

- [6] W. O. KERMAK, J. chem. Soc. 125, 2285 (1924).
 [7] H. SINGER & W. SHIVE, J. Amer. chem. Soc. 77, 5700 (1955).
 [8] O. G. BACKEBERG & B. STASKUN, J. chem. Soc. 1962, 3961.
 [9] SANDOZ AG., Schweiz. Pat. 421 106; Brit. Pat. 1 063 225.
 [10] G. K. HUGHES *et al.*, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 71, 475 (1938).
 [11] SANDOZ AG., Schweiz. Pat. 397 682; Franz. Pat. 1 344 579.
 [12] R. MAJIMA & M. KOTAKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 2037 (1925); D. E. AMES *et al.*, J. chem. Soc. 1956, 1984; R. V. HEINZELMAN & J. SZMUSZKOVICZ in «Fortschritte der Arzneimittelforschung» 6, 75 (1963), insbesondere S. 84; ICI, Brit. Pat. 1 028 812.
 [13] ICI, Belg. Pat. 633 973.
 [14] A. P. TERENT'EW, M. N. PREOBRAZHENSKAYA & G. M. SOROKINA, Ž. obšč. Chim. USSR 29, 2875 (engl. Ausgabe 2835) (1959).
 [15] R. M. ACHESON & J. M. VERNON, J. chem. Soc. 1962, 1148.
 [16] F. G. MANN & J. W. G. PORTER, J. chem. Soc. 1947, 910.
 [17] A. REISSERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 1030 (1897).
 [18] R. T. COUTTS & D. G. WIBBERLEY, J. chem. Soc. 1963, 4610.
 [19] I. BAXTER & G. A. SWAN, J. chem. Soc. 1967, 2446.

186. Photoreaktionen von 5-Phenyl-pyrazolinen

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von **H. J. Rosenkranz** und **H. Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(10. VIII. 68)

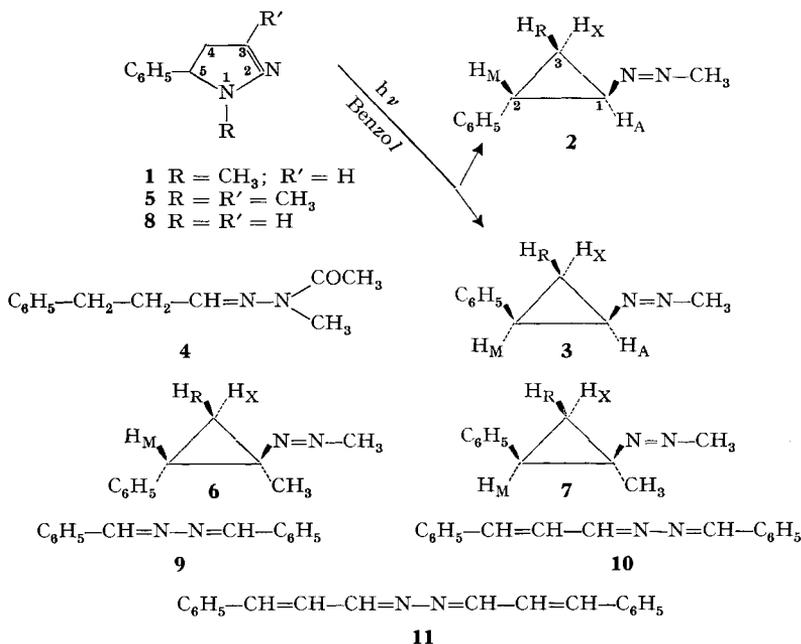
Summary. On irradiation in benzene 1-methyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazoline (**1**) is partly converted into *trans*- and *cis*-1-methylazo-2-phenyl-cyclopropanes (**2** and **3**) in the ratio of 23:77. Both **2** and **3** on thermal treatment are reconverted to **1**. A concurrent thermal equilibration of **2** and **3** is also observed. 1,3-Dimethyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazoline (**5**) on irradiation in benzene yields the corresponding *trans*- and *cis*-1-methylazo-1-methyl-2-phenyl-cyclopropanes (**6** and **7**). In contrast similar treatment of 5-phenyl- Δ^2 -pyrazoline gives benz- and cinnamaldazine (**9** and **11**) along with the corresponding mixed aldazine (**10**).

