

52. Die Cardenolide der Samen von *Mansonia altissima* A. CHEV.

2. Mitteilung¹⁾²⁾

Die Struktur von Mansonin und Strophothevosid

Glykoside und Aglykone, 287. Mitteilung³⁾

von H. Allgeier, Ek. Weiss und T. Reichstein

(11. I. 67)

Mansonin und Strophothevosid sind die Hauptcardenolide der Samen von *Mansonia altissima* A. CHEV. [1]. Hier wird über ihre Struktur berichtet.

Mansonin ist zuerst von FRÈREJACQUE [2] aus der Rinde dieser Pflanze isoliert worden. Er hat ihm die Formel $C_{33}H_{48}O_{11}$ mit einer Acetylgruppe zugesprochen und gezeigt, dass es zwei Methoxygruppen enthält. FRÈREJACQUE hat auch ein Acetylderivat sowie ein Oxim und ein «Desacetylisomansonin» bereitet, alle drei in Kristallen, und die Vermutung ausgesprochen, dass Mansonin ein Glykosid des Strophanthidins **5** mit einer acetylierten Di-O-methylhexose darstellt. Dies hat sich teilweise als richtig erwiesen.

Wie hier gezeigt wird, besitzt Mansonin die Formel **1**. Sie entspricht der kürzlich [1] ermittelten Bruttoformel $C_{31}H_{46}O_{10}$. Diese Formel wird durch ein Anionen-Massenspektrum (vgl. Fig. 1) gut bestätigt, wobei das Molekelion bei m/e 578 deutlich und die Spitze bei m/e 403 (Genin-1) sehr stark sichtbar sind. Die früher erwähnten IR.-, UV.-Spektren [1] und das NMR.-Spektrum stehen damit gut in Einklang. Die Aldehydgruppe ist im IR.- sowie im NMR.-Spektrum⁴⁾ (Singlett, 1H bei $\delta = 10,01$ ppm in $CDCl_3$) erkennbar. Die 18- CH_3 -Gruppe (Singlett, 3H, bei $\delta = 0,87$ ppm) hat die gleiche Lage wie bei 3-O-Acetylstrophanthidin. Aus dem NMR.-Spektrum ist auch ersichtlich, dass Mansonin keine Acetylgruppe enthält.

