

its inversion frequency must be so high as to prevent retention of its configuration over the short life it has before being captured by the waiting diethylthallic ions.

This example will illustrate the kind of work currently in progress. We have not yet seriously begun to use the powerful new method, which the inorganic chemists have been developing, for controlling the behaviour of the more exuberant metals by wrapping them up to a suitable degree with selected ligands. With this aid, every metal in the Periodic Table is potentially available for the study of organo-metal reactions. It is obvious that organo-metal chemistry will grow into a major domain of chemistry. At present it is a dark continent with far too few explorers.

University College, Department of Chemistry, London WC 1

132. Podophyllum-Lignane

4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- β -D-glucosid, ein neues Glykosid aus *Podophyllum emodi* WALL. und *P. peltatum* L.

16. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe [1]¹⁾

von A. von Wartburg, M. Kuhn und H. Lichtl

(5. V. 64)

Aus den Wurzeln und Rhizomen von *P. emodi* WALL. und *P. peltatum* L. isolierten wir kürzlich drei weitere zuckerhaltige Lignan-Verbindungen, die wir vorläufig als Lignane F, H und J bezeichneten [2]. Diese Inhaltsstoffe treten nur in geringen Mengen auf; sie lassen sich jedoch neben den bekannten Hauptglykosiden [3] mittels Dünnschichtchromatographie leicht nachweisen und bestimmen. Eine eingehende chemische Untersuchung wurde nur mit der Komponente J durchgeführt, die sich dabei überraschenderweise nicht als Glykosid sondern als Esterderivat, nämlich als Glucosylester der 2:3-*trans*-Desoxypodophyllinsäure [2] erwies. Die vorliegende Arbeit beschreibt nun die Isolierung und Konstitutionsermittlung des zweiten Begleitstoffs, des Lignans H.

Isolierung von Lignan H. Wir verfügten über 60 g Rohglykoside, die nach dem früher beschriebenen Extraktionsverfahren [3] aus *P. emodi* erhalten wurden²⁾. Durch mehrfache Chromatographie des Glykosidkomplexes an Silicagel liessen sich rund drei Viertel des dominierenden Podophyllotoxin-glucosids entfernen. Das angereicherte Präparat, das jetzt ca. 10–12% Lignan H enthielt, wurde an feinkörnigem Kieselgel³⁾ fraktioniert, wobei eine saubere Abtrennung der Begleitstoffe – vorwiegend Podophyllotoxin-glucosid und wenig Lignan F – erfolgte (Fig. 1). Insgesamt wurden 900 mg (rund 1,5% der Rohglykoside) einheitliches Lignan H in Form eines weissen, amorphen Pulvers vom Smp. 146–158° erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ in Methanol. Aus den Mikroanalysen ergab sich die Bruttoformel $C_{27}H_{30}O_{12}$ mit 2 Methoxygruppen. Ein

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1210.

²⁾ Lignan H kann auch aus den Rohglykosiden von *P. peltatum* isoliert werden, doch wird die Fraktionierung durch die Anwesenheit von β -Peltatin-glucosid erschwert.

³⁾ Zur Methode siehe [4].

deutliches UV.-Maximum bei $293\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,66$) und die für aromatische Ringe typischen IR.-Banden bei 1590 , 1502 und 1485 cm^{-1} sowie die Carbonylbande eines

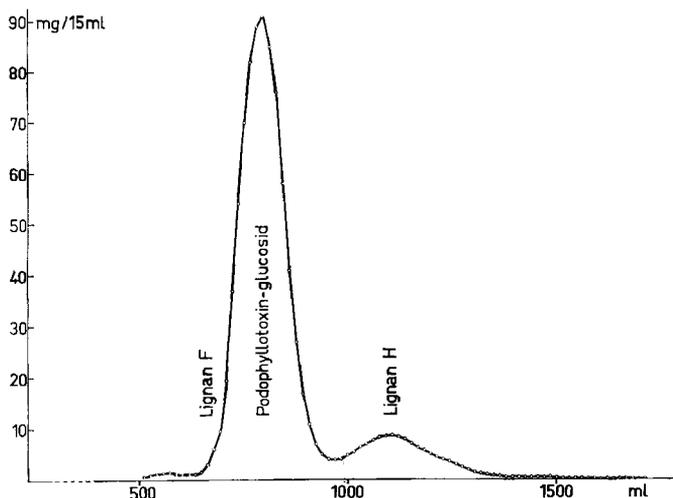


Fig. 1. Chromatographie von Lignan H an Kieselgel

γ -Lactons bei 1772 cm^{-1} (Fig. 2) deuteten auf das Vorliegen einer Lignanverbindung vom Podophyllotoxin-Typ hin.

