

94. Cytochalasin B (Phomin): Abbaureaktionen und Cyclisierung der B-Cytochalasinsäure zu 21,22-Dihydro-isocytochalasin A

von Dietrich Scherling, Ivan Csendes und Christoph Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität CH 4056 Basel

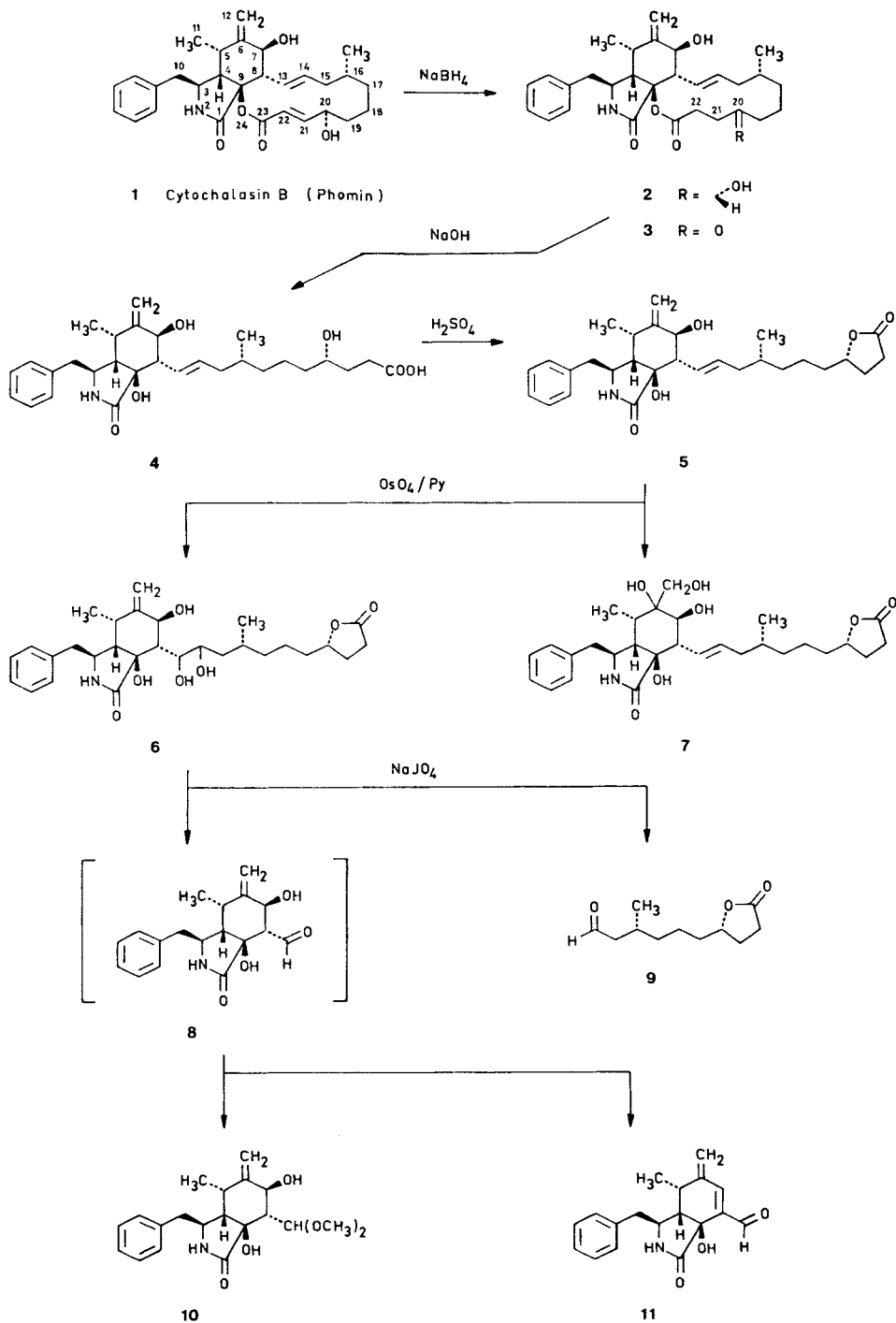
(26. I. 76)

Cytochalasin B (Phomin): Degradation Reactions and Cyclization of B-Cytochalasinic Acid to 21,22-Dihydro-Isocytochalasin A. – *Summary.* Treatment of the γ -lacton **5**, a transformation product of cytochalasin B (phomin) (**1**), with OsO_4 gave the dihydroxy derivatives **6** and **7**. Cleavage of the former by NaIO_4 in aqueous methanol yielded a mixture of the dimethyl-acetal **10** and the unsaturated aldehyde **11**, which are potential intermediates for a total synthesis of cytochalasins. Cytochalasin B (**1**) was hydrolysed with NaOH in aqueous dioxane to B-cytochalasinic acid (**14**). Recyclization of **14** using the *Mukaiyama-Corey* method [19] [20] did not yield cytochalasin B (**1**) but the isomeric 21,22-dihydro-isocytochalasin A (**18**). Treatment of **14** according to *Gerlach* [21] yielded the phthalimidine **19**.

1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit Studien zur Totalsynthese von Cytochalasinen [1], insbesondere des zellbiologisch hochwirksamen Cytochalasins B (Phomin) (**1**) [2–4], ist das Aldehydlactam **8** als potentielles Zwischenprodukt von besonderem Interesse. Aus ihm sollte sich z. B. durch eine *Wittig*-Reaktion die B-Cytochalasinsäure (**14**) aufbauen lassen, die schliesslich zu Cytochalasin B (Phomin) (**1**) zu cyclisieren wäre. Im folgenden berichten wir zunächst über Versuche zur Herstellung des Aldehydlactams **8** durch Abbau von Cytochalasin B (**1**), dann über die Gewinnung der B-Cytochalasinsäure (**14**) aus Cytochalasin B (**1**) sowie über die Resultate der Versuche zur Recyclisierung der B-Cytochalasinsäure (**14**).

