt. Anschliessend gibt man bei -5°C 217 mg (2 mMol) Chlorameisensäureäthylester in 0.5 ml *abs.* THF zu. Man lässt 1 h bei -5°C stehen und filtriert das gebildete Salz ab. Nach dem Waschen mit THF wird die Lösung zu 189.2 mg (5 mMol) NaBH<sub>4</sub> in 2 ml H<sub>2</sub>O bei 10-15°C getropft. Danach rührt man die Mischung 2-4 h bei Raumtemp. Nach dem Einengen wird mit verd. HCl angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die eingengten Ätherex-

trakte werden anschliessend chromatographiert, wobei mit Chloroform zuerst 109 mg 3 (36% bezogen auf umgesetztes 2) und dann 549 mg 2 eluiert werden.

**Methode d:** Zu 4.305 g (10 mMol) 2 in 10 ml *abs.* THF tropft man innerhalb von 15 Min. unter Argon bei  $-20^{\circ}\text{C}$  8.2 ml einer  $\text{BH}_3$ -Lösung in THF (1 ml Lösung enthält 1.22 mMol  $\text{BH}_3$ ). Nach 16 h Stehen bei Raumtemp. fügt man bei  $0^{\circ}\text{C}$  7 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zu und lässt weitere 15 Min. stehen. Nach dem Einengen der Lösung *i. Vak.* wird der Rückstand in Essigsäureäthylester aufgenommen und mehrfach mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. extrahiert. Die Essigsäureäthylesterlösung wird eingengt und der Rückstand chromatographiert. Bei Elution mit Chloroform erhält man 115 mg  $\pm 5\%$  d.Th. 3. Die vereinigten  $\text{NaHCO}_3$ -Phasen werden mit verd.  $\text{HCl}$  angesäuert und mit Essigsäure-äthylester extrahiert. Zweimalige Chromatographie des nach dem Einengen erhaltenen Rückstands liefert bei Elution mit Chloroform 1.9 g 2 und 270 mg eines nicht trennbaren Gemischs verschiedener Hydroborierungsprodukte.

#### $\text{GA}_3$ -7-alkohol (9)

**Methode a:** 674.8 mg (1 mMol) 5b in 30 ml *abs.* THF werden mit 227 mg (6 mMol)  $\text{NaBH}_4$  umgesetzt. Nach 1/2 h fügt man Eisessig zu, engt ein und trennt 9 von  $\text{GA}_3$  durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und Ausschütteln mit Essigsäureäthylester. Nach Chromatographie bei Elution mit Chloroform/Essigsäureäthylester 3:7 v/v erhält man 239 mg  $\pm 72\%$  d.Th. 9; Schmp.:  $214\text{--}216^{\circ}\text{C}$  (Essigsäureäthylester/n-Hexan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 79.8^{\circ}$  ( $c = 0.60$ ); MS  $70\text{ eV}^{33}$ ; *m/e* 332.1616 ( $\text{M}^+$ , ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ , 332.1624; 34%), 314.1616 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ; 48%), 302.1510 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ; 30%), 286.1558 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ; 25%), 270.1618 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ ; 38%), 269.1528 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5$ ; 18%), 239.1424 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}$ ; 100%), 221.1319 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}$ ; 40%); IR (Nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3400 br. (OH), 1755 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1658 ( $=\text{CH}_2$ ) und  $1640\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ). Aus der  $\text{NaHCO}_3$ -Phase sind nach Ansäuern mit verd.  $\text{HCl}$  und Extraktion mit Essigsäureäthylester und nachfolgender Chromatographie 280 mg  $\pm 81\%$  d.Td.  $\text{GA}_3$  (1) erhältlich.