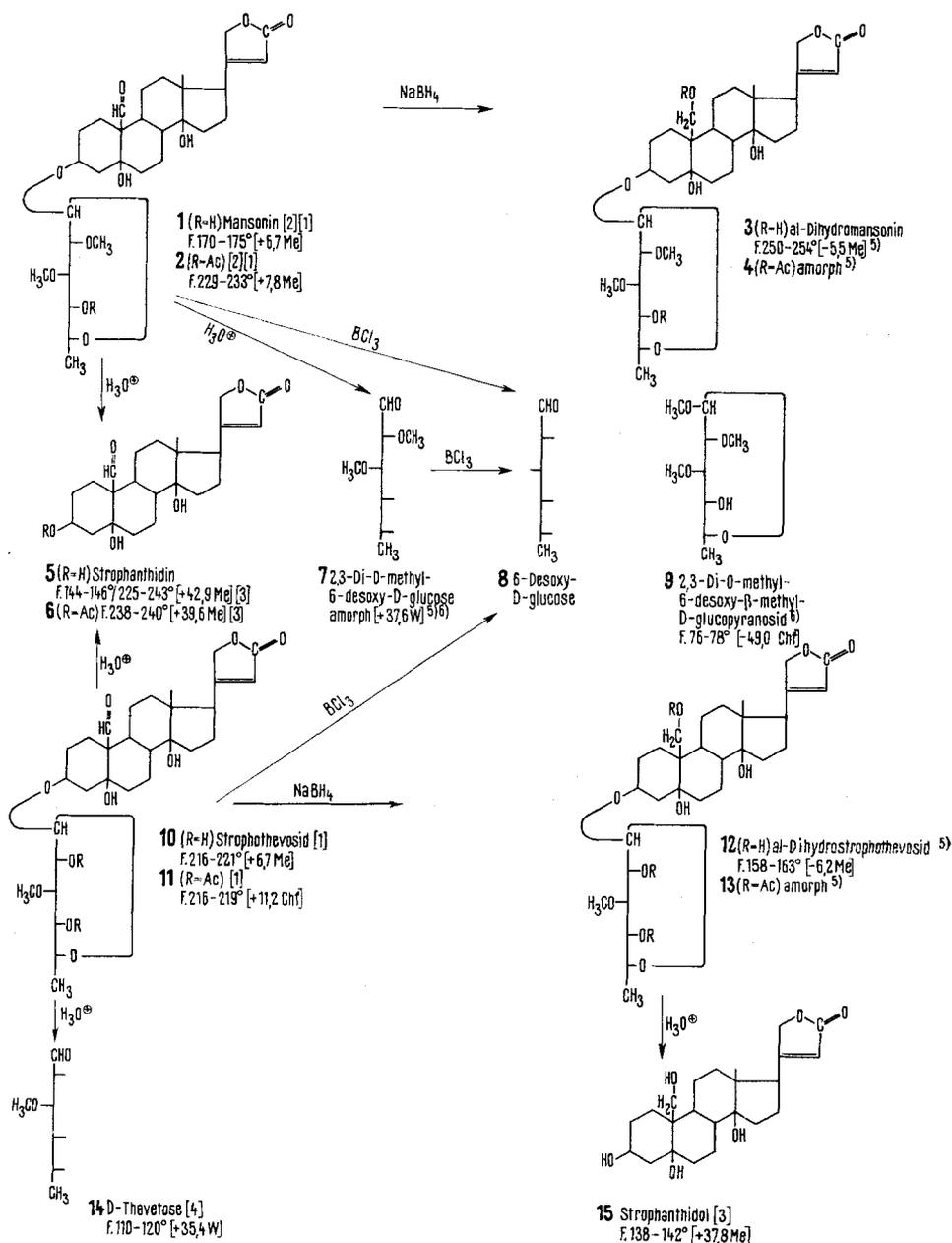
Das schon von FRÈREJACQUE [2] beschriebene O-Acetylmansonin war nach unserem Befund erwartungsgemäss ein Mono-O-acetylderivat **2** $C_{33}H_{48}O_{11}$. Reduktion des Mansonins mit $NaBH_4$ lieferte das gut krist. al-Dihydromansonin **3**, das nach UV.- und IR.-Spektrum (Fig. 2) keine Aldehydgruppe mehr enthielt. Sein Acetylderivat **4** blieb amorph. Die Hydrolyse mit HCl in Aceton nach MANNICH & SIEWERT [6] verlief wegen der zwei Methoxygruppen im Zuckerteil erwartungsgemäss [7b] äusserst schlecht. Um Autoxydationen zu vermeiden [8], wurde sie in zugeschmolzener Ampulle unter CO_2 durchgeführt. So konnte nach 73 Tagen das gebildete Strophanthidin im Papierchromatogramm (Pchr) und Dünnschichtchromatogramm (Dchr) nachgewiesen und hierauf in kleiner Menge in reinen Kristallen isoliert und mit au-

¹⁾ Erste Mitt. vgl. vorstehende Arbeit [1].

²⁾ Auszug aus Diss. H. ALLGEIER, Basel 1966.

³⁾ 286. Mitt. vgl. vorstehende Arbeit [1].

⁴⁾ Aufgenommen von Herrn K. AEGERTER, Spektrollabor unseres Instituts, mit einem VARIAN-Spektrograph, Modell A-60, bei 60 MHz und 40°. Als interne Bezugssubstanz diente Tetramethylsilan, das zugleich Nullpunkt der ppm-Skala ist. Signale bei kleinerer Feldstärke werden positiv gezählt.



Ac = CH₃CO–. Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung in den vermerkten Lösungsmitteln⁷⁾ an.

⁵⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

⁶⁾ Synthese vgl. [5].