2. Abbaureaktionen. – Zur Herstellung des Aldehydlactams **8** diente das γ -Lacton **5** als Ausgangsmaterial, das aus Cytochalasin B (Phomin) (**1**) über das 21,22-Dihydroderivat **2** und die 21,22-Dihydro-B-Cytochalasinsäure (**4**) leicht zugänglich ist [2] [4]. Da *Aldridge et al.* [4] nach der Ozonolyse des γ -Lactons **5** nur das Aldehydlacton **9** fassen konnten, trachteten wir nach einer selektiven oxydativen Spaltung der 13,14-Doppelbindung durch ihre Überführung in eine Glykolgruppierung. Behandlung des γ -Lactons **5** mit OsO_4 in Pyridin [5] lieferte mehrere Produkte, von denen sich eines leicht abtrennen und kristallisieren liess. Es handelt sich um das 6,12-Dihydroxyderivat **7**, was zunächst aus dem Massenspektrum ersichtlich ist. Es weist ein charakteristisches Fragment bei m/e 484 auf, das aus einer α -Spaltung [6] der 6-Hydroxymethylgruppe hervorgegangen ist, sowie die für alle Cytochalasane typischen Spitzen bei m/e 190 und 91 (Basisspitze) [2] [4] [7]. Das Fehlen der für **1** und **5** typischen Vinylprotonen an C(12) und das Auftreten eines neuen Dubletts bei 3,40 ppm ($J = 6$ Hz) im ^1H -NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), das nach Austausch mit D_2O ein scharfes Singulett ergibt, sowie das Vorhandensein der doppelten Dublette bei 5,70 ppm ($J_{13,14} = 16$ Hz; $J_{8,13} = 9$ Hz) des *AB*-Systems von H-C(13) und H-C(14) sprechen ebenfalls für die 6,12-Glykolisierung. Im ^1H -NMR.-Spektrum des ebenfalls isolierten isomeren 13,14-Dihydroxyderivats **6** fehlt das *AB*-System der

Schema 1



Protonen an C(13) und C(14); dafür sind die beiden Signale der Methylenprotonen bei 4,90 und 5,08 ppm vorhanden. Aus der chemischen Verschiebung und dem Integral eines Hydroxylprotons, das in zwei Singulettten bei 6,08 und 6,15 ppm auftritt, ist zu schliessen, dass **6** als (1:1)-Gemisch zweier Konformerer vorliegt. Dies ist auf verschiedene Wasserstoffbrücken zurückzuführen, die, wie Modelle zeigen, sowohl mit der Hydroxylgruppe an C(7) als auch an C(9) zu Sechsringen mit stabiler Sesselform führen. Für diese starken intramolekularen Wasserstoffbrücken spricht auch das IR.-Spektrum.

Die Spaltung von **6** mit NaIO₄ in wässrigem Methanol lieferte neben dem Aldehydlacton **9** [4] ein Gemisch von zwei weiteren Produkten, dessen chromatographische Trennung weder an desaktiviertem Al₂O₃ noch an mit Wasser desaktiviertem Kieselgel [8] gelang. Nach dem ¹H-NMR.-Spektrum enthält das Gemisch das Dimethylacetal **10** und den ungesättigten Aldehyd **11** im Verhältnis von 1:2. Die Signale der Methylenprotonen treten an zwei Stellen auf, nämlich bei 4,86 und 5,08 ppm für das Acetal **10** bzw. bei 5,52 und 5,67 ppm für den Aldehyd **11**. Die Signale des NH-Protons erscheinen bei 7,77 und 7,86 ppm im Verhältnis von 1:2. Bei 5,41 bzw. 6,10 ppm treten im gleichen Verhältnis die Protonen der HO-Gruppen in Erscheinung. Ebenfalls an zwei Stellen findet man die Dublette der Methylgruppe an C(5) (0,75 ppm mit $J = 6,5$ Hz und 1,37 ppm mit $J = 6,5$ Hz). Signalgruppen, die eindeutig der anteilmässig überwiegenden Komponente zugeordnet werden können, finden sich bei 9,93 ppm (Formylgruppe an C(8)), sowie bei 7,13 ppm (H-C(7)). Die beiden scharfen Singulette bei 3,38 bzw. 3,41 ppm sind dagegen der Dimethylacetalgruppe von **10** zuzuordnen. Das zugehörige H-C(13) erscheint als Dublett bei 5,23 ppm ($J_{8,13} = 6$ Hz), das H-C(7) bei 3,96 ppm und das H-C(8) bei 3,21 ppm. Im Massenspektrum des Gemisches finden sich Spitzen bei m/e 343 ($M^+ - 18$ von **10**) und bei m/e 297 (M^+ von **11**). Für das Vorliegen einer Dimethylacetalgruppe spricht auch die Spitze bei m/e 75, die dem Fragment $[H_3CO-CH=OCH_3]^+$ entspricht.

Es ist somit nicht gelungen, den gewünschten Hydroxy-aldehyd **8** in reiner Form zu gewinnen. Er wird wohl gebildet, geht aber sofort entweder in das Acetal oder, infolge der Eliminierung der zur Aldehydgruppe β -ständigen Hydroxylgruppe an C(7), in das Pentadienal-System über.

3. B-Cytochalasinsäure und ihre Recyclisierung. – Die hydrolytische Spaltung der Lactongruppe des Cytochalasins B (**1**) ist bisher nicht beschrieben worden. Lediglich 21,22-Dihydro-cytochalasin B (**2**) ist durch Behandlung mit NaOH in Äthanol in der Siedehitze und anschliessend mit H₂SO₄ bei tiefer Temperatur in die Hydroxysäure **4** übergeführt worden; mit Mineralsäure bei höherer Temperatur bildete sich aus **2** jedoch direkt das γ -Lacton **5** [4]. Die Behandlung von Cytochalasin B (**1**) unter analogen Bedingungen ergab das Äthoxylacton **13** [4]. Die Hydrolyse des genuinen Metaboliten ist demnach möglich, doch treten leicht Sekundärreaktionen ein.

Bei der Umsetzung von Cytochalasin B (**1**) mit methanolischem NaOH erhielten wir ein Gemisch von zwei Produkten, das aufgrund der Massen- und ¹H-NMR.-Spektren aus der gesuchten Hydroxysäure **14** und dem Methoxylacton **12** im Verhältnis von 3:2 bestand. Nach Behandlung des Gemisches mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton wurden das Methoxylacton **12** und der Methylester **15**

rein isoliert. Alle spektralen Daten sind mit den dafür vorgeschlagenen Strukturformeln im Einklang.