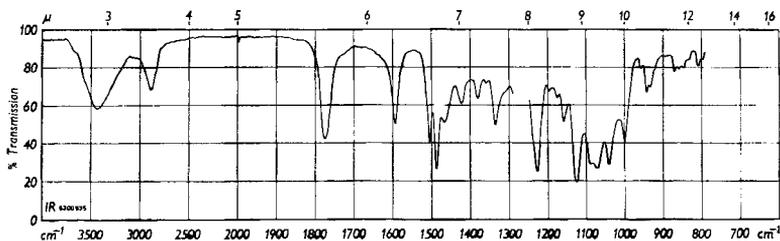
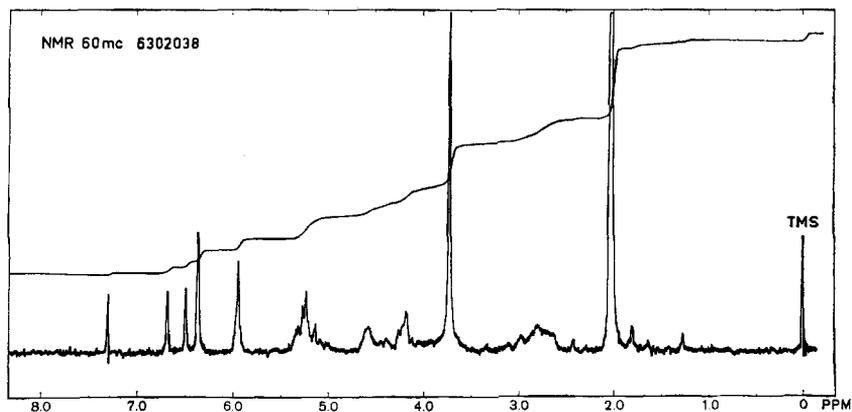


Fig. 2. IR.-Spektrum⁴⁾ von Lignan H in CH_2Cl_2

Konstitution von Lignan H. Die glykosidische Natur von Lignan H liess sich in einem Vorversuch durch Hydrolyse feststellen. Bei der sauren Spaltung im Mikromaßstab entstanden ein vorerst nicht identifiziertes Aglykon und ein reduzierender Zucker, der sich im Dünnschichtchromatogramm wie D-Glucose verhielt. Nähere Aufschlüsse über den chemischen Bau des Lignans H lieferte das NMR.-Spektrum der Tetraacetylverbindung $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_{16}$ (II), die durch Umsatz von Lignan H mit Essigsäureanhydrid in Pyridin erhalten wurde.

In Übereinstimmung mit dieser Formel ergab die Integration des Spektrums (Fig. 3) das Vorliegen von 38 Protonen. Als markante Signale fielen die Singlette der 4 Acetylreste, einer Methylendioxygruppe und 4 aromatischer Protonen auf. Ein Singlett bei $3,77\text{ ppm}$, das 7 Protonen entsprach, repräsentiert die beiden offenbar symmetrisch angeordneten CH_3O -Gruppen sowie das Proton an C-5 des acetylierten

⁴⁾ Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrometer, Mod. 21, aufgenommen.

Fig. 3. NMR.-Spektrum⁵⁾ von Tetra-O-acetyl-lignan H (II)

Glucoseresites. Die in Tabelle 1 getroffenen Zuordnungen der einzelnen Signale stützen sich auf zahlreiche Vergleichsmessungen an bekannten *Podophyllum*-Lignan^{en} [5] [6].

