

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

intermediate (**12**), generated from **1** and **4** respectively by the action of BF_3 . The intermediate **12** is substituted by the pyranose component from the less hindered side, giving exclusively 1-*epi* derivatives (e.g. **6**). The glycosidation reaction is also highly stereoselective with respect to the glycosidic linkage. The stereochemistry of this bond is determined by the configuration at C-1 of the pyranose compound employed for the glycosidation. Further experimental evidence for the proposed mechanism consists in the glycosidation of diphenylmethanol (**14**) to the corresponding β -D-glucoside **15**. Scope and limitation of the new glycosidation method are briefly discussed.

In der vorangegangenen Mitteilung [1] beschrieben wir die Partialsynthese des in *Podophyllum*-Arten vorkommenden Podophyllotoxin- β -D-glucosids [2]. Der Aufbau dieses cytostatisch aktiven Lignanglucosids erfolgte durch Kondensation von Podophyllotoxin (**1**) mit α -Acetobromglucose in Acetonitril in Gegenwart von Quecksilbercyanid (Methode nach HELFERICH [3]). Das gebildete Tetraacetylglucosid **2** wurde anschliessend durch Methanolyse der Schutzgruppen in Podophyllotoxin- β -D-glucosid (**3**) übergeführt.

Wir übertrugen nun diese Reaktionsfolge auf das (C-1)-Epimere **4** des Podophyllotoxins [4], um den Einfluss der Konfiguration des sekundären Hydroxyls auf den Verlauf der Glykosylierung abzuklären. Dabei zeigte sich überraschenderweise, dass Epipodophyllotoxin (**4**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen vorwiegend 1-Cyano-1-desoxy-podophyllotoxin (**5**) lieferte; das erwartete Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucosid (**6**) konnte lediglich in ca. 2-proz. Ausbeute nach mehrfacher Chromatographie der Nebenprodukte isoliert werden. Die Glucosidbildung liess sich zwar durch Verwendung von Metalloxiden (ZnO [5] oder HgO [6]) steigern, doch betragen die Ausbeuten an **6** höchstens ca. 30% d. Th. Versuche, Epipodophyllotoxin mit andern reaktionsfähigen Glucosederivaten umzusetzen, verliefen ebenfalls unbefriedigend. So lieferte beispielsweise die Reaktion von **4** mit Tri-O-acetyl-1,2-äthylorthoacetyl- α -D-glucopyranose nach KOCHETKOV [7] überwiegend Zersetzungsprodukte der Aglykonkomponente. Auch bei der Kondensation von Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose mit **4** in Gegenwart einer LEWIS-Säure (SnCl_4) nach LEMIEUX [8] traten hauptsächlich Nebenreaktionen des Epipodophyllotoxins ein.

Das schlechte Funktionieren der bekannten Glykosylierungsverfahren beim Epipodophyllotoxin (**4**) ist offensichtlich durch die hohe Reaktionsfähigkeit der in Benzyl-Stellung angeordneten sekundären OH-Funktion und die spezielle Stereochemie des Epipodophyllotoxins bedingt. Protonierung oder Komplexbildung mit LEWIS-Säuren erzeugen an C-1 eine gute Abgangsgruppe, deren Entfernung zu einem, bei den üblichen Reaktionstemperaturen instabilen Intermediärprodukt, und damit zur Bildung unerwünschter Nebenstoffe führen kann.

Glykosidierung mittels BF_3 . Diese Befunde veranlassten uns, Epipodophyllotoxin (**4**) in Gegenwart von BF_3 -Ätherat mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucose bei -20° in Äthylenchlorid umzusetzen. Unter diesen Bedingungen verlief die Glykosidierung rasch und war schon nach ca. 30 Minuten weitgehend beendet. Das in kristallisierter Form isolierte Hauptprodukt, $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_{17}$, erwies sich als das oben beschriebene Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucosid (**6**). Die Übertragung dieses Verfahrens auf Podophyllotoxin (**1**) lieferte unerwarteterweise in ebenfalls vorzüglichen Ausbeuten ein mit **6** identisches Glucosidierungsprodukt. Aus den Mutterlaugen konnte in geringer Ausbeute eine zweite, mit **6** isomere Verbindung isoliert werden, der die Struktur des entsprechenden Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- α -D-glucosids (**7**) zuge-

schrieben wurde. Die durch BF_3 ausgelöste Glykosidierung erfolgte somit beim Podophyllotoxin **1** unter Konfigurationsumkehr an C-1.