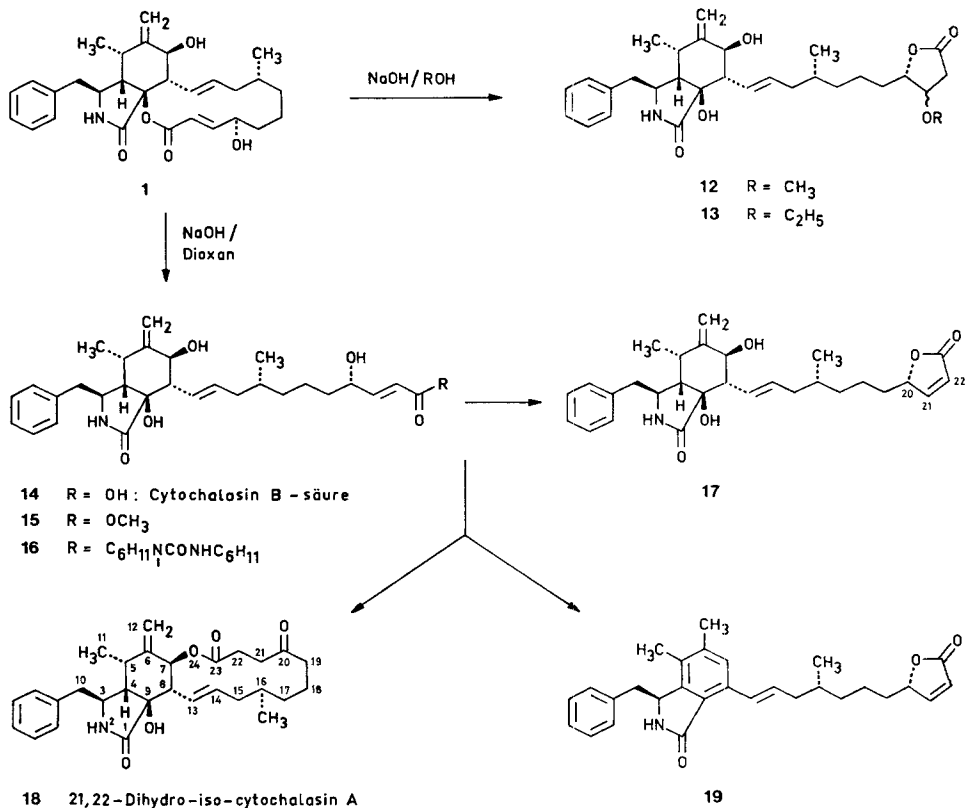
In nahezu quantitativer Ausbeute wurde B-Cytochalasinsäure (**14**) durch Hydrolyse von Cytochalin B (**1**) mit NaOH in wässrigem Dioxan während 4 Tagen bei 25° gewonnen. Die (*E*)-Konfiguration der C(21), C(22)-Doppelbindung (UV.-Absorptionsmaximum (Äthanol): 208 nm ($\log \varepsilon = 4,46$)) ist durch das *AB*-System im ¹H-NMR.-Spektrum (doppeltes Dublett des H–C(21) bei 6,84 ppm, $J_{21,22} = 16$ Hz, $J_{20,21} = 6$ Hz und des H–C(22) bei 5,81 ppm, $J_{21,22} = 16$ Hz, $J_{20,22} = 2$ Hz) gesichert. Die Protonen an C(12) erscheinen als breite, für B-Cytochalin-Derivate typische Singulette bei 4,92 und 5,12 ppm, und das Proton der Carboxylgruppe ist in (CD₃)₂SO-Lösung nach 11,90 ppm verschoben. Auch das Fragmentierungsmuster des Massenspektrums passt auf Struktur **14**. Umsetzung von **14** mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Methanol lieferte in hoher Ausbeute ausschliesslich den Methylester **15**, in welchem die (*E*)-Konfiguration der C(21), C(22)-Doppelbindung erhalten geblieben ist.

Es ist zu erwarten, dass die Recyclisierung der B-Cytochalasinsäure (**14**) zu Cytochalin B (**1**) auf besonders grosse Schwierigkeiten stösst, da die Kondensation der Carboxylgruppe an einer tertiären Hydroxylgruppe zu erfolgen hat und **14** ein komplexes polyfunktionelles Substrat ist; insbesondere können die sekundären Hydroxylgruppen in den empfindlichen allylischen Stellungen an C(7) und C(20) mit der angestrebten Lactonisierung konkurrieren. Die Lactonbildung mit HO–C(20) wird durch die leichte Isomerisierung der C(21), C(22)-Doppelbindung von der (*E*)- zur (*Z*)-Form ermöglicht. Die Einführung von Schutzgruppen für die sekundären Hydroxylgruppen und ihre selektive Entfernung im makrocyclischen Lacton gestalten sich ebenfalls schwierig, weshalb die folgenden Cyclisierungsversuche mit der freien B-Cytochalasinsäure (**14**) durchgeführt wurden.

Mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) als Kondensationsmittel [9] erhielten wir lediglich das Ureid **16** der B-Cytochalasinsäure (**14**). Seine Struktur ist durch die spektralen Daten gesichert. Mit N-Cyclohexyl-N'-[2-(4-methylmorpholinium)-äthyl]-carbodiimid-*p*-toluolsulfonat [10] bildeten sich drei Produkte, von denen eines als das α,β -ungesättigte Fünfringlacton **17** identifiziert wurde. Im ¹H-NMR.-Spektrum von **17** erscheinen die Signale der Protonen an C(21) und C(22) im ungesättigten Lactonring wie üblich als *AB*-System, aber nur mit der für gespannte Ringe typischen, sehr kleinen Kopplungskonstanten von 6,0 Hz [11]: den einen Teil findet man bei 7,82 ppm, den anderen bei 6,18 ppm ($J_{21,22} = 6,0$ Hz, $J_{20,21} \simeq 1,6$ Hz). Das H–C(20) ist stark entschirmt und wird deshalb bei 5,15 ppm als Multiplett gefunden. Im IR.-Spektrum bestätigt die Bande bei 1755 cm⁻¹ das Vorliegen eines α,β -ungesättigten Fünfringlactons.

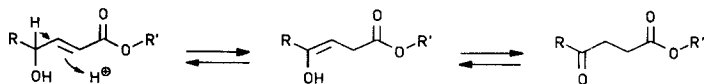
Dasselbe Lacton **17** erhielten wir auch bei der Reaktion von **14** mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in stark verdünnter Tetrahydrofuran-Lösung in Gegenwart von N-Äthyl-diisopropylamin nach einer modifizierten Methode von White *et al.* [12]. Keine Lactonbildung trat in Gegenwart von 2-Äthoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin [13], Äthoxyacetylen [14], N,N'-Carbonyldiimidazol [15] (sowohl allein als auch in Gegenwart von 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en [16]), Bis-(4-nitrophenyl)-carbodiimid [17] und N,N'-Thionyl-diimidazol [18] ein, obwohl sich jeweils

Schema 2



unter diesen Bedingungen in Gegenwart von Methanol der B-Cytochalasinsäuremethylester (15) in 80–100% Ausbeute gebildet hatte.