⁷⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum exper. Teil.

thentischem Material identifiziert werden. Der zugrunde liegende zweifach methylierte Zucker **7** konnte nach energischer Hydrolyse mit HCl in wässriger Essigsäure nach KILIANI [9] ohne Mühe erhalten werden, kristallisierte aber nicht. Nach Ent-O-methylierung mit BCl_3 [10] wurde ein stärker polarer Zucker erhalten, der nach Dchr, Pchr und Papierelektrophorese [11] mit 6-Desoxy-D-glucose **8** identisch war⁸⁾. Teilsynthetisch [5] bereitete 2,3-Di-O-methyl-6-desoxy-D-glucose **7** war nach gleichen Kriterien sowie nach Drehung identisch mit dem aus Mansonin bereiteten Präparat. Die molekulare Drehung des Mansonins passt gut zur angegebenen Formel **1** (vgl. Tab. 1), wonach eine β -D-glykosidische Bindung vorliegt, entsprechend der Regel von KLYNE [12]. Auch die Lage der Signale der zwei Methoxylgruppen im NMR.-Spektrum (2 Singlette, je 3H, bei $\delta = 3,59$ und $3,66$ ppm) sowie der 6'-ständigen CH_3 -Gruppe (Dublett, 3 H, bei $1,29$ ppm, $J = 5$ cps) steht damit in bestem Einklang, denn die entsprechenden Signale des 2,3-Di-O-methyl-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosids **9**⁶⁾ liegen an genau gleichen Stellen.

Strophothevosid besitzt die Formel **10**. Die analytischen Daten sowie die Spektren [1] stehen damit gut in Einklang. Im NMR.-Spektrum⁴⁾ (in CDCl_3) war nur eine Methoxylgruppe (Singlett bei $\delta = 3,66$ ppm, 3H) sichtbar. Daneben war bei $\delta = 9,98$ ppm ein Aldehydproton als Singlett und bei $\delta = 0,87$ ppm eine CH_3 -Gruppe ebenfalls als Singlett erkennbar. Auch dieser Stoff lieferte bei der Reduktion mit NaBH_4 das gut krist. al-Dihydro-strophothevosid **12** (IR.-Spektrum vgl. Fig. 3), dessen Acetylderivat bisher nicht kristallisierte. Die Spaltung von **10** nach MANNICH & SIEWERT [6] wurde nur im Mikromaßstab durchgeführt, wobei sich im Pchr wieder Strophanthidin **5** nachweisen liess. Hingegen haben wir das al-Dihydroderivat auch präparativ hydrolysiert und Strophanthidol **15** in Kristallen isoliert und eindeutig identifiziert. Energische Hydrolyse von Strophothevosid **10** nach KILIANI [9] gab D-Thevetose **14**, die in Kristallen isoliert wurde, während nach Behandlung von **10** mit BCl_3 wieder 6-Desoxyglucose **8** nachgewiesen werden konnte. Die Verknüpfung zwischen Zucker und Aglykon ergibt sich wieder aus der molekularen Drehung gemäss der Regel von KLYNE [12] (vgl. Tab. 1).

Tab. 1. Vergleich der molekularen Drehungen $[\Phi]_D$ in Methanol

| Strophanthidin 5 | 2,3-Di-O-methyl-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosid 9 ⁶⁾ | β -Methyl-D-thevetopyranosid [13] | Mansonin | | Strophothevosid | |
|-------------------------|---|---|----------|------|-----------------|------|
| | | | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. |
| +172° | -101° | -81° | +71° | +40° | +91° | +38° |

Biologische Prüfung. Herr Prof. CHEN⁹⁾ hatte die Freundlichkeit, die biologische Wirksamkeit von Strophothevosid **10** sowie der zwei al-Dihydroderivate **3** und **12** an der Katze zu prüfen. Die Resultate sind aus Tab. 2 ersichtlich, wo auch der Wert für das schon früher [14] von ihm geprüfte Mansonin **1** eingesetzt ist. Es handelt sich in

⁸⁾ Die Ent-O-methylierung wird am bequemsten direkt mit dem Glykosid **1** ausgeführt (vgl. exper. Teil). Als einziger Zucker entstand 6-Desoxy-glucose in sehr guter Ausbeute.