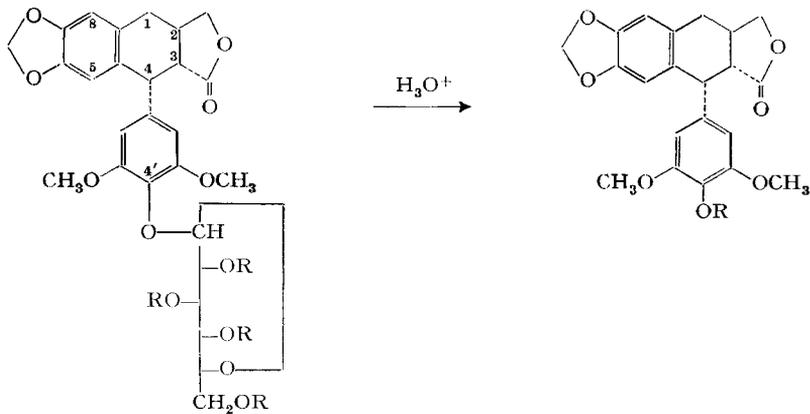
Tabelle 1. NMR.-Daten des Tetra-O-acetylderivates II von Lignan H

δ -Werte (ppm)	Integration	Zuordnung der Protonensignale
6,68	s (1 H)	H _{C-8}
6,50	s (1 H)	H _{C-5}
6,35	s (2 H)	H _{C-2} , und H _{C-6} ,
5,92	s (2 H)	H _{OC} H ₂ O
5,4–5,0	m (4 H)	H an C-1, C-2, C-3 und C-4 der acetylierten Glucose
4,2	m (2 H)	H _{CH} ₂ der acetylierten Glucose
4,8–4,0	m (3 H)	H _{CH} ₂ des Lactonrings, H _{C-4}
3,77	s (7 H)	H _{CH} ₂ O an C-3' und C-5', sowie H _{C-5} der acetylierten Glucose
3,2–2,4	m (4 H)	H _{C-1} ; H _{C-2} ; H _{C-3}
2,02–2,04	s (12 H)	H _{CH} ₃ der 4 Acetylreste
Protonen	Total 38	entsprechend C ₃₅ H ₃₈ O ₁₆
s = Singlett	m = Multipllett	

Die vorliegenden Befunde, speziell die Informationen aus den IR.- und NMR.-Spektren, erlaubten, für Lignan H die Formulierung I zu postulieren. Die vermutete Verknüpfung der Zuckereinheit an C-4' erscheint plausibel, da aus dem NMR.-Spektrum von II klar hervorgeht, dass Lignan H an C-4' kein (aromatisches) Proton, keine Methoxyl- und auch keine freie Hydroxyl-Gruppe aufweisen kann. Durch präparative Hydrolyse von Lignan H und Charakterisierung der auftretenden Spaltprodukte liess sich auch auf chemischem Weg diese Konstitution leicht beweisen.

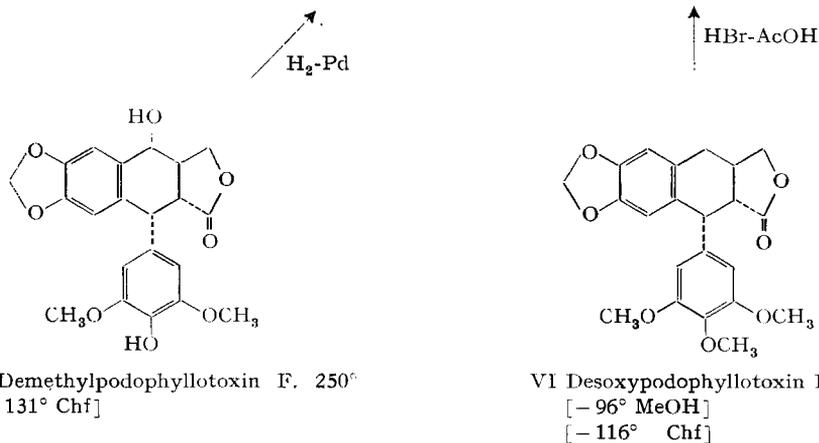
Im Gegensatz zu den bekannten *Podophyllum*-Glucosiden [3] lässt sich Lignan H nicht mit Emulsin spalten; der Angriff des Enzyms ist offenbar aus räumlichen Grün-

⁵⁾ Die NMR.-Spektren wurden in CDCl₃ mit einem VARIAN-Spektrographen Mod. A 60 bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) angegeben. Als internes Bezugssignal diente Tetramethylsilan ($\delta = 0$).