Nach diesen Misserfolgen wandten wir uns den kürzlich beschriebenen Methoden [19–22] zur Bildung von makrocyclischen Lactonen unter neutralen aprotischen Bedingungen zu, die auf der gleichzeitigen Aktivierung der Carboxyl- und Alkoholfunktion durch interne Protonenübertragung beruhen. Allerdings hat es sich bei allen bis jetzt bekannten Fällen [19–23] um die Lactonisierung einer sekundären Alkoholfunktion gehandelt. Bei der Behandlung der B-Cytochalasinsäure (14) in siedendem Xylol unter den Bedingungen von Corey *et al.* [20] erhielten wir in 15–20% Ausbeute ein Cyclisierungsprodukt, das von Cytochalasin B (1) verschieden war und dem wir aufgrund der spektralen Daten die Konstitution des 21,22-Dihydro-iso-cytochalasins A (18) zuordneten. Die während der Bildung des makrocyclischen Lactons stattfindende Isomerisierung im Bereich von C(20), C(21) und C(22) könnte auf einer Prototropie beruhen¹⁾:



¹⁾ Vgl. die zweite Stufe der Umlagerung von 2-Hydroxy-3-pentensäure in Lävulinsäure [26] oder von 3-Hydroxy-4-hexen-2-on [27] in 2,5-Hexandion.

Im Massenspektrum von **18** erscheint die höchste Massenzahl bei m/e 479 (M^+), d. h. die neue Verbindung ist zu Cytochalasin B (**1**) und 21,22-Dihydro-cytochalasin A (**3**) isomer. Ferner treten für Cytochalasane typische Fragment-Ionen auf. Das IR.-Spektrum enthält für gesättigte Ester und Ketone charakteristische ($C=O$)-Schwingungen bei 1730 bzw. 1720 cm^{-1} . Im 1H -NMR.-Spektrum treten die Signale von 4 Vinylprotonen auf, nämlich Singulette bei 4,92 und 5,01 ppm für die beiden $H-C(12)$ und Multiplette bei 5,30–5,93 ppm für $H-C(13)$ und $H-C(14)$. Für die Veresterung der Hydroxylgruppe an $C(7)$ spricht die veränderte chemische Verschiebung des $H-C(7)$ (Multiplet bei 5,05–5,20 ppm, $J_{7,8} = 11$ Hz). Das Fehlen des im Edukt **14** als breites Singulett zwischen 4,00 und 4,20 ppm erscheinenden Protons an $C(20)$ und das Auftreten einer einzigen austauschbaren HO -Gruppe sind weitere Merkmale des Spektrums. Eine starke Stütze für die Konstitution **18** lieferte das Protonen-entkoppelte ^{13}C -FT.-NMR.-Spektrum. Es zeigt drei Carbonyl- C -Atome bei 210,6, 177,7 und 172,7 ppm, die $C(20)$, $C(23)$ und $C(1)$ zugeordnet werden. Die Zuordnung der beiden letzteren folgt aus dem Vergleich mit dem ^{13}C -NMR.-Spektrum von Cytochalasin B (**1**) [24]. Die beiden Singulette im Gebiet der direkt an Sauerstoffatome gebundenen C -Atome bei 77,1 bzw. 78,5 ppm entsprechen $C(7)$ und $C(9)$. Das Singulett bei 29,5 ppm kann aufgrund der Signalintensitäten und der chemischen Verschiebung den drei C -Atomen $C(19)$, $C(21)$ und $C(22)$ zusammen zugeordnet werden. Diese Zuordnung ist aufgrund von Vergleichen mit analogen Systemen [25] sehr wahrscheinlich.

Die Umsetzung von B-Cytochalasinsäure (**14**) mit 2,2'-Dipyridyldisulfid, Triphenylphosphin und Silberperchlorat nach der Variante von *Gerlach et al.* [21] lieferte weder Cytochalasin B (**1**) noch 21,22-Dihydro-isocytochalasin A (**18**), sondern in 15% Ausbeute das Phthalimidin **19**. Für die Struktur dieser Verbindung sprechen folgende Beobachtungen: Im IR.-Spektrum deutet die Bande bei 1755 cm^{-1} auf ein α,β -ungesättigtes Fünfringlacton. Die zusätzliche Schwingung bei 1580 cm^{-1} spricht für eine in Konjugation stehende Arylgruppe [28]. Diese Styrolabsorption findet man auch im UV.-Spektrum ($\lambda_{max} = 282$ nm). Im Massenspektrum erscheint das Molekel-Ion bei m/e 443, was einer zweifachen Wasserabspaltung aus dem Lacton **17** gleichkommt. Das allgemeine Zerfallsmuster entspricht den Cytochalasanen, wobei allerdings das charakteristische Fragment m/e 190 ($C_{11}H_{12}NO_2^+$) fehlt. Dieses tritt nur dann auf, wenn an $C(9)$ ein Sauerstoffatom gebunden ist [4] [7]. Im 1H -NMR.-Spektrum von **19** fehlen Methylenprotonen, und die Methylgruppe an $C(5)$ erscheint nicht an der gewohnten Stelle (*ca.* 0,6 ppm). Hingegen können die zwei scharfen Singulette ($6H$) bei 2,31 und 2,33 ppm den Methylgruppen an $C(5)$ und $C(6)$ zugeordnet werden. Die starke Entschirmung ist für eine an einem aromatischen Ring haftende Methylgruppe charakteristisch [29]. Das $H-C(7)$ erscheint als Singulett bei 7,40 ppm und auch das $H-C(3)$ ist nach tieferem Feld verschoben. Die beiden olefinischen H -Atome an $C(13)$ und $C(14)$ treten bei 7,50 bzw. 6,35 ppm als Dublett bzw. Multiplet auf. Durch Einstrahlversuche liessen sich ferner auch die Signale der Protonen an $C(10)$, $C(15)$, $C(20)$, $C(21)$ und $C(22)$ zuordnen²⁾.

Schliesslich sei erwähnt, dass wegen der schweren Zugänglichkeit des Säurechlorids von **14** die Cyclisierungsmethode von *Masamune et al.* [22] bisher nicht ausprobiert wurde.