⁹⁾ Herrn Prof. Dr. K. K. CHEN, Dep. of Pharmacology, Indiana University, Medical Center, Indianapolis, Indiana (USA), sei auch hier bestens für die Überlassung der Resultate gedankt.

Tab. 2. Toxizitäten (Katze) bei intravenöser Infusion⁹⁾

| Stoff | Zahl der verwendeten Tiere | Geometrisches Mittel der letalen Dosis in mg/kg |
|--------------------------------------|----------------------------|---|
| Mansonin 1 | 10 | 0,1497 ± 0,0059 [14] |
| al-Dihydro-mansonin 3 | 10 | 0,1405 ± 0,0096 |
| Strophothevosid 10 | 10 | 0,1035 ± 0,0037 |
| al-Dihydro-strophothevosid 12 | 10 | 0,1030 ± 0,0065 |

allen Fällen um relativ stark wirksame Glykoside, wobei die Toxizität durch die zweite Methylgruppe (bei **1** und **3**) merklich herabgesetzt ist, während zwischen den Aldehyden und den zugehörigen Carbinolen (**1** und **3** bzw. **10** und **12**) kein merklicher Unterschied besteht.

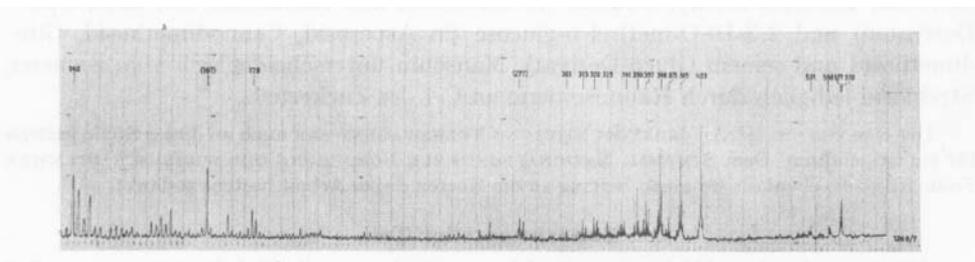


Fig. 1. Anionen-Massenspektrum von Mansonin **1** nach v. ARDENNE.

Ausführung nach früheren Angaben [15]¹⁰⁾. Versuchswise Zuordnung: 578 = M; 577 = M-1, 403 = Strophanthidin-1; 385 = 403-18; 375 = 403-28 (CO, C₂H₄?); 368 = 385-17; 357 = 375-18; 350 = 368-18.

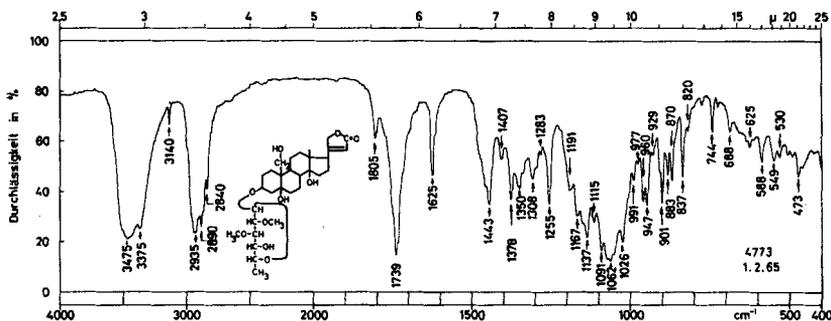


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von al-Dihydro-mansonin **3**.

1,95 mg fest in ca. 300 mg KBr¹¹⁾.

¹⁰⁾ Wir danken den Herren Prof. M. v. ARDENNE und Dr. R. TÜMLER auch hier bestens für die Ausführung dieses Spektrums.

¹¹⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. U. HEIDRICH auf einem PERKIN-ELMER-Zweistrahlgitter-Spektrophotometer, Modell 125.