**"Eintopfsynthese":** Zu 3.46 g (10 mMol)  $\text{GA}_3$  (1), gelöst in 25 ml *abs.* THF und 25 ml *abs.* Dioxan, fügt man bei  $-15^{\circ}\text{C}$  1.03 g (5 mMol) DCC zu und lässt 12 h bei  $5^{\circ}\text{C}$  stehen. Nach Filtration des Dicyclohexylharnstoffes wird die Lösung mit 1.135 g (30 mMol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Die analoge Aufarbeitung und Chromatographie liefert bei Elution mit Chloroform/Essigsäureäthylester 7:3 v/v 170 mg  $\pm 3\%$  d.Th. 10; Schmp.:  $149\text{--}152^{\circ}\text{C}$  (Aceton/n-Hexan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 37.3^{\circ}$  ( $c = 0.56$ ); MS: *m/e* 552 ( $\text{M}^-$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3600 (OH), 3445 (NH), 1768 ( $\gamma$ -Lacton-CO) und 1705, 1658 und  $1500\text{ cm}^{-1}$  (Amid). Danach eluiert man mit  $\text{CHCl}_3$ /Essigsäure-äthylester 3:7 v/v 1.23 g  $\pm 74\%$  d.Th. 9. Nach Ansäuern der  $\text{NaHCO}_3$ -Phase und Ausschütteln mit Essigsäureäthylester erhält man nach Chromatographie mit Chloroform/Essigsäureäthylester 3:7 v/v 1.38 g  $\pm 80\%$  d.Th.  $\text{GA}_3$  (1).

**Methode b:** 416.5 mg (1 mMol) 3 werden bei Raumtemp. mit 10 ml einer 0.2 n  $\text{NaOCH}_3$  Lösung versetzt und 4 h stehengelassen. Nach Ansäuern mit Essigsäure und Einengen der Lösung wird Wasser zugefügt und mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird die org. Phase eingengt und chromatographiert. Ausbeute 223 mg  $\pm 67\%$  d.Th. 9.

**Methode c:** Analog Methode b (bei Darstellung von 3) aus 1.235 g (1.83 mMol) 5b und 2.19 mMol  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CO})_4]$ . Anstatt mit Äther wird mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Nachfolgende Chromatographien liefern 122 mg  $\pm 20\%$  d.Th. 9 und 570 mg  $\pm 90\%$  d.Th.  $\text{GA}_3$  (1).

#### 0(7)- und 0(3) - Acetyl - $\text{GA}_3$ - 7 - alkohol 11 bzw. 12

549 mg (1.65 mMol) 9 werden in 400 ml Essigsäureäthylester und 3 ml Pyridin gelöst. Danach tropft man bei Raumtemp. unter Rühren 129 mg (1.65 mMol) Acetylchlorid in 50 ml Essigsäureäthylester zu. Nach Zugabe von Wasser wird die Essigsäureäthylester-phase abgetrennt, getrocknet, eingengt und der Rückstand chromatographiert, wobei mit Chloroform/Essigsäureäthylester 8:2 v/v 340 mg  $\pm 55\%$  d.Th. 11 eluiert werden; Schmp.:  $177\text{--}178^{\circ}\text{C}$  (Äther);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 47.2^{\circ}$  ( $c = 0.38$ ); MS: *m/e* 374 ( $\text{M}^+$  bzw.  $\text{M}^-$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3610 (OH), 1770 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1740 (Acetyl-CO), 1660 ( $=\text{CH}_2$ ), 1635 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) und  $1260\text{ cm}^{-1}$

(Acetyl-CO). Mit Chloroform/Essigsäureäthylester 7:3 v/v werden 124 mg  $\pm 20\%$  d.Th. 12 eluiert; Schmp.:  $174\text{--}177^{\circ}\text{C}$  (Äther);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 158.1^{\circ}$  ( $c = 0.58$ ); MS: *m/e* 374 ( $\text{M}^+$  bzw.  $\text{M}^-$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3610 und 3635 (OH), 1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1740 (Acetyl-CO), 1660 ( $=\text{CH}_2$ ), 1635 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) und  $1255\text{ cm}^{-1}$  (Acetyl-CO).

#### 0(3),0(7)-Diacyl- $\text{GA}_3$ -7-alkohol (13)

0.5 mMol 9, 11 bzw. 12 werden mit 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid 2 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Einengen und Zugabe von Wasser wird mit Äther ausgeschüttelt. Chromatographie des Rückstands der org. Phase liefert bei Elution mit Chloroform in 70–80%iger Ausbeute 13; Schmp.:  $191\text{--}193^{\circ}\text{C}$  (Äther)  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 105.5^{\circ}$  ( $c = 0.53$ ); MS: *m/e* 416 ( $\text{M}^+$  bzw.  $\text{M}^-$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3620 (OH), 1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1742 (Acetyl-CO), 1665 ( $=\text{CH}_2$ ), 1635 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) und  $1260\text{ cm}^{-1}$  ((Acetyl-CO).