Bestrahlung von 1-Methyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazolin (**1**) [2] in $1,25 \cdot 10^{-2}$ M benzolischer Lösung mit einem Quecksilber-Hochdruckstrahler in Quarzküvetten unter Argon lieferte neben unverändertem Ausgangsmaterial in 35-proz. Ausbeute (bezogen auf verbrauchtes **1**) ein Gemisch der beiden Cyclopropanderivate **2** und **3** im Verhältnis von 23:77. Die beiden Stoffe liessen sich durch Chromatographie und Hochvakuumdestillation in reiner Form gewinnen. Die Verbindung **2**, *trans*-1-Methylazo-2-phenylcyclopropan $C_{10}H_{12}N_2$, ein schwach gelbliches Öl, zeigte folgende, die Struktur festlegende Daten: Massenspektrum: $M^+ = m/e$ 160. (Das Spektrum ist identisch mit demjenigen von **1**). Molgewicht (osmometrisch in Benzol): Gef. 166. UV.-Spektrum (Hexan): λ_{max} 338 nm (ϵ ca. 50)²⁾, Schulter 274 nm ($\epsilon = 550$), Endabsorption 220 nm ($\epsilon = 10000$). IR.-Spektrum (CCl_4): 1608, 1502 cm^{-1} (Aromat), 1031 cm^{-1} (Cyclopropan). 100 MHz-NMR.-Spektrum (CCl_4): 6,8–7,3 ppm (Multipllett; 5 arom. H), 1,3–3,7 ppm ($AMRX$ -

¹⁾ 11. Mitteilung über Photoreaktionen von Heterocyclen; 10. Mitteilung: [1]. – Die ausführliche Arbeit soll später in dieser Zeitschrift erscheinen.

²⁾ Azomethan in H_2O zeigt λ_{max} 342,5 nm ($\epsilon = 16$) ($n \rightarrow \pi^*$ -Bande) [3].

System mit N-Methyl-Singulett bei 3,65 ppm; $\delta_A = 3,63$ ppm; $\delta_M = 3,75$ ppm; $\delta_R = 1,85$ ppm; $\delta_X = 1,44$ ppm; $J_{AM} \approx 3$ Hz, $J_{AR} \approx 4$ Hz, $J_{AX} \approx 7,4$ Hz, $J_{MR} \approx 9,4$ Hz, $J_{MX} \approx 6,7$ Hz, $J_{RX} \approx 5$ Hz). Das bei 3,6 ppm liegende Multiplett entspricht 4 Protonen, die drei anderen Multiplette entsprechen je einem Proton. Das Proton *A* besitzt praktisch dieselbe chemische Verschiebung wie die Protonen der $-N=N-CH_3$ -Gruppierung; wir ordnen ihm die Stellung 1 zu. Das benzyliche Proton an C(2) ist dann das Proton *M*. Auf Grund der Kupplungskonstanten (vgl. [4]) ist das *R*-Proton das zur Methylazo-Gruppe *cis*-ständige Proton an C(3); das *trans*-ständige Proton an C(3) repräsentiert *X*. Die Grösse von J_{AM} von ≈ 3 Hz spricht für eine *trans*-Anordnung. Die Analyse des Protonenresonanzspektrums von **2** wird durch das Spektrum der isomeren Verbindung **3** bestätigt.



Dieser Stoff, das *cis*-1-Methylazo-2-phenyl-cyclopropan, ebenfalls ein schwach gelbliches Öl der Summenformel C₁₀H₁₂N₂, zeigt folgende Daten: MS.-Spektrum identisch mit dem Spektrum von **1**. Molekulargewicht (osmometrisch): Gef. 158. UV.-Spektrum (Hexan): λ_{max} 342 nm (ϵ ca. 30), Schulter ca. 272 nm ($\epsilon = 600$), Endabsorption 220 nm ($\epsilon = 8300$). IR.-Spektrum (CCl₄): 1605, 1499, 1027 cm⁻¹. 100 MHz-NMR.-Spektrum (CCl₄): 6,95–7,45 ppm (Multiplett; 5 arom. H), 1,4–3,7 ppm (*AMRX*-System mit N-Methyl-Singulett bei 3,50 ppm; insgesamt 7 Protonen; $\delta_A = 3,59$ ppm, $\delta_M = 2,51$ ppm, $\delta_R = 1,93$ ppm, $\delta_X = 1,54$ ppm; $J_{AM} \approx 7,4$ Hz, $J_{AR} \approx 4,2$ Hz, $J_{AX} \approx 7,3$ Hz, $J_{MR} \approx 7,4$ Hz, $J_{MX} \approx 9$ Hz, $J_{RX} \approx 5,4$ Hz).