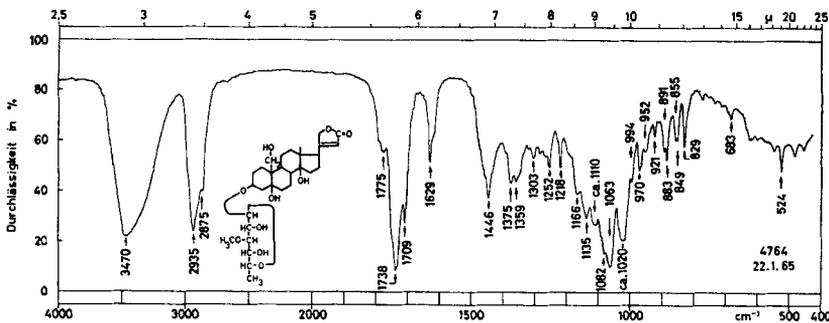


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von *al*-Dihydro-strophotheosid **12**.
1,25 mg fest in ca. 300 mg KBr¹¹⁾.

Schlussfolgerungen. In cardenolidführenden Pflanzen wurden bisher nur in *Strebilus asper* LOUR. (asiatische Moraceae) zweifach O-methylierte Zucker gefunden [7] [16], und zwar 2,3-Di-O-methyl-D-fucose (in Streblosid und Kamalosid und ihren Gluco-Derivaten) und 2,3-Di-O-methyl-D-glucose (in Asperosid, Cannodimethosid, Gito-dimethosid und seinem Gluco-Derivat). Mansonin unterscheidet sich vom isomeren Streblosid lediglich durch Raumisomerie an C-4 des Zuckerteils.

Der eine von uns (H. A.) dankt der STIFTUNG VOLKSWAGENWERK auch an dieser Stelle bestens für ein Stipendium. Dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG sei ebenfalls für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben. Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum exper. Teil der vorhergehenden Mitteilung [1].

al-Dihydro-mansonin **3** (= *Präp.* HAL 5). 300 mg Mansonin **1** vom Smp. 169–172° wurden in 12 ml 80-proz. Alk gelöst, mit der Lösung von 300 mg NaBH₄ in 12 ml 80-proz. Alk versetzt und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde mit 2N H₂SO₄ auf pH 7 eingestellt und noch 2,5 Std. belassen. Anschließend säuerte man mit 2N H₂SO₄ bis zur schwach kongosauren Reaktion an und extrahierte mit 40 ml Chf und 3mal 50 ml Chf-Alk-(2:1). Die Chf-Alk-Phasen wurden mit 2N Sodalösung und W gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (293 mg) gab aus Me-Ae 226 mg farblose plättchenförmige Kristalle vom Smp. 250–254° (Zers.), $[\alpha]_D^{24} = -5,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2$ in Me). Zur Analyse trocknete man 5 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P₂O₅. IR.-Spektrum vgl. Fig. 2; UV.-Spektrum¹²⁾: $\lambda_{max}^{Alk} = 217$ nm, $\log \epsilon = 4,20$. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ [17]¹³⁾: 2'' blassorange, 1' rotbraun, 5' rotbraun, 10' dunkelrot, 30' dunkelrot, 1 Std. rotviolett, 3 Std. violett, 24 Std. braun.

C₃₁H₄₈O₁₀ (580,70) Ber. C 64,11 H 8,33% Gef. C 64,01 H 8,53%

Di-O-acetyl-*al*-dihydro-mansonin **4**. 50 mg *al*-Dihydro-mansonin **3** vom Smp. 250–254° wurden in 0,8 ml abs. Py und 0,6 ml Ac₂O 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 58 mg farblosen Schaum, der nicht kristallisierte. Er zeigte im Dchr (System Eg-iPr-(80:20)) nur einen scharf begrenzten Fleck.