I (R = H) Lignan H = 4'-Demethyl-desoxy-podophyllotoxin- β -D-glucosid
F. 146° [-77° MeOH]
II (R = Ac) F. 203° [-58° Chf]

III (R = H) 4'-Demethyl-desoxy-podophyllotoxin F. 244° [-123° Chf]
IV (R = Ac) F. 246° [-107° Chf]



V 4'-Demethylpodophyllotoxin F. 250°
[-131° Chf]

VI Desoxy-podophyllotoxin F. 167°
[-96° MeOH]
[-116° Chf]

den gehindert. Die Hydrolyse gelang dagegen mit verdünnten Säuren, z. B. durch Erwärmen mit 2N Schwefelsäure, wobei ein kristallisiert anfallendes Aglykon und eine einheitliche Zuckerkomponente erhalten wurden. Letztere wurde durch methanolische Salzsäure in α -Methyl-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$ übergeführt und damit eindeutig als D-Glucose charakterisiert. Beim Aglykon, $C_{21}H_{20}O_7$, (Smp. 244–249°; $[\alpha]_D^{20} = -122,6^\circ$ in Chloroform-Methanol) muss es sich auf Grund der für Lignan H diskutierten Struktur I um 4'-Demethyl-desoxy-podophyllotoxin (III) handeln. Dieses Cyclolignan III wurde kürzlich von POLONSKY und Mitarb. [6]⁶⁾ aus den Wurzeln von *Polygala paenea* L. (*Polygalaceae*) isoliert. III kann auch partialsynthetisch durch Hydrogeno-

⁶⁾ Das Cyclolignan III kann auch als 4-Demethyl-7'-dehydroxy-podophyllotoxin [6] oder als 4'-Demethylsilicolin bezeichnet werden. Nach dem System von FREUDENBERG & WEINGES [7] ist III als "4-Hydroxy-3.5-dimethoxy-3'.4'-methylendioxy- β 7. β 8. α 8'-cyclo lignan-olid (9'.9)" zu benennen.

lyse von 4'-Demethyl-podophyllotoxin (V)⁷) oder durch selektive Ätherspaltung von Desoxypodophyllotoxin (VI) mit Bromwasserstoff in Eisessig erhalten werden. Ein derartig hergestelltes Präparat zeigte den Smp. 244–251°, $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$ (in Chloroform), und stimmte mit dem Aglykon des Lignans H in allen Eigenschaften überein. Durch Acetylierung ging III in das Monoacetat $C_{23}H_{22}O_8$ vom Smp. 247–254°, $[\alpha]_D^{20} = -106,7^\circ$ (in Chloroform), über, das mit authentischem 4'-Acetyl-4'-demethyl-desoxypodophyllotoxin (IV) identisch ist. (Vergleich der IR.-Spektren: Fig. 4.)

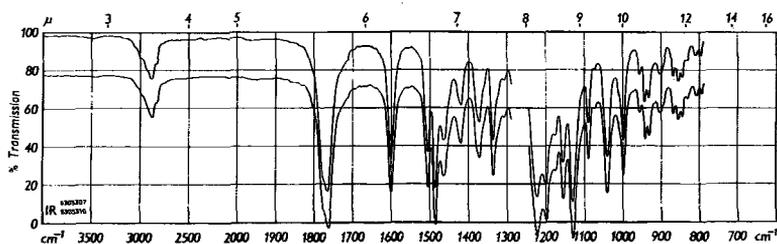


Fig. 4. IR.-Spektrum von 4'-Acetyl-4'-demethyl-desoxypodophyllotoxin (IV)
obere Kurve: Acetylderivat des Aglykons aus Lignan H
untere Kurve: authentisches Präparat.

Damit waren die beiden Bausteine des Lignans H als D-Glucose und 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin erkannt; es war nun noch die Konfiguration der glykosidischen Bindung im Lignan H zu ermitteln. Da die NMR.-Spektren keine Aufschlüsse über die Stereochemie an C-1 der D-Glucose lieferten, berechneten wir nach KLYNE [8] den molekularen Drehungsbeitrag der Zuckereinheit (Tab. 2). Der gefundene $\Delta[M]_D$ -Wert (-38°) spricht für eine β -glykosidische Verknüpfung der Glucose.