Die anomeren Acetylglucoside **6** und **7** reagieren, wie alle Lignane vom Podophyllotoxin-Typ, mit Basen unter Isomerisierung an C-3 des Aglykons zu den entsprechenden Pikroverbindungen [9]. Die selektive Abspaltung der Acetylgruppen aus **6** und **7** wurde deshalb wie früher beschrieben [1] durch Alkohololyse in Gegenwart von wasserfreien Zinksalzen vorgenommen. Bei der Umesterung des Acetats **6** liessen sich neben dem Glucosid **8** erwartungsgemäss geringe Mengen Epipodophyllinsäure-äthylester-1- β -D-glucosid nachweisen, die durch Äthanolyse des Lactonrings entstanden waren [1]; aus **7** bildete sich analog neben dem α -Glucosid **9** ein kleiner Anteil Epipodophyllinsäure-äthylester-1- α -D-glucosid. Beide Äthylester wurden nicht isoliert.

Reines Epipodophyllotoxin- β -D-glucosid (**8**), $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$, bildet weisse Kristalle vom Smp. 172–176°; $[\alpha]_D^{23} = -89,2^\circ$ (in Methanol). Das ebenfalls kristallisierte α -Glucosid **9** schmilzt bei 237–240°; $[\alpha]_D^{21} = +43,7^\circ$ (in Methanol). Für die Erteilung der *epi*-Konfiguration an C-1 von **8** und **9** war der Abbau der beiden Glucoside zum *epi*-Aglykon **4** massgebend. Die Spaltung von **8** bzw. **9** erfolgte wie früher angegeben [10] durch NaJO_4 -Oxydation, Überführung des erhaltenen Produktes (= Dialdehyd) in das entsprechende Oxim und anschliessende milde Hydrolyse. Aus beiden Glucosiden wurde dabei in ca. 70–75-proz. Ausbeute Epipodophyllotoxin (**4**) gewonnen¹⁾.