Präparative Hydrolyse von Mansonin 1 nach MANNICH & SIEWERT [6]. 150 mg Mansonin **1** vom Smp. 169–173° wurden in 15 ml einer Mischung von 99 ml An und 1 ml konz. HCl gelöst und unter CO₂ eingeschmolzen 73 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde mit 10 ml W versetzt und das An im Vakuum abdestilliert. Zur wässrigen Lösung gab man 10 ml Me und kochte 15 Min. unter

¹²⁾ Aufgenommen von den Herren K. AEGERTER und Dr. U. HEIDRICH auf einem BECKMAN-Spektralphotometer, Modell DK2.

¹³⁾ Ca. 0,5 mg auf weisser Porzellan-Tüpfelplatte mit 1 Tropfen Säure rasch verrieben und bedeckt stehengelassen.

Rückfluss. Das Me wurde im Vakuum entfernt, die wässrige Lösung noch 1 Std. auf 60° erwärmt und anschliessend 5mal mit je 40 ml Chf ausgeschüttelt. Die mit W, 2N Sodalösung und W gewaschen und über Na₂SO₄ getrockneten Chf-Auszüge ergaben nach dem Eindampfen 153 mg rohes Geniegemisch, das an 4,5 g Al₂O₃ (Akt. II) chromatographiert wurde. Die mit Be-Chf-(8:2) bis Be-Chf-(1:1) eluierten Anteile (30 mg) gaben aus Me 11 mg papierchromatographisch einheitliche Kristalle (evtl. Anhydromansonin; nicht untersucht) vom Smp. 234–238°, $\lambda_{max}^{Alk} = 211$ nm, $\log \epsilon = 4,28$; $\lambda_{max}^{Alk} = 300$ nm, $\log \epsilon = 1,59^{14)12)}$. Die mit Be-Chf-(3:7) bis Be-Chf-(2:8) eluierten Anteile (57 mg) gaben aus Me-Ae 39 mg kristallines Mansonin vom Smp. 166–168°. Mit Chf-Me-(99:1) liessen sich 5 mg eluieren, die aus An-Ae 3 mg Kristalle vom Smp. 138–144° lieferten. Diese waren nach Misch-Smp., Dchr, Pchr und IR.-Spektrum mit authentischem Strophanthidin identisch. Nach Acetylierung von 0,5 mg Kristallen mit 0,08 ml Py und 0,02 ml Ac₂O wurde nach direktem Auftropfen des Reaktionsgemisches im Pchr (System Be-Chf-(1:4)/Fmd, 2 $\frac{1}{4}$ Std.) ein Fleck mit der Wanderungsgeschwindigkeit von authentischem 3-O-Acetyl-strophanthidin erhalten.

Präparative Hydrolyse von Mansonin 1 nach KILIANI [9]. 150 mg Mansonin **1** vom Smp. 169–173° wurden in 6 ml KILIANI-Mischung¹⁵⁾ 1 Std. auf 100° erhitzt. Dann wurde mit 5 ml W versetzt und 8mal mit je 5 ml Chf ausgeschüttelt. Die Chf-Auszüge wurden zweimal mit je 5 ml W gewaschen und dann verworfen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit frisch hergestelltem Ag₂CO₃ von Cl⁻-Ionen befreit. Zur Entfernung der Ag⁺-Ionen behandelte man bei 0° mit H₂S, nutschte den Niederschlag durch eine gewaschene Kieselgurschicht ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in An-Me-(1:1) aufgenommen, nochmals filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Destillation bei 120° Badtemperatur und 0,005 Torr lieferte 13,5 mg farblosen Zuckersirup, der nicht kristallisierte. $[\alpha]_D^{26} = +40,4 \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$ in W). Nach 20 Std. war keine Mutarotation beobachtbar. Der Zucker war im Dchr und Pchr einheitlich¹⁶⁾ und zeigte jeweils die gleiche Laufstrecke wie der synthetische Zucker **7** [5]. Im Elektropherogramm¹⁸⁾ lief er ebenfalls mit der gleichen Geschwindigkeit gegen die Kathode wie der synthetische Zucker **7**.