#### 0(3),0(7),0(13) - Triacyl - $\text{GA}_3$ - 7 - alkohol (14)

0.5 mMol 3, 7, 9, 11, 12 bzw. 13 versetzt man mit 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid. Bei 3 und 7 lässt man 2 h, bei 9, 11, 12 und 13 dagegen 168 h bei Raumtemp. stehen. Nach Einengen *i. Vak.* Zugabe von Wasser und Ausschütteln mit Äther wird das Triacetat an Kieselgel (Merck) mit n-Hexan/ $\text{CHCl}_3$  6:4 v/v eluiert. Ausbeuten 60–80% d.Th. von 13; Schmp.:  $139\text{--}141^{\circ}\text{C}$  (Hexan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 134.4^{\circ}$  ( $c = 0.56$ ); MS: *m/e* 458 ( $\text{M}^+$  bzw.  $\text{M}^-$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1740 (Acetyl-CO), 1665 ( $=\text{CH}_2$ ), 1635 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) und  $1260\text{ cm}^{-1}$  (Acetyl-CO).

#### $\text{GA}_3$ -7-aldehyd (16)

**Methode a:** Zu 431.2 mg (2 mMol) Pyridinium-chlorochromat in 5 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropft man unter Rühren, bei Raumtemp. und unter Argon eine Lösung von 416.5 mg (1 mMol) 3 in 5 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Als Puffer gibt man 200 mg Natriumacetat zu. Nach 2 h wird die Mischung mit 50 ml Äther versetzt. Nach dem Abtrennen der Ätherphase wird der Rückstand mehrfach mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und *i. Vak.* eingengt. Nachfolgende Chromatographie des Rückstandes bei Elution mit n-Hexan/Chloroform 4:6 v/v liefert 338 mg  $\pm 87\%$  d.Th. 6; Schmp.:  $162\text{--}164^{\circ}\text{C}$  (Äther/n-Hexan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 204.8^{\circ}$  ( $c = 0.54$ ; *abs.* Dioxan); MS: *m/e* 414 ( $\text{M}^+$ ), 413 ( $\text{M}^-$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  2820, 2725 und 1725 (Aldehyd), 1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1740 (Acetyl-CO), 1665 ( $=\text{CH}_2$ ), 1635 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) und  $1255\text{ cm}^{-1}$  (Acetyl-CO). Bei Elution mit n-Hexan/Chloroform 2:8 v/v werden ausserdem 26 mg unumgesetztes 3 erhalten.

414.5 mg (1 mMol) 6 werden mit 10 ml einer 0.2 n  $\text{NaOCH}_3$ -Lösung versetzt. Nach 3 h Stehen bei Raumtemp. wird mit Eisessig angesäuert, *i. Vak.* eingengt und der in Essigsäureäthylester gelöste Rückstand mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Trocknung der Essigsäureäthylesterphase mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Einengen *i. Vak.* und Chromatographie des Rückstandes liefert bei Elution mit Chloroform/Essigsäureäthylester 8:2 v/v 248 mg  $\pm 75\%$  d.Th. 16; Schmp.:  $172\text{--}175^{\circ}\text{C}$  (Aceton/n-Hexan);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 118.8^{\circ}$  ( $c = 0.61$ ); MS  $70\text{ eV}$ : *m/e* 330, 1433 ( $\text{M}^+$ , ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ , 330.1468; 21%), 312.1374 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ; 32%), 302.1508 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ ; 16%), 301.1436 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$ ; 18%), 286.1511 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ ; 12%), 284.1360 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ; 25%), 269.1504 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5$ ; 13%), 268.1440 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ; 23%), 267.1404 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ ; 37%), 266.1303 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ ; 18%), 257.1498 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5$ ; 19%), 239.1442 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}$ ; 100%); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3610 (OH), 2820, 2725 und 1725 (Aldehyd), 1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1665 ( $=\text{CH}_2$ ) und  $1635\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

**Methode b:** Zu 1.72 g (12.83 mMol) N-Chlorsuccinimid in 40 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei  $0^{\circ}\text{C}$  und unter Argon 1.25 ml (17.1 mMol)  $\text{CH}_3\text{SCH}_3$  getropft. Nach 10 minütigem Rühren tropft man bei  $-25^{\circ}\text{C}$  3.557 g (8.55 mMol) 3 in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und nach weiteren 2 h 1.3 g (12.82 mMol)  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu. Anschliessend wird 10 Min. gerührt und *i. Vak.* eingengt. Nach Zugabe von 1%iger wässr.  $\text{HCl}$  und Ausschütteln mit Äther wird die Ätherphase getrocknet, eingengt und der Rückstand chromatographiert. Elution mit n-Hexan/Chloroform 6:4 v/v liefert 381 mg  $\pm 12\%$  d.Th. 15; Schmp.:  $133\text{--}134^{\circ}\text{C}$  (Äther);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 110.9^{\circ}$  ( $c = 0.49$  *abs.* Dioxan); MS: *m/e* 476 ( $\text{M}^+$ ), 475 ( $\text{M}^-$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1740 (Acetyl-