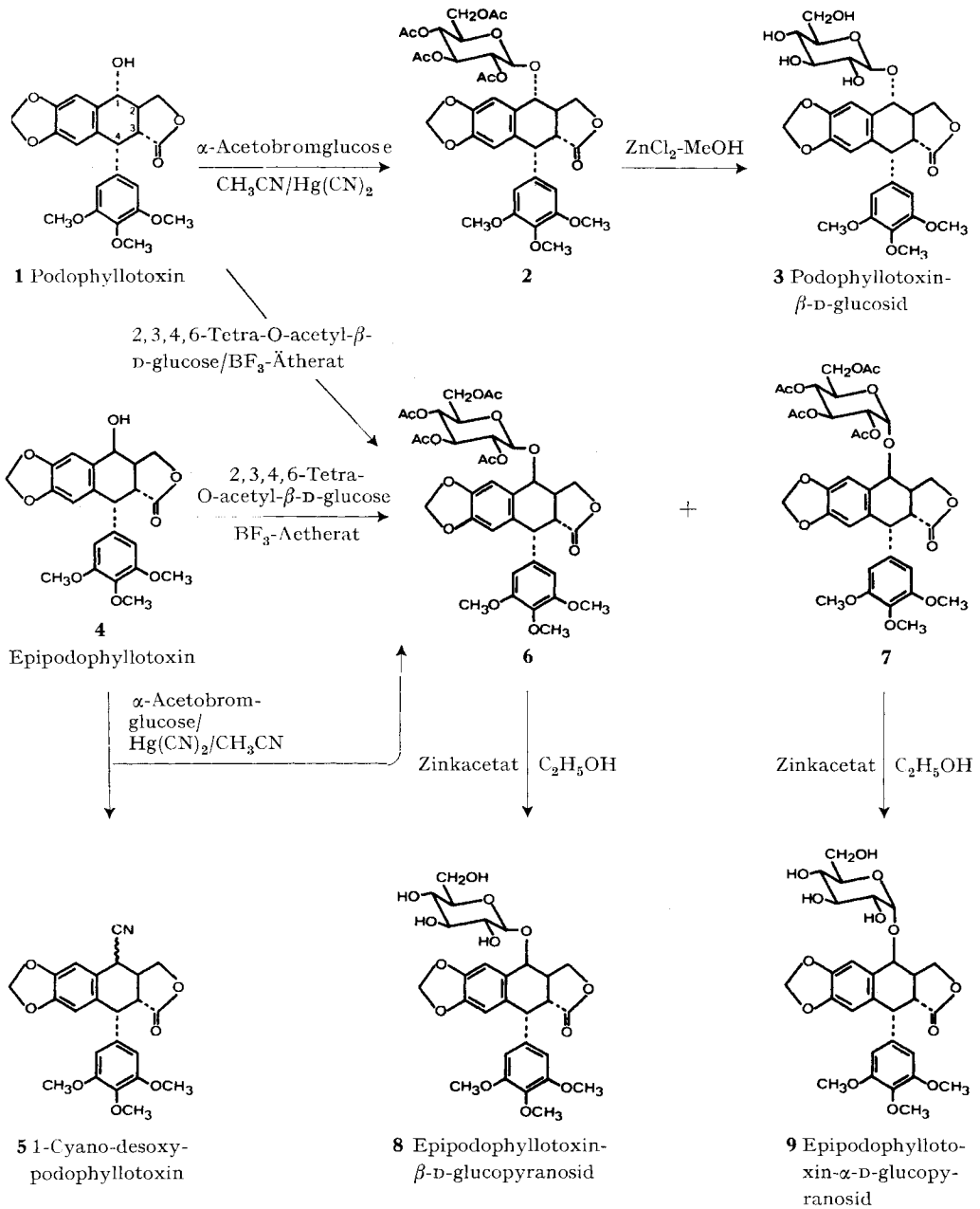
Nach Abklärung der Stereochemie an C-1 der Genin-Komponente war jetzt die Konfiguration der glykosidischen Bindung zu bestimmen. Leider erlaubten die NMR.-Spektren der Glucoside **8** und **9** keine Entscheidung; das für die Zuordnung wichtige Dublett des Protons an C-1 des Glucoserests wird in **8** und **9** durch andere Signale überdeckt. Die fraglichen Konfigurationen wurden deshalb durch Vergleiche der molaren Drehwerte nach KLYNE [11] abgeleitet²⁾ (Tabelle).

Molare Drehwerte in Methanol

Verbindung	$[\text{M}]_D$	$\Delta[\text{M}]_D$	Zuordnung
Podophyllotoxin- β -D-glucosid (3)	-455°		
Podophyllotoxin (1)	-422°	- 33°	β
Epipodophyllotoxin- β -D-glucosid (8)	-514°	- 255°	β
Epipodophyllotoxin (4)	-259°		
Epipodophyllotoxin- α -D-glucosid (9)	+252°	+ 511°	α
Methyl- α -D-glucosid	+ 312°	--	--
Methyl- β -D-glucosid	- 67°	--	--