Die Grösse der J_{AM} -Kopplung (7,4 Hz) zeigt, dass die Protonen *A* und *M* *cis*-ständig zueinander angeordnet sind [4].

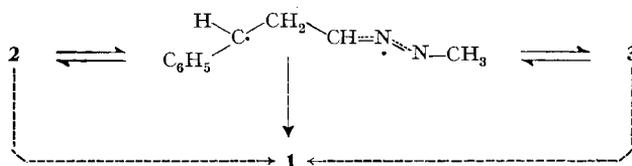
Sowohl **2** wie **3** nahmen bei der katalytischen Hydrierung (Pd/C in Äthanol) ein Mol-Äqu. Wasserstoff auf. Acetylierung der Hydrierungsprodukte führte zu N-

Acetyl-dihydrozimtaldehyd-methylhydrazon (**4**) vom Smp. 51°; das Vergleichspräparat hat man durch Einwirkung von N-Methylhydrazin auf Dihydrozimtaldehyd, gefolgt von Acetylierung, bereitet.

Bestrahlung der beiden reinen Isomeren **2** und **3** in Benzol führte zum selben Gleichgewichtsgemisch aus 23% **2** und 77% **3**. Das Pyrazolin **1** trat nicht auf.

Erhitzen von **2** bzw. **3** in 10-proz. benzolischer Lösung auf Temperaturen von 130–152° bewirkte neben einer Umwandlung in das andere Isomere die Rückbildung des Pyrazolins **1**. Das aus dem *trans*-Isomeren **2** nach 14,6 stdg. Erhitzen auf 142° erhaltene Reaktionsgemisch bestand aus 50% Pyrazolin **1**, 48,5% Ausgangsmaterial **2** und ca. 2% des *cis*-Isomeren **3**. Bei derselben Temperatur lieferte das *cis*-Isomere **3** nach 8,5 stdg. Erhitzen 50% Pyrazolin **1**, 18% Ausgangsmaterial und 32% des *trans*-Isomeren **2**. 1-Methyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazolin (**1**) ist thermisch stabil.

Obwohl die genaue kinetische Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist, lässt sich für das thermische Verhalten von **2** und **3** das nachstehende Reaktionsschema postulieren:



Ein Gemisch der *trans,cis*-Cyclopropanderivate **6** bzw. **7** entstand auch bei der Bestrahlung der benzolischen Lösung von 1,3-Dimethyl-5-phenyl- Δ^2 -pyrazolin (**5**) [2] in 26% Ausbeute. Das Gemisch von **6** und **7** liess sich nicht auftrennen. Es zeigte im UV.-Spektrum (Hexan) das Maximum der Azo-Gruppe bei 350 nm (ϵ ca. 40) und IR.-Banden (CCl_4) bei 1605, 1499 und 1026 cm^{-1} . Die beiden Isomeren unterscheiden sich im 100-MHz-NMR.-Spektrum. Dem zur Hauptsache (67%; NMR.-Analyse) entstandenen Isomeren mit dem N-Methyl-Singulett bei 3,42 (δ dieses Signales im Spektrum von **3** = 3,50 ppm) und dem C-Methyl-Singulett bei 1,37 ppm teilen wir die *cis*-Struktur **7**, und dem anderen Isomeren mit den betreffenden Signalen bei 3,62 ppm (vgl. δ N- CH_3 von **2** = 3,65 ppm) bzw. 1,09 ppm teilen wir die *trans*-Struktur zu. Die geringere chemische Verschiebung der C-Methyl-Absorption in letzterer ist durch die abschirmende Wirkung des *cis*-ständigen Phenylkerns bedingt. Das NMR.-Spektrum des Gemisches lässt sich wie folgt beschreiben: 6,8–7,0 ppm (5 arom. H), 3,62 ppm (Singulett; $\frac{1}{3}$ N- CH_3), 3,42 ppm (Singulett; $\frac{2}{3}$ N- CH_3), 2,89 ppm (Quartett des H_M in **6**; $J_{MR} \approx 9,5$ Hz, $J_{MX} \approx 7,5$ Hz; $\frac{1}{3}$ H), 2,41 ppm (unvollständig aufgelöstes, triplettähnliches Quartett des H_M von **7**; $J_{MR} \approx 7$ Hz, $J_{MX} \approx 8$ Hz; $\frac{2}{3}$ H), 2,19 ppm (Quartett des H_R von **7**; $J_{MR} \approx 7$ Hz, $J_{RX} \approx 5$ Hz; $\frac{2}{3}$ H), 1,81 ppm (Quartett des H_R von **6**; $J_{MR} \approx 9,5$ Hz, $J_{RX} \approx 5$ Hz; $\frac{1}{3}$ H), 1,55–1,20 ppm (Multipllett der Protonen H_X in **6** und **7** mit dem Singulett der CH_3 -C-Gruppe von **7** bei 1,37 ppm; 3 H), 1,09 ppm (Singulett der CH_3 -C-Gruppe von **6**; 1 H).