Tabelle 2. Drehungsbeitrag der D-Glucose

Präparat	$[M]_D$ in Methanol	$\Delta[M]_D$ Drehungsbeitrag der Glucose
Lignan H (I) (4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- β -D-glucosid)	-428°	-38°
4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin (IV)	-390°	
α -Methyl-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$	$+165^\circ$ (in Methanol)	
β -Methyl-D-glucosid- $\langle 1,5 \rangle$	-64° (in 90-proz. Äthanol)	

Mit den angeführten experimentellen Befunden und Ableitungen ist die Konstitution des Lignans H als 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- β -D-glucosid (I) gesichert.

Ergebnisse der biologischen Prüfung. Lignan H und seine Begleiter wurden orientierend auf cytostatische Wirkung geprüft⁸). Bei *in vitro* Versuchen an P-815 Mastocytom-Zellkulturen zeigten alle Präparate eine deutliche Hemmung der Zellteilung. Dabei erwiesen sich Lignan H und F als relativ schwach wirksam und erreichten ähnliche Werte wie Podophyllotoxin- β -D-glucosid. Lignan J besass eine überraschend

⁷) Versuche von Herrn Dr. E. SCHREIER in unseren Laboratorien.

⁸) Die Prüfungen wurden in unserer medizinisch-biologischen Forschungsabteilung (Leitung Dr. A. CERLETTI) von Herrn Dr. H. STÄHELIN ausgeführt. Zur Methodik siehe [9].

hohe Wirkung, vergleichbar mit den Aktivitäten der Aglykone Podophyllotoxin und 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin (III).

Tabelle 3. *Cytostatische Wirksamkeiten*

Lignan	DE-50
Lignan H = 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- β -D-glucosid (I)	1,4 γ /ml
Lignan F	1,2 γ /ml
Lignan J = Desoxypodophyllinsäure-1 β -D-glucopyranosyl-ester	0,0055 γ /ml
Podophyllotoxin- β -D-glucosid	4,7 γ /ml
Podophyllotoxin	0,005 γ /ml
4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin (III)	0,0043 γ /ml

Experimenteller Teil⁹⁾

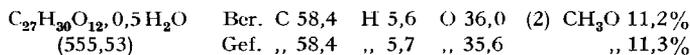
Isolierung von Lignan H. 60 g Rohglykosid-Extrakt aus *P. emodi* [3] wurden wie früher beschrieben [2] in Portionen à 6 g an je 250 g wasserhaltigem Silicagel chromatographiert. Die Elution erfolgte mit trockenem Chloroform + 3% Methanol. Man bestimmte die Zusammensetzung jeder Fraktion (à 250 ml) durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel, wobei als Fließmittel Chloroform-Methanol-Wasser (70:25:5), Essigester-Isopropylacetat-Alkohol-Wasser (40:40:15:5) oder Dimethylsulfoxid-Chloroform-Eisessig (10:60:10), wassergesättigt, dienten (Tab. 4).

Tabelle 4. *Vortrennung der Rohglykoside (Portion von 6 g) an Silicagel*

Fr.	mg	Lignan-Komponenten
1-4	18	Aglykone
5-6	376	Lignan F, Lignan H und Podophyllotoxin-glucosid
7-10	2490	Lignan H, viel Podophyllotoxin-glucosid
11-12	1052	reines Podophyllotoxin-glucosid
13-16	274	Podophyllotoxin-glucosid, wenig Lignan J und polarere Anteile

Die Fraktionen 5-10 (total 28 g) wurden zur weiteren Anreicherung noch zweimal auf die gleiche Weise an wassergesättigtem Silicagel nachchromatographiert und lieferten insgesamt 8,2 g eines Glykosidgemisches, das neben Podophyllotoxin-glucosid und Lignan F ca. 11% Lignan H enthielt. Eine saubere Auftrennung dieses Präparates gelang durch Chromatographie an Kieselgel nach der von DUNCAN [4] empfohlenen Methode: 1 g Substanz, gelöst im unterstehenden Elutionsmittel, gab man auf eine Säule (Durchm. 45 mm) von 400 g Kieselgel (MERCK, Korngrösse 0,05-0,20 mm) und entwickelte mit einem Gemisch von Essigester-Isopropylacetat-Alkohol-Wasser (40:40:15:5). Nach einem Vorlauf von 500 ml wurden Fraktionen à 15 ml mittels eines Fraktionensammlers aufgefangen und laufend dünnschichtchromatographisch geprüft (Tab. 5; Konzentrationskurve siehe Fig. 1).