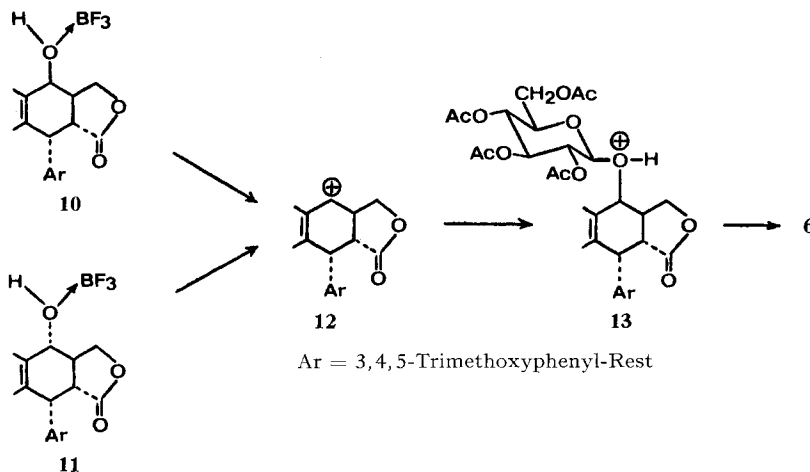
Die Werte der molaren Drehungsbeiträge der D-Glucose in **8** und **9** überschreiten zwar die üblichen Fehlergrenzen beträchtlich, liefern aber doch brauchbare Indizien

- 1) Da Podophyllotoxin- β -D-glucosid (**3**) unter den gleichen Bedingungen erwartungsgemäss Podophyllotoxin (**1**) lieferte (Ausbeute 70% d. Th.), ist eine das Resultat verfälschende Epimerisierung an C-1 beim Abbau von **8** und **9** nicht zu befürchten.
- 2) Die pyranoide Struktur des Zuckers in den Glucosiden **3** und **8** ergibt sich aus ihrer Partialsynthese (Methode nach HELFERICH). Auf Grund des Bildungsmechanismus ist auch bei **9** die Pyranoseform anzunehmen.



für die postulierte Anomerie. Danach ist **8** als β -D-Glucopyranosid und **9** als α -D-Glucopyranosid des Epipodophyllotoxins zu formulieren. Eine wichtige Stütze dieser Ableitung bildet der unten diskutierte Reaktionsmechanismus der Glykosidierung, insbesondere die durch NMR.-Spektren belegte β -Glucosidierung des Benzhydryls.

Mechanismus der Glykosidierung. Aus der Struktur der Produkte **6** und **7** (bzw. **8** und **9**) lässt sich für den Reaktionsablauf der mittels BF_3 ausgelösten Glykosidierung folgender plausibler Mechanismus vorschlagen:



Durch Addition von BF_3 an die sekundäre OH-Funktion wird in den Geninen **1** und **4** eine bewegliche Abgangsgruppe erzeugt (**10** und **11**), deren Entfernung zum gemeinsamen Intermediärprodukt **12** führt³⁾. Dieses bei tiefen Temperaturen stabile Benzyl-Kation³⁾ reagiert mit der Tetraacetyl- β -D-glucose *via* **13** zur Glucosidverbindung **6**. Ergänzende Experimente zeigten, dass die Glykosidierung auf Aglykonkomponenten beschränkt ist, die unter Einwirkung von BF_3 ein stabilisiertes Carbonium-Ion liefern (siehe weiter unten); aliphatische Alkohole, Benzylalkohole sowie Phenole, bei denen dies nicht möglich ist, können unter den angegebenen Bedingungen nicht glykosidiert werden. Die hohe Stereoselektivität der Substitutionsreaktion an C-1 des Aglykons, d.h. die exklusive Synthese der *epi*-Derivate **6** und **7** erklärt sich aus der spezifischen räumlichen Situation an C-4 des postulierten Carbonium-Ions **12**. Da der raumerfüllende Trimethoxyphenyl-Rest (= Ar) zum Cyclohexenring fast senkrecht steht [13], erfolgt die Annäherung der ebenfalls sperrigen Tetraacetylglucose von der ungehinderten Seite. Bei kinetischer Kontrolle dieses Reaktionsschritts⁴⁾ entsteht überwiegend⁵⁾ das *epi*-Glucosid **6** (bzw. **7**) mit pseudoaxialer Lage der Sauerstoff-

³⁾ Ob bei der Lösung bzw. Lockerung der C–O-Bindung freie Carbonium-Ionen oder Ionenpaare entstehen, ist mit den verfügbaren experimentellen Unterlagen nicht zu entscheiden. Eine intermediäre Bildung des Carbonium-Ions **12** haben auch SCHRECKER & HARTWELL [12] bei der säurekatalysierten Überführung von Epipodophyllotoxin (**4**) in Podophyllotoxin (**1**) postuliert.