²⁾ Ein Phthalimidinderivat, das statt der C_{12} -Seitenkette eine Methylgruppe an $C(8)$ trägt, hatten *Aldridge et al.* [4] durch Alkalischmelze des γ -Lactons **5** erhalten.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekte Nr. 2.0550.73 und 2.294.74) und der *Sandoz AG*, Basel, für die Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor (*E. Thommen*), die IR.-Spektren (Angaben in cm^{-1}) mit einem *Perkin-Elmer*-Gitterspektrometer Modell 125, die UV.-Spektren (Angaben in λ_{max} (log ϵ)) auf einem *Beckman*-D.K.2-Spektrometer, die ^1H -90-MHz und die ^{13}C -22,63-MHz-NMR.-Spektren mit einem *Bruker*-WH-90-Spektrometer im Spektrallaboratorium (*K. Aegerter*) unseres Instituts aufgenommen. Die ^1H -100-MHz-NMR.-Spektren wurden im Spektrallaboratorium des physikalisch-chemischen Instituts (*E. Wullschlegel* und *R. Wiessler*) mit einem *Varian*-HA-100D-Spektrometer vermessen. In den NMR.-Spektren (Angaben in δ bezogen auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm)) bedeutet: s = Singulett, d = Dublett, $d \times d$ = doppeltes Dublett, m = Multiplett, $br.$ = breit, J = Kopplungskonstante in Hz. Die Aufnahme der Massenspektren (Angabe in Massenzahlen m/e) erfolgte im Spektrallaboratorium des physikalisch-chemischen Instituts (*A. Raas*) mit Geräten vom Typ *Hitachi-Perkin-Elmer* Mod. RMU 7 und AEI-MS 30. Das Massenspektrum von 21,22-Dihydro-isocytocalasin A verdanken wir Herrn Dr. *H. Lichti*, *Sandoz AG*, Basel. Zur Bestimmung der optischen Drehung wurde ein *Perkin-Elmer* Polarimeter Mod. 141 benützt. Analytische Dünnschichtchromatogramme wurden an Kieselgel 60 F 254 Fertigplatten der Fa. *E. Merck*, präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF 254 der Fa. *E. Merck*, Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode an Kieselgel 0,05–0,20 mm (70–325 mesh ASTM) der Fa. *E. Merck* durchgeführt.

2. *13,14-Diol 6 und 6,12-Diol 7.* Eine Lösung von 2,125 g γ -Lacton **5** (hergestellt nach *Rothweiler & Tamm* [2] und *Aldridge et al.* [4]) und 1,135 g OsO_4 in 35 ml abs. Pyridin wurde unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss 2 Std. bei 25° gerührt, anschliessend mit 3,6 g NaHSO_3 in 60 ml Wasser und 40 ml Pyridin versetzt und während 20 Std. weitergerührt. Nach Extrahieren mit Methylenchlorid im *Kutscher-Steudel*-Apparat und Verdünnen der organischen Phase mit Methanol wurde i.V. eingedampft. Das nach azeotroper Entfernung mit Benzol/Methanol des restlichen Pyridins erhaltene Rohprodukt (3,36 g) wurde an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol 98:2 bzw. Methylenchlorid/Aceton 85:15) aufgetrennt. Dabei resultierten 320 mg amorphes 13,14-Diol **6** und 440 mg 6,12-Diol **7**.

13,14-Diol 6: farbloser Schaum. – IR. (CH_2Cl_2): u.a. 3600, 3400 (OH, NH); 1765 (C=O, γ -Lacton); 1690 (C=O, γ -Lactam). – ^1H -NMR. (100 MHz, Aceton- d_6): 0,75 (d , 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$); 0,92 (d , 3 H, $3\text{H}-\text{C}(11)$); 2,76 (s , 1 H, OH); 2,90 (m , 2 H, $2\text{H}-\text{C}(10)$); 4,52 (m , 1 H, $\text{H}-\text{C}(20)$); 4,90 und 5,08 (2s, je 1 H, $2\text{H}-\text{C}(12)$); 6,11 (d , 1 H, OH); 6,63 (s , 1 H, NH); 7,23 ($br.$, 5 H, Arom.). – MS.: u.a. 516 ($M^+ + 1$), 515 (M^+), 497 ($M^+ - 18$ (H_2O)), 424 ($M^+ - 91$ (C_7H_7)), 190 (Basisspitze, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$).

$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_7$ (515) Ber. C 67,55 H 8,02% Gef. C 67,35 H 8,15%

6,12-Diol 7: aus Aceton/Hexan kurze farblose Nadeln vom Smp. $130-134^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9,6 \pm 2^\circ$ ($c = 0,60$, Aceton). – IR. (KBr): u.a. 3350 (OH, NH); 3020, 1600, 700 (Arom.); 1760 (C=O, γ -Lacton); 1690 (C=O, γ -Lactam). – ^1H -NMR. (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): u.a. 0,88 (d , 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$); 0,90 (d , 3 H, $3\text{H}-\text{C}(11)$); 3,40 (s , 2 H, $2\text{H}-\text{C}(12)$); 5,40 (m , 1 H, $\text{H}-\text{C}(14)$); 5,70 ($d \times d$, $J_{13,14} = 16$, $J_{8,13} = 9$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(13)$); 7,24 ($br.$, 5 H, Arom.). – MS.: u.a. 515 (M^+), 497 ($M^+ - 18$ (H_2O)), 424 ($M^+ - 91$ (C_7H_7)), 190 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$), 120 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$); 91 (Basisspitze, C_7H_7).

$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_7$ (515) Ber. C 67,55 H 8,02% Gef. C 67,64 H 8,05%

3. *Dimethylacetal 10 und Aldehyd 11.* Eine Lösung von 198 mg 13,14-Diol **6** und 198 mg NaIO_4 in 17,5 ml Methanol und 4 ml Wasser wurde während 7 Tagen unter Stickstoff bei 25° gerührt und anschliessend mit 30 ml Wasser verdünnt. Nach Entfernen des Methanols i.V. wurde die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die mit KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Eindampfen 181 mg eines teilweise kristallinen Rohprodukts, welches mittels Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol mit steigenden Mengen Methanol) aufgetrennt wurde. Dabei resultierten 104 mg eines Gemisches von Dimethylacetal **10** und Aldehyd **11**.

Dimethylacetal 10. – ^1H -NMR. (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): u.a. 0,75 (d , 3 H, $3\text{H}-\text{C}(11)$); 3,38 und 3,41 (2s, je 3 H, $2\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(13)$); 3,96 (m , $J_{7,8} = 10$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(7)$); 4,15 (d , $J = 5$, 1 H, $\text{HO}-\text{C}(7)$);

4,86 und 5,08 (2s, je 1H, 2H–C(12)); 5,23 (*d*, $J_{8,13} = 6$, 1H, H–C(13)); 5,41 (*s*, 1H, HO–C(9)); 7,28 (br., 5H, Arom.); 7,77 (*s*, 1H, NH). – MS.: u.a. 343 ($M^+ - 18$ (H₂O)), 190 (C₁₁H₁₂NO₂), 120 (C₈H₁₀N), 91 (Basisspitze, C₇H₇), 75 (C₈H₇O₂).