Die vereinigten Hauptfraktionen (36-57) aus 8 Kieselgelsäulen lieferten total 920 mg (entspr. 1,5% der Rohglykoside) einheitliches Lignan H als amorphes, farbloses Präparat vom Smp. 146-158°; $[\alpha]_D^{20} = -77,0^\circ$ ($c = 0,475$ in Methanol). UV.-Spektrum in Methanol: $\lambda_{max} = 292 m\mu$ ($\log \epsilon = 3,66$); IR.-Spektrum siehe Fig. 2.

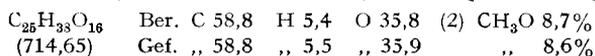


⁹⁾ Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Zur Messung der optischen Drehwerte wurden die Substanzen bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden vorwiegend auf Kieselgelplatten ausgeführt und die Lignan-Komponenten durch Besprühung mit einer 1-proz. Lösung von Cer(IV)-ammoniumnitrat in 50-proz. Schwefelsäure und anschliessendes Erwärmen auf 120° sichtbar gemacht.

Tabelle 5. Isolierung von Lignan H aus 1 g vortrenntem Lignangemisch

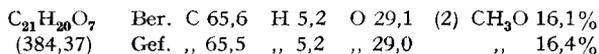
Fr.	mg	Lignan-Komponente
0	28,3	
1–6	6,9	Verunreinigungen
7–18	332,6	Lignan F und Podophyllotoxin-glucosid
19–31	522,1	reines Podophyllotoxin-glucosid
32–35	16,9	Podophyllotoxin-glucosid und wenig Lignan H
36–57	104,5	reines Lignan H
58–80	8,0	Lignan H und polarere Anteile

Tetra-O-acetylderivat II. Eine Lösung von 135 mg Lignan H (I) in 1,5 ml abs. Pyridin wurde mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 15 Std. bei Zimmer-temp. stehengelassen. Dann verdampfte man die Lösungsmittel im Vakuum bei 60° und nahm den Rückstand in Chloroform auf. Die Chloroformlösung wurde rasch mit 2N HCl, gesättigter KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man gewann 153 mg rohes Acetylderivat II, das aus Methanol farblose Nadeln vom Smp. 203–206° lieferte; $[\alpha]_D^{20} = -57,9^\circ$ ($c = 0,545$ in Chloroform). NMR.-Spektrum: Fig. 3.



Hydrolyse von 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- β -D-glucosid (Lignan H). 705 mg Lignan H (I) wurden unter Rühren in 70 ml 2N H₂SO₄ eingetragen. Man erwärmte auf dem Dampfbad, wobei bereits vor der völligen Auflösung des Glykosids die Abscheidung des Aglykons einsetzte. Nach 1-stdg. Erwärmen kühlte man die Suspension auf Zimmertemp. ab und schüttelte erschöpfend mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformphasen, mit wenig Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft, ergaben 425 mg rohes, kristallisiertes Aglykon III. Die wässrige Phase (inkl. Waschwasser) neutralisierte man mit BaCO₃. Nach Entfernung der Bariumsalze wurde das Filtrat eingedampft, wobei 174 mg farbloser Sirup anfielen. Diese Zuckerfraktion kochte man 18 Std. mit 20 ml 1N abs. methanolischer Salzsäure unter Feuchtigkeitsausschluss. Nach Neutralisation mit Ag₂CO₃ und Filtration wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol-Aceton kristallisiert: 81 mg farblose Nadeln vom Smp. 168–170°; $[\alpha]_D^{20} = +166,9^\circ$ ($c = 0,530$ in Methanol). Laut Misch-Smp. und IR.-Spektr. identisch mit α -Methyl-D-glucosid (<1,5).

4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin (III). – a) *Hydrolyse von Lignan H:* Die 425 mg der obigen Aglykonfraktion, zweimal aus Methanol umkristallisiert, lieferten flache Plättchen vom Smp. 244–249°; $[\alpha]_D^{20} = -122,6^\circ$ ($c = 0,555$ in Chloroform), $-183,4^\circ$ ($c = 0,548$ in abs. Pyridin)¹⁰) und $-101,5^\circ$ ($c = 0,0493$ in Methanol). Misch-Smp. mit authentischem 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin (III) ohne Depression. UV.-Spektrum in Methanol: $\lambda_{max} = 288 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,66$).