CO), 1665 (=CH<sub>2</sub>), 1635 (-CH=CH-), 1260 (Acetyl-C-O) und 1080 cm<sup>-1</sup> (C-O-C). Bei weiterer Elution mit n-Hexan/Chloroform 4:6 v/v erhält man 1.965 g  $\pm$  71% d.Th. 6 und mit n-Hexan/Chloroform 2:8 761 mg unumgesetztes 3.—Entacetylierung von 6 analog Methode a liefert 16.

Bei der Entacetylierung von 133 mg (0.28 mMol) 15 mit 3 ml einer 0.2 n NaOCH<sub>3</sub>-Lösung erhält man nach Chromatographie bei Elution mit Chloroform/Essigsäureäthylester 9:1 v/v 62.5 mg  $\pm$  57% d.Th. 17: Schmp.: 137–139°C (CHCl<sub>3</sub>);  $[\alpha]_D^{25} + 47.0^\circ$  (c = 0.61); MS: m/e 392 (M<sup>+</sup> bzw. M<sup>-</sup>); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3610 (OH) 1770 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1665 (=CH<sub>2</sub>), 1635 (-CH=CH-) und 1080 cm<sup>-1</sup> (C-O-C).

Methode c: Zu 324 mg (1.5 mMol) Pyridinium-chlorochromat in 100 ml Essigsäure-äthylester werden 332.4 mg (1 mMol) 9 gegeben. Nach Zusatz von 200 mg Natriumacetat lässt man 18 h rühren, filtriert und engt i. Vak. ein. Zweimalige Chromatographie bei Elution mit Chloroform/Essigsäureäthylester 8:2 v/v liefert 76 mg  $\pm$  40% d.Th. 16 und mit Chloroform/Essigsäureäthylester 3:7 v/v 138.4 mg unumgesetztes 9.

Oxydation von 0(3),0(13) - Diacetyl - GA<sub>3</sub> - 7 - aldehyd (6) zu 0(3),0(13) - Diacetyl - GA<sub>3</sub> (2)

Zu 414.5 mg (1 mMol) 6, gelöst in 5 ml abs. Pyridin, gibt man unter Rühren 200 mg (2 mMol) CrO<sub>3</sub>. Nach 2 h Rühren engt man i. Vak. ein, gibt Äther zu und schüttelt mehrfach mit 2%iger HCl aus. Der Rückstand der mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Ätherphase wird chromatographiert. Mit n-Hexan/Chloroform 4:6 v/v erhält man 205 mg 6 zurück. Anschliessende Elution mit Chloroform liefert 196 mg  $\pm$  90% d.Th. 2, welches identisch mit authentischem Diacetyl-GA<sub>3</sub> ist.<sup>34</sup>

0(3),0(13) - Diacetyl - 6 $\beta$  - jodmethyl - 7 - nor - GA<sub>3</sub> (18)

Methode a: 2.5 g (6 mMol) 3 und 5.4 g (12 mMol) Methyl - triphenoxy - phosphonium - jodid werden mit 20 ml HMPT versetzt. Danach lässt man 2 h bei 75°C rühren, kühlt ab, setzt 300 ml Äther zu und schüttelt 10  $\times$  mit Wasser aus, um einen Teil des HMPT zu entfernen. Die ätherische Phase wird getrocknet, eingengt und chromatographiert. Elution mit n-Hexan/Chloroform 1:1 v/v ergibt 1.53 g  $\pm$  68% d.Th. 18: Schmp.: 143–145°C (CHCl<sub>3</sub>/n-Hexan);  $[\alpha]_D^{25} + 116.3^\circ$  (c = 0.66—abs. Dioxan); MS 70 eV: m/e 526.0853 (M<sup>+</sup>, ber. für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>JO<sub>6</sub> 526.0854); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  1775 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1735 (Acetyl-CO), 1665 (=CH<sub>2</sub>), 1635 (-CH=CH-) und 1260 cm<sup>-1</sup> (Acetyl-C-O). Ferner erhält man mit Chloroform als Elutionsmittel 720 mg 3 zurück.