Aldehyd 11. – ¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): u.a. 1,37 (*d*, $J_{5,11} = 6,5$, 3H, 3H–C(11)); 5,52 und 5,67 (2s, je 1H, 2H–C(12)); 6,10 (*s*, 1H, HO–C(9)); 7,13 (*s*, 1H, H–C(7)); 7,28 (br., 5H, Arom.); 9,93 (*s*, 1H, CHO). – MS.: u.a. 297 (M^+), 190 (C₁₁H₁₂NO₂), 120 (C₈H₁₀N), 91 (Basisspitze, C₇H₇).

4. Methoxylacton 12. Eine Lösung von 106 mg (0,22 mmol) Cytochalasin B (Phomin) (**1**) in 4 ml Methanol wurde mit 2 ml 1N NaOH während 3 Std. bei RT. gerührt. Nach Verdünnen mit 20 ml eisgekühlter 0,1N NaOH und Waschen mit Essigester wurde die wässrige Phase mit 4N H₂SO₄ angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die mit KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels 85 mg eines Gemisches aus Methoxylacton **12** und Säure **14**. Trennung mittels präparativer Schichtchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 94:6 bzw. Methylenchlorid/Aceton/Eisessig 50:50:2) und Kristallisieren aus Benzol lieferte 26 mg **12** in farblosen Nadeln vom Smp. 150–153°. $[\alpha]_D^{25} = +44 \pm 2^\circ$ (*c* = 1,05, Chloroform). – UV. (Äthanol): 194,5 (4,702), 199,5 (4,520), 247 (2,362), 253 (2,420), 258,5 (2,495), 264 (2,463), 268 (2,422), 287 (2,352). – IR. (KBr): u.a. 3530 (OH); 3330 (OH, NH); 3020, 1600, 1490, 695 (Arom.); 1772 (C=O, γ -Lacton); 1687 (C=O, γ -Lactam). – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): u.a. 0,82 (*d*, 3H, H₃C–C(16)); 1,22 (*d*, $J_{5,11} = 6$, 3H, 3H–C(11)); 3,30 (*s*, 3H, CH₃O–C(21)); 4,06 (*d*, $J_{7,8} = 7$, 1H, H–C(7)); 4,40 (*m*, 1H, H–C(20)); 5,07 (br., 1H, H–C(12)); 5,22 (br., 1H, H–C(12)); 5,40 (*m*, 1H, H–C(14)); 5,70 (*m*, 1H, H–C(13)); 5,72 (*s*, 1H, NH); 7,26 (*m*, 5H, Arom.). – MS.: u.a. 511 (M^+), 493 ($M^+ - 18$ (H₂O)), 479 ($M^+ - 32$ (CH₃OH)), 420 ($M^+ - 91$ (C₇H₇)), 190 (C₁₁H₁₂NO₂), 91 (Basisspitze, C₇H₇).

C ₃₀ H ₄₁ NO ₆ (511)	Ber. C 70,42	H 8,08%
C ₃₀ H ₄₁ NO ₆ · 1/2CH ₃ OH	Ber. C 69,42	H 8,21 OCH ₃ 9,3%
(527)	Gef. „ 69,61	„ 8,21 „ 8,8%

5. Methoxylacton 12 und Methylester 15. Eine Lösung von 100 mg Hydrolysegemisch (aus Versuch 4) und 0,25 ml Dimethylsulfat in 10 ml abs. Aceton wurde in Gegenwart von 280 mg K₂CO₃ 6 Std. bei RT. gerührt. Nach Filtrieren wurden 140 mg eines Gemisches isoliert. Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol mit steigenden Mengen Methanol) lieferte 42 mg **12** und 59 mg **15**. **15** ergab aus Benzol farblose Nadeln vom Smp. 80–110° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +23,0 \pm 2^\circ$ (*c* = 1,00, Chloroform). – UV. (Äthanol): 194,5 (4,775), 208 (4,480), 251 (2,640), 258 (2,550), 264 (2,392), 268 (2,250). – IR. (KBr): u.a. 3600 bis 3200 (OH, NH); 3080, 3020, 1600, 1490, 700 (Arom.); 2950, 2920, 2860, 1450 (diverse CH); 1715 (C=O, α, β -unges. Ester); 1690 (C=O, γ -Lactam). – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): u.a. 0,82 (*d*, 3H, $J = 7$, H₃C–C(16)); 1,25 (*d*, $J_{5,11} = 7$, 3H, 3H–C(11)); 2,80 (*d*, $J_{3,10} = 7$, 2H, 2H–C(10)); 3,76 (*s*, 3H, CH₃O–C(23)); 4,06 (*d*, $J_{7,8} = 7$, 1H, H–C(7)); 4,25 (*m*, 1H, H–C(20)); 5,08 und 5,22 (2s, je 1H, 2H–C(12)); 5,30 (*m*, 1H, H–C(14)); 5,60 (br., $J_{13,14} = 15$, $J_{8,13} = 9$, 1H, H–C(13)); 6,00 (*d* × *d*, $J_{21,22} = 16$, $J_{20,22} = 2$, 1H, H–C(22)); 6,02 (*s*, 1H, NH); 6,90 (*d* × *d*, $J_{21,22} = 16$, $J_{20,21} = 6$, 1H, H–C(21)); 7,25 (*m*, 5H, Arom.). – MS.: u.a. 511 (M^+), 493 ($M^+ - 18$ (H₂O)), 420 ($M^+ - 91$ (C₇H₇)), 190 Basisspitze, C₁₁H₁₂NO₂ 120 (C₈H₁₀N), 91 (C₇H₇).