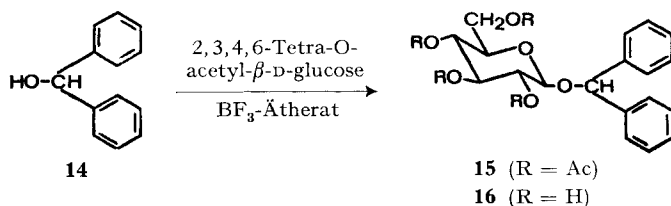
⁴⁾ Ebenfalls kinetisch kontrolliert verläuft die Hydrolyse der an C-1 epimeren Podophyllotoxinchloride [13]; durch Abfangen des gebildeten HCl wird die überwiegende Bildung des Epipodophyllotoxins (**4**) (*via* Carbonium-Ion **12**) erreicht. Die ebenfalls über **12** verlaufende partielle säurekatalysierte Umwandlung von Epipodophyllotoxin in Podophyllotoxin (**1**) [12] ist dagegen thermodynamisch kontrolliert, da sie, wie eigene Versuche zeigten, zu einem Gleichgewicht zwischen **1** und **4** führt.

⁵⁾ Die Substitution scheint sogar stereospezifisch zu erfolgen. Das Auftreten des epimeren Podophyllotoxin- β -D-glucosids (**3**) (mit pseudoäquatorialer Lage des O-Atoms am C-1) konnte nicht nachgewiesen werden.

Funktion an C-1 des Aglykons. In Übereinstimmung mit diesen Vorstellungen lieferte Podophyllotoxin durch Einwirkung von BF_3 unter Inversion das *epi*-Glucosid **6**, während der KOENIGS-KNORR-Prozess, wie schon erwähnt, ohne Konfigurationsänderung zum erwarteten Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucosid (**2**) führt [1].

Eine weitere Konsequenz des diskutierten Reaktionsmechanismus betrifft die Herkunft des glykosidisch gebundenen Sauerstoffatoms. Im Gegensatz zur KOENIGS-KNORR-Synthese stammt beim BF_3 -Verfahren die Sauerstoff-Brücke nicht aus der Aglykonkomponente sondern aus der Tetraacetylglucose⁶⁾. Daraus folgt, dass die Konfiguration an C-1 der eingesetzten Pyranose für die sterische Anordnung der Glucosidbindung bestimmend ist. Das reine β -Anomere der Tetraacetyl-D-glucose liefert mit **1** und **4** praktisch nur das β -D-Glucosid **6**. Das Auftreten geringer Mengen α -Glucosid **7** lässt sich allerdings nicht völlig vermeiden, da BF_3 eine geringe Anomerisierung der Zuckerkomponente bewirkt. Überraschenderweise ist jedoch Tetra-O-acetyl- β -D-glucose unter den Reaktionsbedingungen bei -10° bis -25° gegen BF_3 recht stabil; auch bei grösseren Ansätzen blieb der Anteil an α -Glucosid **7** unter 10%. Setzt man ein Anomerengemisch der Tetra-O-acetyl-D-glucose, (z. B. $\alpha:\beta = 1:1$) mit den Aglykonen **1** bzw. **4** um, so erhält man ein Produkt, in dem α - und β -Glucosid (**7** bzw. **6**) ebenfalls im Verhältnis 1:1 vorliegen. Die Glykosidierung verläuft somit auch hinsichtlich der Konfiguration der glykosidischen Bindung hoch stereoselektiv.