Methode b: Zu 416.5 mg (1 mMol) 3, in 10 ml abs. THF fügt man 696.5 mg Dicyclohexylcarbodiimid - methojodid zu. Bei 35°C wird 6 h unter Argon gerührt. Danach wird i. Vak. eingengt und chromatographiert. Elution mit n-Hexan/Chloroform 7:3 v/v liefert 284 mg  $\pm$  54% d.Th. 18, welches mehrfach aus Chloroform/n-Hexan umkristallisiert wird, um letzte Anteile von N - Methyl - N,N' - dicyclohexyl - harnstoff zu entfernen.

6 $\beta$  - Methyl - 7 - nor - GA<sub>3</sub> (20)

Methode a: 263.2 mg (0.5 mMol) 18 werden in 20 ml abs. THF gelöst und bei Raumtemp. und unter Argon mit 0.6 ml (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>SnH versetzt. Nach 12 h Stehen wird i. Vak. eingengt und chromatographiert. Mit n-Hexan/Chloroform 7:3 v/v erhält man 148 mg  $\pm$  74% d.Th. 19: Schmp.: 164–165°C (CHCl<sub>3</sub>/n-Hexan);  $[\alpha]_D^{25} + 168.3^\circ$  (c = 0.52); MS: m/e 400 (M<sup>+</sup>), 399 (M<sup>-</sup> - 1); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  1770 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1735 (Acetyl-CO), 1665 (=CH<sub>2</sub>), 1635 (-CH=CH-) und 1260 cm<sup>-1</sup> (Acetyl-C-O).

Zur Darstellung von 20 werden 400.5 mg (1 mMol) 19 mit 10 ml einer 0.2 n NaOCH<sub>3</sub> Lösung 4 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Zugabe von 0.5 ml Eisessig und Einengen i. Vak. wird Wasser zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der eingengten Ätherphase wird danach chromatographiert. Mit Chloroform als Elutionsmittel erhält man 228 mg  $\pm$  72% d.Th. 20: Schmp.: 200–201°C (CHCl<sub>3</sub>/n-Hexan);  $[\alpha]_D^{25} + 91.5^\circ$  (c = 0.47); MS 70 eV: m/e 316.1680 (M<sup>+</sup>, ber. für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> 316.1674; 100%), 298.1557 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>; 61%), 287.1270 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>; 15%), 272.1760 (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>; 25%), 270.1610 (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>; 61%), 253.1602 (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O; 20%), 243.1378 (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>; 16%), 225.1280 (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O; 21%); IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3605 (OH), 1767 ( $\gamma$ -Lacton-CO), 1660 (=CH<sub>2</sub>) und 1635 cm<sup>-1</sup> (-CH=CH-).

Methode b: Zu 1.46 mMol Na<sub>2</sub>[Fe(CO)<sub>4</sub>], bereitet aus Natrium-amalgam (1 ml Hg und 110 mg Na) und 1.46 mMol  $\pm$  0.2 ml Fe(CO)<sub>5</sub>; in 5 ml abs. THF, tropft man unter Argon bei -60°C 526 mg (1 mMol) 18 in 5 ml abs. THF. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. fügt man 120  $\mu$ l Eisessig zu, lässt weitere 5 Min. rühren und giesst danach diese Lösung in 100 ml H<sub>2</sub>O. Nach Einengen i. Vak. wird mit verd. HCl angesäuert und mit Äther mehrfach ausgeschüttelt. Der Rückstand der getrockneten und eingengten Ätherextrakte wird analog Methode a chromatographiert, wobei 300 mg  $\pm$  75% d.Th. 19 isoliert werden.—20 erhält man analog Methode a durch Entacetylierung von 19.