C ₃₀ H ₄₁ NO ₆ (511)	Ber. OCH ₃ 6,1%	Gef. OCH ₃ 6,29%
---	----------------------------	-----------------------------

6. B-Cytochalasinsäure (14). Eine Lösung von 300 mg (0,626 mmol) Cytochalasin B (Phomin) (**1**) in 18 ml Dioxan und 6 ml 1N NaOH wurde 4 Tage bei RT. gerührt. Nach analoger Aufarbeitung wie bei Versuch 5 resultierten 300 mg farblores Rohprodukt, das aus Aceton/Hexan 259 mg farblose Nadeln vom Smp. 80–100° (Zers.) lieferte. $[\alpha]_D^{25} = +79,0 \pm 2^\circ$ (*c* = 0,925, Aceton). – UV. (Äthanol): 208 (4,462), 245 (2,64), 251 (2,55), 258 (2,579), 264 (2,379), 267,5 (2,242). – IR. (KBr): u.a. 3500 bis 2500 (OH, NH, COOH); 3020, 1600, 1490, 695 (Arom.); 1710 (C=O, α, β -unges. Säure); 1695 (C=O, γ -Lactam). – ¹H-NMR. (100 MHz, DMSO-*d*₆): u.a. 0,90 (br., 3H, H₃C–C(16)); 0,97 (br., 3H, 3H–C(11)); 2,88 (br., 2H, 2H–C(10)); 3,85 (br., 1H, H–C(7)); 4,16 (br., 1H, H–C(20)); 4,98 und 5,10 (2s, je 1H, 2H–C(12)); 5,47 (br., 2H, H–C(13) und H–C(14)); 5,81 (*d* × *d*, $J_{21,22} = 16$, $J_{20,22} = 2$, 1H, H–C(22)); 6,84 (*d* × *d*, $J_{21,22} = 16$, $J_{20,21} = 6$, 1H, H–C(21)); 7,27 (br., 5H, Arom.); 7,55 (*s*, 1H, NH); 11,90 (br., 1H, COOH). – MS.: u.a. 497 (M^+), 479 ($M^+ - 18$ (H₂O)), 406 ($M^+ - 91$ (C₇H₇)), 190 (C₁₁H₁₂NO₂), 91 (Basisspitze, C₇H₇).

7. **Ureid 16**. Eine Lösung von 5 mg (0,01 mmol) **14** und 91 mg DCCI in 10 ml Methylenchlorid wurde 5 Tage bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml 50proz. Essigsäure wurde weitere 2 Std. gerührt, anschliessend eingengt und mit Essigester extrahiert. Die gewaschenen und getrockneten Auszüge lieferten nach dem Entfernen des Lösungsmittels 6 mg Rohprodukt. Reinigung mittels präparativer Schichtchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Aceton 8:2) ergab 5 mg reines Ureid **16**. – IR. (KBr): u. a. 3600 bis 3200 (OH, NH); 3020, 1490, 700 (Arom.); 2920, 2850, 1450 (diverse CH); 1690 (C=O, γ -Lactam); 1660 (C=O, Ureid). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): u. a. 0,76 (*d*, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$); 1,22 (*d*, 3H, 3H-C(11)); 3,98 (*d*, $J_{7,8} = 7$, 1H, H-C(7)); 4,16 (*m*, 1H, H-C(20)); 5,02 und 5,16 (2*s*, je 1H, 2H-C(12)); 5,20 (br., $J_{13,14} = 16$, $J_{14,15} = 6$, 1H, H-C(14)); 5,50 (br., $J_{13,14} = 16$, $J_{8,13} = 9$, 1H, H-C(13)); 6,26 ($d \times d$, $J_{21,22} = 17$, $J_{20,22} = 2$, 1H, H-C(22)); 6,80 ($d \times d$, $J_{21,22} = 17$, $J_{20,21} = 6$, 1H, H-C(21)); 7,20 (br., 5H, Arom.). – MS.: u. a. 703 (M^+), 477 (Basisspitze), 190 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$), 120 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$), 91 (C_7H_7).

8. α,β -ungesättigtes Lacton **17**. Eine Lösung von 20 mg (0,04 mmol) **14** und 19 mg *p*-Toluolsulfonylchlorid in 4 ml abs. Tetrahydrofuran wurde in Gegenwart von 10 μl Äthyl-diisopropylamin 3 Tage bei RT. gerührt und anschliessend 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das nach Abfiltrieren und Einengen erhaltene Rohgemisch lieferte nach Trennung mittels präparativer Schichtchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 95:5) 5,6 mg reines Lacton **17**. – IR. (KBr): u. a. 3500 bis 3200 (OH, NH); 1785 bis 1700 (C=O, α,β -unges. γ -Lacton); 1690 bis 1670 (C=O, γ -Lactam). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): u. a. 0,86 (*d*, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$); 1,20 (*d*, 3H, 3H-C(11)); 5,15 (*m*, 1H, H-C(20)); 5,76 (*s*, 1H, OH); 6,18 ($d \times d$, $J_{21,22} = 5,8$, $J_{20,22} = 1,5$, 1H, H-C(22)); 7,25 (br., 5H, Arom.); 7,62 (*s*, 1H, NH); 7,82 ($d \times d$, $J_{21,22} = 5,8$, $J_{20,21} = 1,7$, 1H, H-C(21)). – MS.: u. a. 479 (M^+), 461 ($M^+ - 18$ (H_2O)), 190 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$), 149 (Basisspitze), 120 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$), 91 (C_7H_7).

9. **21,22-Dihydro-isocytochalsin A (18)**. Eine Suspension von 100 mg (0,20 mmol) **14**, 88 mg 2,2'-Dipyridyldisulfid und 105 mg Triphenylphosphin in 1,5 ml abs. Xylol wurde 24 Std. unter N_2 bei RT. gerührt. Der entstandene Thioester wurde mittels einer Spritze zu 100 ml siedendem abs. Xylol getropft. Nach zwei Tagen Kochen unter Rückfluss wurde das Gemisch eingengt und das entstandene Rohprodukt mittels präparativer Schichtchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Aceton 8:2) gereinigt. 200 mg Rohprodukt ergaben 15 mg feine Kristalle vom Smp. 275–278°. – IR. (CH_2Cl_2): u. a. 3320 (OH, NH); 3020, 1600, 1490 (Arom.); 1730 (C=O, ges. Ester); 1720 (C=O, Keton); 1695 (C=O, γ -Lactam). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): u. a. 0,59 (*d*, 3H, 3H-C(11)); 0,80 (*d*, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$); 4,90 und 5,02 (2*s*, je 1H, 2H-C(12)); 5,13 (*d*, $J_{7,8} = 11$, 1H, H-C(7)); 5,40 (*m*, 1H, H-C(14)); 5,75 (*m*, 1H, H-C(13)); 7,24 (br., 5H, Arom.). – $^{13}\text{C-NMR}$. (22,63 MHz, CDCl_3): u. a. 210,6 (C=O, C(20)); 177,7 (C=O, C(23)); 172,7 (C=O, C(1)); 78,5 und 77,1 (C(7) und C(9)); 29,5 (C(19), C(21) und C(22)). – MS.: u. a. 479 (M^+), 461 ($M^+ - 18$ (H_2O)), 388 ($M^+ - 91$ (C_7H_7)), 190 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$), 91 (Basisspitze, C_7H_7).