Ent-O-methylierung des Zuckers aus Mansonin 1 mit BCl₃ [10]. 5 mg Zucker **7** aus der KILIANI-Hydrolyse von Mansonin **1** (siehe oben) wurden unter H₂O-Ausschluss mit 1 ml CH₂Cl₂ und dann bei –80° mit 1 ml BCl₃ versetzt. Das Reaktionsgemisch liess man 30 Min. bei –80° und 16 Std. bei –15° stehen. Dann wurde im Vakuum bei 25° abgedampft, mit 1 ml Me versetzt und nochmals eingedampft. Dies wurde noch zweimal wiederholt. Der Rückstand zeigte im Dchr, Pchr und Elektropherogramm [11] die gleiche Laufstrecke wie 6-Desoxy-D-glucose.

al-Dihydro-strophothevosid 12 (Präp. HAL 6). 250 mg Strophothevosid **10** vom Smp. 215–220° wurden wie oben bei al-Dihydromansonin **3** beschrieben behandelt. Das neutrale Rohprodukt (240 mg) gab aus An-Ae 80 mg farblose Nadeln vom Smp. 158–163° und 137 mg vom Smp. 157–162°, die im Pchr einheitlich waren. $[\alpha]_D^{24} = -6,2 \pm 2^\circ$ ($c = 1,1$ in Me). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P₂O₅ getrocknet. Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ gleich wie bei al-Dihydromansonin.

C₃₀H₄₆O₁₀ (566,70) Ber. C 63,58 H 8,18% Gef. C 63,34 H 8,23%

Tri-O-acetyl-al-dihydro-strophothevosid 13. 50 mg al-Dihydro-strophothevosid **12** vom Smp. 150–157° wurden in 0,8 ml abs. Py und 0,6 ml Ac₂O 2 Tage bei 21° stengelassen. Es wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Acetat (60 mg gelblicher Schaum) kristallisierte nicht und zeigte im Dchr (System Chf-Me-(95:5)) neben einem Hauptfleck noch einen zweiten, wesentlich schwächeren, polarereren Fleck. Beim Versuch, das Gemisch an Al₂O₃ zu trennen, trat Zersetzung ein.

Präparative Hydrolyse nach MANNICH & SIEWERT [6] von al-Dihydro-strophothevosid **12**. 110 mg al-Dihydro-strophothevosid **12** vom Smp. 150–157° wurden in 11 ml einer Mischung von 99 ml An und 1 ml konz. HCl gelöst und eingeschmolzen 63 Tage bei 20° stengelassen. Die Aufarbeitung (wie bei der MANNICH-Spaltung von Mansonin **1** beschrieben) ergab 87 mg rohes Geniege-

¹⁴⁾ Berechnet auf Anhydro-mansonin = 560,69.

¹⁵⁾ Gemisch von konz. HCl-AcOH-W-(1:3,5:5,5) [9].

¹⁶⁾ Dchr: System Eg-iPr-Me-(70:15:15); Pchr: To-Bu-(1:2)/W (33%), Front (ca. 6 Std.); Papier-elektrophorese: In Boratpuffer (pH = 10,4) nach CONSDEN [18] auf WHATMAN-Papier Nr. 3, 4,25 Std., 1500 V, ca. 50 mA [11].

misch, das an 2,6 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wurde. Die mit Chf-Me-(98:2) und Chf-Me-(95:5) eluierten Fr. (15,5 mg) lieferten aus Me-Ae 8 mg Kristalle vom Smp. 134–140° und 3 mg vom Smp. 129–135°. $[\alpha]_D^{25} = +39,5 \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$ in Me). Nach Smp., Misch-Smp., Drehung, Dchr, Pchr und IR.-Spektrum identisch mit authentischem Strophanthidol.