Anwendungsbereich der neuen Glykosidierungsmethode. Der abgeleitete Mechanismus verlangt primär die Bildung eines Aglykon-Zwischenproduktes in Form eines stabilisierten Carbonium-Ions. Ferner ist wesentlich, dass dieses Intermediärprodukt keine bevorzugte Folgereaktion, z. B. Eliminierung zu Olefinen oder 1,2-Verschiebungen (WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung) erleidet. Die allgemeine Anwendung des neuen Glykosidierungsverfahrens wird durch diese strukturellen Forderungen an die Aglykonkomponente eingeschränkt. Immerhin zeigten orientierende Versuche, dass neben geeigneten Lignanien beispielsweise auch Alkohole vom Benzhydrol-Typ der Glykosidierung zugänglich sind. So liefert der Umsatz von Benzhydrol (**14**) und 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucose mit BF_3 -Ätherat in über 70-proz. Ausbeute das Acetylglucosid **15**⁷⁾.



Methanolyse der Schutzgruppen ergibt aus **15** das Glucosid **16**. Benzhydrol- β -D-glucosid zeigt eine negative Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -92^\circ$ (in MeOH), die für eine β -Ver-

6) Zur prinzipiellen Unterscheidung der beiden Glykosidsynthesen wird das neue Verfahren als *Glykosidierung* bezeichnet, während die KOENIGS-KNORR-Methode und ihre Varianten besser als *Glykosylierung* umschrieben werden. Glykosylierungen sind z. B. auch die Synthesen nach KOCHETKOV [7] und LEMIEUX [8], während die Alkylierung von Aldosen mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung [14] als Glykosidierung aufzufassen ist.

7) HELFERICH *et al.* [15] erhielten **15** nach einer modifizierten KOENIGS-KNORR-Synthese lediglich in ca. 10-proz. Ausbeute.

knüpfung der Glucoseeinheit spricht. Den exakten Beweis für die β -Konfiguration der Glykosidbindung, und damit zugleich für den stereoselektiven Ablauf der Reaktion, erbrachte das NMR.-Spektrum: **16** zeigt bei 4,18 ppm ein deutliches, dem Proton an C-1 des Pyranosids zukommendes Dublett mit der charakteristischen Kopplungskonstante $J = 7$ Hz [16].

Weitere Aglykone die sich für die Glykosidierung mittels BF_3 eignen könnten, werden gegenwärtig untersucht.

Weniger limitiert ist die Methode bei der Zuckerkomponente. So konnten auch andere Hexosen, z. B. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktose, erfolgreich mit *Podophyllum*-Aglykonen umgesetzt werden⁸⁾.

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von P. SCHÖPFLIN und W. HUBER

1. *Allgemeines*. Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Dünnschichtchromatographien wurden auf Kieselgel-G-Platten mit 15 cm Laufstrecke des Fließmittels ausgeführt; Sichtbarmachung durch Besprühen mit einer Lösung von 0,2% Cer(IV)-sulfat in 50-proz. H_2SO_4 und Erwärmen auf 110–130° bis zum Erscheinen der Flecke. Die präparativen Chromatogramme erfolgten an Kieselgel MERCK, Korngrösse 0,05–0,2 mm.

Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrometer, Mod. 21 mit Gitter, aufgenommen; ν_{max} sind in cm^{-1} angegeben.

Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 MHz aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan mit $\delta_{\text{FMS}} = 0$ ppm. Kopplungskonstanten sind mit J bezeichnet und in Hz angegeben. s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett.

Abkürzungen: DC = Dünnschichtchromatographie (-gramm), Flm. = Fließmittel, Chf = Chloroform, An = Aceton, DMSO = Dimethylsulfoxid, MeOH = Methanol, EtOH = Äthanol.