10. **Phthalimidin 19**. Eine Suspension von 75 mg (0,15 mmol) **14**, 66 mg 2,2'-Dipyridyldisulfid und 79 mg Triphenylphosphin in 0,6 ml abs. Xylol wurde 24 Std. unter N_2 bei RT. gerührt. Der entstandene Thioester wurde zu 75 ml siedendem Xylol getropft. Nach Zugabe von 90 mg Silberperchlorat wurde 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Ausschütteln mit 1N NaCN, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde das entstandene Rohprodukt mittels präparativer Schichtchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Aceton 8:2) gereinigt: 10 mg farbloses Öl. – IR. (CHCl_3): u. a. 3530 (NH); 3020, 1600, 1580 (Arom.); 1755 (C=O, α,β -unges. γ -Lacton); 1685 (C=O, γ -Lactam). – UV. (Äthanol): 207 (4,51), 272 (4,26), 282 (4,04). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): u. a. 0,85 (*d*, 3H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(16)$); 2,31 und 2,33 (2*s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6)$); 3,10 (*m*, 2H, 2H-C(10)); 4,86 (*m*, 1H, H-C(3)); 5,16 (*m*, 1H, H-C(20)); 6,19 ($d \times d$, $J_{20,21} = 2$, $J_{21,22} = 6$, 1H, H-C(22)); 6,35 (*m*, $J_{13,14} = 16$, 1H, H-C(14)); 7,07 (br., 5H, Arom.); 7,40 (*s*, 1H, H-C(7)); 7,50 (*d*, $J_{13,14} = 16$, 1H, H-C(13)); 7,84 ($d \times d$, $J_{21,22} = 6$, 1H, H-C(21)). – MS.: u. a. 443 (M^+), 352 ($M^+ - 91$ (C_7H_7)), 174 ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}$), 91 (C_7H_7).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vgl. Übersichtsartikel: a) Zur Chemie: M. Binder & Ch. Tamm, Angew. Chem. 85, 369 (1973); Internat. Ed. 12, 370 (1973); b) Zur Biologie: S. B. Carter, Endeavour 113, 77 (1972); c) Zur Nomenklatur: M. Binder, Ch. Tamm, W. B. Turner & H. Minato, J. chem. Soc. Perkin I, 1973, 1146.

- [2] *W. Rothweiler & Ch. Tamm*, *Experientia* 22, 750 (1966); *idem*, *Helv.* 53, 696 (1970).
- [3] *G. M. McLaughlin, G. A. Sim, J. R. Kiechel & Ch. Tamm*, *Chem. Commun.* 1970, 1398.
- [4] *D. C. Aldridge, J. R. Armstrong, R. N. Speake & W. B. Turner*, *J. chem. Soc. (C)* 1967, 1667.
- [5] *J. S. Baran*, *J. org. Chemistry* 25, 257 (1960); *R. M. Srivastava & R. K. Brown*, *Canad. J. Chemistry* 49, 1339 (1971).
- [6] *H. Budzickiewicz, C. Djerassi & D. H. Williams*, 'Mass Spectrometry of Organic Compounds', Holden-Day Inc., San Francisco, Cambridge, London, Amsterdam 1967, S. 94, 104 und 260.
- [7] *G. Büchi, Y. Kitaura, Sun-Shine Yuan, H. E. Wright, J. Clardy, A. L. Demain, T. Glinsukon, N. Hunt & G. N. Wogan*, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 5423 (1973).
- [8] *M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanamoto, T. Koga, M. Inuzuka & T. Furata*, *Tetrahedron* 21, 733 (1965).
- [9] *F. Kurzer & K. Douroghi-Zadeh*, *Chem. Rev.* 67, 107 (1967); *Y. S. Klausner & M. Bodansky*, *Synthesis* 1972, 453.
- [10] *M. A. Ondetti & P. L. Thomas*, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 4373 (1965).
- [11] *K. Freeman*, *Mol. Physics.* 5, 499 (1962); *L. M. Jackman & S. Sternhell*, 'Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry', Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris 1969, S. 317.
- [12] *J. D. White, S. N. Ludwig, G. L. Tramell & M. P. Fleury*, *Tetrahedron Letters* 1974, 3263.
- [13] *B. Belleau & G. Malek*, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 1651 (1968).
- [14] *J. F. Arens*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 78, 487 (1959).
- [15] *H. A. Staab & A. Mannschreck*, *Chem. Ber.* 95, 1284 (1962).
- [16] *E. W. Colvin, T. A. Purcell & R. A. Raphael*, *Chem. Commun.* 1972, 1031.
- [17] *J. J. Monagle & T. W. Campbell*, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 1493 (1962).
- [18] *H. A. Staab*, *Angew. Chem.* 74, 407 (1962).
- [19] *T. Mukaiyama, R. Matsueda & M. Suzuki*, *Tetrahedron Letters* 1970, 1901; *T. Mukaiyama, M. Araki & H. Takei*, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 4763 (1973).
- [20] *E. J. Corey & K. C. Nicolaou*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 5614 (1974); *E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, jr.*, *ibid.* 97, 653, 654 (1975); *E. J. Corey, K. C. Nicolaou & T. Torn*, *ibid.* 97, 2287 (1975); *E. J. Corey, P. Ulrich & J. M. Fitzpatrick*, *ibid.* 98, 222 (1976).
- [21] *H. Gerlach & A. Thalmann*, *Helv.* 57, 2663 (1974); *H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann & S. Servi*, *ibid.* 58, 2036 (1975).
- [22] *S. Masamune, S. Kamata & W. Schilling*, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 3515 (1975); *S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata & A. Fukuzawa*, *ibid.* 97, 3513 (1975).
- [23] *J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak & U. Schmidt*, *Tetrahedron Letters* 1975, 3391.
- [24] *W. Graf, J. L. Robert, J. C. Vederas, Ch. Tamm, P. H. Solomon, I. Miura & K. Nakanishi*, *Helv.* 57, 1801 (1974).
- [25] *J. B. Stothers*, 'Carbon-13 NMR-Spectroscopy', Academic Press, New York and London 1972, S. 146.
- [26] *R. Fittig & M. F. Schaak*, *Liebigs Ann. Chem.* 299, 1 (1898).
- [27] *I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, P. Smith & B. C. L. Weedon*, *J. chem. Soc.* 1946, 54; *E. A. Braude & C. J. Timmons*, *ibid.* 1950, 2000, 2007; *idem*, *ibid.* 1953, 3131, 3138.
- [28] *D. H. Williams & I. Fleming*, 'Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968, S. 69.
- [29] *L. M. Jackman & S. Sternhell*, 'Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry', Pergamon Press, Oxford, London, New York 1969, S. 175.
-