Präparative Hydrolyse nach KILIANI [9] von *Strophothevosid 10*. 150 mg *Strophothevosid 10* vom Smp. 215–220° wurden in 6 ml KILIANI-Mischung¹⁵) 1 Std. auf 100° erhitzt. Es wurde wie oben bei der KILIANI-Hydrolyse von *Mansonin 1* aufgearbeitet, jedoch ohne Destillation des Zuckers. Das Rohprodukt (41 mg) gab aus An-Ae 3,5 mg farblose Drusen vom Smp. 113–117° und 10 mg vom Smp. 110–114°. $[\alpha]_D^{25} = +45,3 \pm 2^\circ$ (nach ca. 10 Min.) $\rightarrow [\alpha]_D^{25} = +31,7 \pm 2^\circ$ ($c = 1,0$ in W), nach 19 Std. Nach Smp., Misch-Smp., Drehung, Pchr, Dchr und Papierelektrophorese¹⁶) war der Zucker mit D-Thevetose **14** identisch.

Glykosidspaltung und gleichzeitige Ent-O-methylierung des Zuckers mit BCl_3 . 2–5 mg Glykosid werden in 1–2 ml (je nach Löslichkeit) CH_2Cl_2 gelöst, unter Wasserausschluss auf -80° gekühlt und mit 0,5 ml ebenfalls auf -80° gekühltem BCl_3 versetzt. Man hält 30 Min. bei dieser Temperatur, dann 16 Std. bei -15° . Im Vakuum werden das BCl_3 und das CH_2Cl_2 abgedampft und der Rückstand 3mal nach Zugabe von je 1 ml Me zur Trockne eingeeengt. Eine Probe des Rückstandes kann direkt auf die Dünnschichtplatte, das imprägnierte Papier oder das Elektropherogramm aufgetragen werden.

Nach dieser Methode wurden Versuche mit folgenden Glykosiden durchgeführt, wobei sich die in Klammern angegebenen Zucker in guter Ausbeute eindeutig nachweisen liessen: *Mansonin* (6-Desoxyglucose); *Strophothevosid* (6-Desoxyglucose); *Streblosid* (Fucose).

Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

SUMMARY

Mansonin is the 2,3-di-O-methyl-6-deoxy- β -D-glucopyranoside of strophanthidin, and strophothevoside the corresponding 3-O-methyl-6-deoxy- β -D-glucopyranoside.

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ALLGEIER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **50**, 431 (1967).
- [2] M. FRÈREJACQUE, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **233**, 1220 (1951).
- [3] A. AEBI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 1277 (1951) und frühere Lit. daselbst.
- [4] E. VISCHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **27**, 1332 (1944).
- [5] H. ALLGEIER & T. REICHSTEIN, *Helv.* (in Vorbereitung).
- [6] C. MANNICH & G. SIEWERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 737 (1942).
- [7] a) M. P. KHARE, S. S. BHATNAGAR, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 1515 (1962);
b) M. P. KHARE, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 1534 (1962).
- [8] J. BINKERT, E. ANGLIKER & A. v. WARTBURG, *Helv.* **45**, 2122 (1962); A. v. WARTBURG, J. BINKERT & E. ANGLIKER, *Helv.* **45**, 2139 (1962).
- [9] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930).
- [10] T. G. BONNER, E. J. BOURNE & S. MC NALLY, *J. chem. Soc.* **1960**, 2929.
- [11] H. KAUFMANN, P. MÜHLRADT & T. REICHSTEIN, *Helv.* (in Vorbereitung).
- [12] W. KLYNE, *Biochem. J.* **47**, xli (1950).
- [13] K. REYLE & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 195 (1952).
- [14] K. K. CHEN & F. G. HENDERSON, *J. Pharmacol. exper. Therap.* **171**, 365 (1954).
- [15] M. v. ARDENNE, Tabellen zur Angew. Physik, Bd. 1, S. 606, 611, 725, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1962; M. v. ARDENNE, K. STEINFELDER, R. TÜMLER & K. SCHREIBER, *Experientia* **19**, 178 (1963) und weitere Lit. daselbst.
- [16] A. R. MANZETTI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **47**, 2303, 2320 (1964).
- [17] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 883 (1948).
- [18] R. CONSDEN & W. M. STANIER, *Nature* **169**, 783 (1952).