2. *Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranosid (6)*. – a) *Aus Epipodophyllotoxin (4) und α -Acetobromglucose mit Quecksilber(II)-cyanid*. Eine Lösung von 9,1 g (22 mMol) Epipodophyllotoxin in 45 ml abs. Acetonitril wurde unter Rühren mit 11,0 g fein gepulvertem $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (43,5 mMol), und nach ca. 10 Min. mit 13,0 g α -Acetobromglucose versetzt. Man rührte unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur 2 Std. und gab erneut 2 g α -Acetobromglucose (total 36,5 mMol) zu. Nach weiteren 2 Std. wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in 200 ml Chf auf, wusch viermal mit je 50 ml 1N NaBr-Lösung, dann dreimal mit je 100 ml Wasser, trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand (20,0 g) ergab aus Chf-MeOH-(1:1) 7,4 g kristallisiertes *1-Cyano-1-desoxy-podophyllotoxin (5)*. Die Mutterlauge wurde an der 100-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Elution mit Chf-An-(95:5) lieferte zuerst 0,86 g α -Acetobromglucose, dann 1,4 g 1-Cyano-1-desoxy-podophyllotoxin und anschliessend 3,68 g Glucosidfraktion. Zweimalige Chromatographie der Glucosidfraktion an der 150-fachen bzw. 300-fachen Menge Kieselgel ergab mit Äther-MeOH-(99,5:0,5) als Elutionsmittel 2,00 g Nebenprodukte und 1,05 g reines Glucosid **6**. (Die Fraktionen wurden jeweils im DC mit dem Flm. Chf-An-(95:5) bzw. Äther-MeOH-(99:1) untersucht.) Zweimalige Kristallisation aus MeOH ergab 380 mg (= 2,3%) reines *Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucosid (6)* vom Smp. 202–204°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58,9^\circ$ ($c = 0,612$ in CHCl_3). – IR. (CH_2Cl_2): 1773 (Schulter) γ -Lacton; 1756 CH_3CO -; 1587, 1503, 1485 arom. C=C. – NMR. (CDCl_3): 6,91 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,29 (2 H, s) arom. H; 6,03 (2 H, s) Methylen-dioxygruppe; 3,80 (3 H, s), 3,75 (6 H, s) 3 CH_3O -Gruppen; 2,15 (3 H, s), 2,05 (3 H, s), 2,01 (3 H, s), 1,90 (3 H, s) 4 CH_3CO -Gruppen.

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_{17}$	Ber. C 58,1	H 5,4	O 36,5	CH_3O 12,5%
(744,70)	Gef. „ 57,8	„ 5,5	„ 36,3	„ 12,2%

b) *Aus Epipodophyllotoxin (4) und α -Acetobromglucose mit Zinkoxid*. Zu einer Lösung von 4,14 g (10 mMol) Epipodophyllotoxin und 8,25 g α -Acetobromglucose (20 mMol) in 20 ml abs. Acetonitril

⁸⁾ Über diese Versuche werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

gab man 1,625 g ZnO (20 mMol) und rührte die Suspension bei 60° unter Feuchtigkeitsausschluss. Nach 75 Min. wurde das ZnO abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand (14 g) nahm man in 150 ml Chf auf und extrahierte fünfmal mit je 150 ml Wasser-MeOH-(95:5). Der wässrige Extrakt (2,60 g), der nach DC (Flm. Chf-An-95:5) hauptsächlich aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucose und nicht umgesetztem Epipodophyllotoxin bestand, wurde verworfen. Die nach Eindampfen der organischen Phase anfallenden Reaktionsprodukte (9,50 g) wurden an Kieselgel chromatographiert. Chf-An-(95:5) eluierte zuerst 410 mg Nebenprodukte, dann 4710 mg Glucosidfraktion, die nach zweimaliger Kristallisation aus MeOH 1,38 g (= 18,5%) reines Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucosid (**6**) lieferte.