Beim Erhitzen des Gemisches von **6** und **7** bildete sich rasch das Pyrazolin **5** zurück; eine gas-chromatographische Analyse war daher nicht möglich.

Anders verhält sich das am N(1) unsubstituierte 5-Phenyl- Δ^2 -pyrazolin (**8**) [2]. Bei Bestrahlung der benzolischen Lösung liessen sich hierbei die nachfolgenden Azine (Ausbeute in bezug auf umgesetztes **8**) isolieren: Benzaldazin (**9**) (16,5%), das ge-

mischte Azin **10** aus Benzaldehyd und Zimtaldehyd (11,5%) und in Spuren Zimtaldehyd (**11**). Das gemischte Azin **10** wurde durch Erhitzen von **9** mit Zimtaldehyd in Äthanol bei Gegenwart einer Spur Essigsäure erhalten (Smp. 119°). Bei der Bestrahlung von **8** in methanolischer Lösung entstanden 26% **9** und sehr geringe Mengen **10**.

Die Photoisomerisierung von **1** und **5** in die Azocyclopropanderivate **2** und **3** bzw. **6** und **7** findet eine Parallele in der Photochemie von 2,3-Dihydrofuranderivaten [5]. Auch die Hg-sensibilisierte Umwandlung von Cyclopenten in Vinylcyclopropan ist beschrieben worden [6]. Andererseits ergibt Vinylcyclopropan in thermischer Reaktion Cyclopenten [7]. Die leichte Rückumwandlung der Azocyclopropylkörper **2** und **3** in das Pyrazolinderivat **1** ist eine thermische Reaktion, die auch in anderen Systemen beobachtet wurde. So ergibt Phenylcyclopropylketimin beim Erhitzen auf 170° 1-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin [8]. Bei 375° steht Cyclopropylaldehyd mit 1,2-Dihydrofuran im Gleichgewicht [9].

Wir danken den Herren Prof. W. v. PHILIPSBORN für NMR.-, PD Dr. M. HESSE für MS.-, H. FROHOFER für IR.-Spektren und Analysen und Dr. H.-J. HANSEN für wertvolle Diskussionen. Die Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. T. CHEN, W. DÖRSCHELN, H. GÖTH, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **51**, 632 (1968).
 [2] K. v. AUWERS & P. HEIMKE, *Liebigs Ann. Chem.* **458**, 186 (1927).
 [3] G. KORTÜM & B. FINCKH, *Z. physik. Chem. [B]* **48**, 32 (1941); G. KORTÜM, *ibid.* **50**, 361 (1941).
 [4] H. SUHR, «Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie», S. 104, Springer-Verlag, Berlin 1965.
 [5] D. W. BOYKIN, JR. & R. E. LUTZ, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 5046 (1964); J. WIEMANN, N. THOAI & F. WEISBUCH, *Tetrahedron Letters*, 2983 (1965).
 [6] W. A. GIBBONS, W. F. ALLEN & H. E. GUNNING, *Canad. J. Chemistry* **40**, 568 (1962).
 [7] C. G. OVERBERGER & A. E. BORCHERT, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1007 (1960); M. C. FLOWERS & H. M. FREY, *J. chem. Soc.* 1961, 3547.
 [8] J. V. MURRAY, & J. B. CLOKE *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 126 (1946).
 [9] C. L. WILSON, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 3002 (1947).

187. Über ein neues Glykosidierungsverfahren Synthese von Epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranosid

21. Mitt. über mitosehemmende Naturstoffe [1]

von **M. Kuhn** und **A. von Wartburg**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

(31. VIII. 68)

Summary. A new method for the synthesis of glycosides is described. Epipodophyllotoxin (**4**) reacts with 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in the presence of BF_3 -etherate at low temperature to yield tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranoside (**6**). This compound, which is sensitive to acid and base, can be converted into the free glucoside **8** by zinc acetate catalysed methanolysis. Glycosidation of podophyllotoxin (**1**) occurs under the same conditions but is associated with an inversion at C-1 of the aglycone moiety, leading also to the acetylated *epi*-glucoside **6**. It is assumed that the glycosidation proceeds through a common carbonium ion