Danksagung—Den Herren Doz. Dr. A. Zschunke und Dr. M. Meyer (Martin - Luther - Universität Halle) danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren; Herrn Dr. P. Franke (FZ für Molekularbiologie und Medizin der AdW der DDR Berlin-Buch) danken wir für die Anfertigung der Elektronenstoss-Massenspektren; Herrn Dr. D. Voigt sind wir für die Aufnahme der Massenspektren und Frau G. Schmidt für die experimentelle Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

## LITERATUR

- Gibberelline LXI. Mitt.: E. P. Serebryakov, M. Lischewski und G. Adam, *Izv. AN SSSR Ser. khim.* 9, 2181 (1978).
- Zur ent-Gibberellin-Nomenklatur vgl. J. W. Rowe, *The Common and Systematic Nomenclature of Cyclic Diterpenes*, 3rd. Rev. Forest Product Laboratory, US Dept. of Agriculture, Madison, Wisconsin.
- B. E. Cross, K. Norton and J. C. Stewart, *J. Chem. Soc. (C)* 1054 (1968).
- J. R. Hanson, J. Hawker and A. F. White, *J. Chem. Soc. (Perkin I)* 1892 (1972).
- P. Hedden, J. MacMillan and B. O. Phinney, *Ibid.* 587 (1974).
- B. Dockerill, R. Evans and J. R. Hanson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 919 (1977).
- R. H. B. Galt and J. R. Hanson, *J. Chem. Soc.* 1565 (1965).
- J. R. Hanson and J. Hawker, *Phytochemistry* 12, 1073 (1973).
- J. R. Bearder, J. MacMillan and B. O. Phinney, *Ibid.* 12, 2655 (1973).
- V. M. Sponzel (née Frydman), G. V. Hoad and L. J. Beeley, *Planta* 135, 143 (1977), dort weitere Literatur.
- G. V. Hoad, R. P. Pharis, I. D. Raiton and R. C. Durley, *Ibid.* 130, 113 (1976).
- G. Adam, M. Lischewski, B. Voigt, A. Meyer, Chr. Bergner and G. Sembdner, *Tagungsber. Internat. Symp. "Wirkungsmechanismen von Herbiziden und synthetischen Wachstumsregulatoren"*, 19–24.3.1979 in Mühlhausen, im Druck.
- N. M. Yoon, Ch. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy and Th. P. Stochy, *J. Org. Chem.* 38, 2786 (1973), dort weitere Literatur.
- H. C. Brown and W. Korytnyk, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3866 (1960).
- C. F. Lane, *J. Org. Chem.* 39, 1437 (1974).
- vgl. Y. G. Perron et al., *J. Med. Chem.* 7, 483 (1964); K. Ishizumi, K. Koga and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 16, 492 (1968).
- M. Lischewski und G. Adam, *Tetrahedron Letters* 2835 (1974).
- Y. Watanabe, M. Yamashita, T. Mitsudo, M. Tanaka and Y. Takegami, *Ibid.* 3535 (1973).
- M. Lischewski und G. Adam, *Ibid.* 3691 (1975).
- S. W. Chaikin und W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 122 (1949).
- vgl. *Houben-Weyl* 15/2, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974, S. 105, 259; D. Geffken und G. Zinner, *Chem. Ber.* 100, 3730 (1975).
- G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 59, 1254 (1926).
- J. MacMillan und J. S. Moffatt, *J. Chem. Soc.* 4727 (1962).
- E. J. Corey and C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7586 (1972); E. J. Corey, C. U. Kim and M. Takeda, *Tetrahedron Letters* 4339 (1972).
- M. Lischewski und G. Adam, *Ibid.* 2569 (1975).
- E. J. Corey und J. W. Suggs, *Ibid.* 2647 (1975).
- J. P. H. Verheyden und J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* 35, 2319

- (1970); R. O. Hutchins, M. G. Hutchins, and C. A. Milewski, *Ibid.* **37**, 4190 (1972).
- <sup>28</sup>R. Scheffel und E. Saladin, *Angew. Chem.* **84**, 158 (1972).
- <sup>29</sup>M. Lischewski und G. Adam, *Tetrahedron Letters* 1935 (1975).
- <sup>30</sup>J. P. Collman, S. R. Winter and D. R. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 1788 (1972).
- <sup>31</sup>Zur Methodik vgl. M. v. Ardenne, K. Steinfelder und R. Tümmler, *Elektronenanlagerungs - Massenspektrographie organischer Substanzen*. Springer-Verlag, Berlin (1971).
- <sup>32</sup>Y. Watanabe, T. Mitsudo, M. Tanaka, K. Yamamoto, T. Okajima and Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **44**, 2569 (1971).
- <sup>33</sup>Zum massenspektroskopischen Fragmentierungsverhalten von Gibberellinen vgl. D. Voight, G. Adam, J. Schmidt und P. Franke, *Org. Mass Spectrom.* **13**, 599 (1978), dort weitere Literatur.
- <sup>34</sup>B. E. Cross, *J. Chem. Soc. (London)* 3022 (1960).