b) *Durch Ätherspaltung von Desoxypodophyllotoxin (VI):* Eine Lösung von 8 g Desoxypodophyllotoxin in 30 ml Eisessig wurde mit 2 ml 33-proz. HBr in Eisessig versetzt und bei Zimmer-temp. 4 Tage stehengelassen, wobei man täglich 1–2 ml 30-proz. HBr-Eisessiglösung zugab. Dann goss man die gelbe Reaktionslösung auf 400 g Eiswasser und schüttelte zweimal mit je 250 ml Chloroform aus. Die vereinigten, mit Wasser neutral gewaschenen Chloroformphasen lieferten nach dem Eindampfen 7,9 g eines Gemisches, das sich auf Grund des Dünnschichtchromatogramms (Kieselgel, Fließmittel: Chloroform + 3% Methanol) aus Ausgangsmaterial, 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin und stark polaren Anteilen zusammensetzte. Aus 35 ml Benzol kristallisierten sofort 1,66 g 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin (III) aus; mehrmalige Umkristallisation aus Chloroform lieferte 1,44 g Spitzenfraktion vom Smp. 244–251°; $[\alpha]_D^{20} = -120,7^\circ$ ($c =$

¹⁰) J. POLONSKY *et al.* [6] fanden: Smp. 244–248° und $[\alpha]_D^{20} = -128^\circ$ ($c = 0,25$ in Chloroform) und -175° ($c = 0,31$ in Pyridin).

0,414 in Chloroform), die mit dem oben beschriebenen Präparat in allen Eigenschaften übereinstimmte.

4'-Acetyl-4'-demethyl-desoxypodophyllotoxin (IV). 100 mg 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin (aus Lignan H) wurden in 2 ml abs. Pyridin gelöst und nach Versetzen mit 2 ml Essigsäureanhydrid 48 Std. im Dunkeln stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung gewann man 113 mg Rohprodukt, das aus Methanol 83 mg einheitliches IV vom Smp. 245–250° lieferte; $[\alpha]_D^{20} = -106,7^\circ$ ($c = 0,483$ in Chloroform)¹¹⁾ und $-85,2^\circ$ ($c = 0,523$ in Methanol). UV.-Spektrum in Methanol: $\lambda_{max} = 293 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,69$); IR.-Spektrum siehe Fig. 4.

$C_{23}H_{22}O_8$ (426,41) Ber. C 64,8 H 5,2 O 30,0% Gef. C 65,0 H 5,4 O 29,6%

Ein aus partialsynthetischem 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin hergestelltes Acetylderivat schmolz bei 246–250°; $[\alpha]_D^{20} = -106,2^\circ$ ($c = 0,523$ in Chloroform)¹¹⁾. Vergleich der IR.-Spektren: Fig. 4.

SUMMARY

The isolation of lignan H ($C_{27}H_{30}O_{12}$), a new glycoside from the roots and rhizomes of Indian *Podophyllum emodi* WALL. and American *P. peltatum* L., is described. Its structure as 4'-demethyl-desoxypodophyllotoxin- β -D-glucoside (I) has been deduced by the n.m.r. spectrum of its tetraacetate (II) and confirmed by acid hydrolysis to 4'-demethyl-desoxypodophyllotoxin (III) and D-glucose.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 15. Mitt.: J. RENZ, M. KUHN & A. VON WARTBURG, Liebigs Ann. Chem., im Druck (1964).
- [2] M. KUHN & A. VON WARTBURG, Helv. 46, 2127 (1963).
- [3] A. STOLL, A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, J. Amer. chem. Soc. 76, 3103 (1954); A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, Helv. 40, 1331 (1957), und frühere Arbeiten.
- [4] G. R. DUNCAN, J. Chromatography 8, 37 (1962).
- [5] Vgl. E. SCHREIER, Helv. 46, 75 (1963).
- [6] J. POLONSKY, J. MORON & H. POURRAT, Bull. Soc. chim. France, 1962, 1722.
- [7] K. FREUDENBERG & K. WEINGES, Tetrahedron 15, 115 (1961).
- [8] W. KLYNE, Biochem. J. 47, XLI (1950).
- [9] H. STÄHELIN, Medicina experimentalis 7, 92 (1962).

¹¹⁾ J. POLONSKY *et al.* [6] geben den Smp. 247–248° an und $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ ($c = 0,36$ in Chloroform).