c) Aus *Epipodophyllotoxin* (**4**) und 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in Gegenwart von BF_3 -Ätherat. 20,8 g (50 mMol) Epipodophyllotoxin löste man unter Erwärmen in 60 ml 1,2-Dichloräthan, kühlte die Lösung auf +15° und versetzte unter Rühren mit 31,5 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose (90 mMol). Nach ca. 5 Min. kühlte man auf -15° und tropfte im Verlauf von 10 Min. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 17,5 ml Bortrifluorid-Ätherat (133 mMol) zu. Nach 1 Std. Reaktion bei -15° wurde ein Gemisch von 17,5 ml abs. Pyridin mit 17,5 ml Chf zuge tropft, die Reaktionslösung mit 250 ml Chf verdünnt und fünfmal mit je 150 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase lieferte nach Trocknung über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum 55 g Rückstand, der nach Kristallisation aus EtOH-Wasser-(3:2) rohes Glucosid **6** lieferte. Dreimalige Umkristallisation aus EtOH ergab 17,7 g (48%) reines Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucosid (**6**) vom Smp. 207–208°; $[\alpha]_D^{25} = -61,8^\circ$ ($c = 0,501$ in $CHCl_3$).

d) Aus *Podophyllotoxin* (**1**) und 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in Gegenwart von BF_3 -Ätherat. 210 g (0,5 Mol) Podophyllotoxin löste man unter Erwärmen in 600 ml 1,2-Dichloräthan, kühlte dann die Lösung auf +15° und versetzte unter Rühren mit 280 g (0,8 Mol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose. Nach 5 Min. wurde ungeachtet der noch nicht ganz gelösten Tetraacetylglucose auf -15° gekühlt und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss bei -15° bis -18° im Verlauf von 8 Min. 175 ml (1,4 Mol) Bortrifluorid-Ätherat (vorgekühlt auf -15°) zuge tropft. Nach 1 Std. tropfte man ein auf -10 bis -15° vorgekühltes Gemisch aus 175 ml abs. Pyridin und 175 ml 1,2-Dichloräthan zu, verdünnte dann die Reaktionslösung mit 1000 ml 1,2-Dichloräthan und schüttelte viermal mit je 1800 ml Wasser aus. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand (ca. 500 g) nahm man in 1600 ml siedendem 65-proz. EtOH auf. Beim Abkühlen kristallisierten 292 g rohes Glucosid **6**. Die Mutterlauge (190 g) enthielt neben wenig **6**, vorwiegend überschüssige Tetraacetylglucose und Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- α -D-glucosid (**7**) (Isolierung von **7** siehe 3).

292 g rohes Tetraacetat **6** ergaben nach Umkristallisation aus wenig An unter Zusatz von EtOH 253 g reines Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranosid (**6**) in Form farbloser Prismen vom Smp. 208–210°; $[\alpha]_D^{25} = -62,7^\circ$ ($c = 0,494$ in $CHCl_3$); Ausbeute 68%⁹⁾. Aus der Mutterlauge konnten nach Eindampfen und Kristallisation des Rückstandes weitere 27 g praktisch reines **6** gewonnen werden. Die zuletzt anfallende Mutterlauge (13,3 g) wurde ebenfalls zur Isolierung des Tetraacetyl- α -D-glucosids **7** verwendet (siehe unten).

3. *Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- α -D-glucopyranosid* (**7**). 190 g Mutterlauge aus dem Versuch 2d) wurden zur Entfernung der Tetra-O-acetyl-D-glucose in 200 ml heissem EtOH aufgenommen und die Lösung unter Rühren in 800 ml Wasser eingetropft. Man dekantierte die überstehende Lösung, die ausschliesslich Tetra-O-acetyl-D-glucose enthielt, von der Fällung ab und wiederholte die Operation noch zweimal. Die erhaltenen 72,3 g Glucosidgemisch wurden mit den 13,3 g Mutterlauge aus dem Versuch 2d) vereinigt und an der 20-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Chf + 1,5% MeOH eluierte 57,7 g Glucosidgemisch, das bei der Kristallisation aus 200 ml EtOH 36,9 g nicht ganz reines Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranosid (**6**) lieferte. Die Mutterlauge hinterliess nach dem Eindampfen 19,4 g Rückstand, $[\alpha]_D^{25} = +21,9^\circ$ ($c = 0,524$ in $CHCl_3$), der sich nach DC (Flm.: Benzol-abs. Pyridin-9:1) aus β -Glucosid **6** und dem gesuchten α -Glucosid **7** zusammensetzte¹⁰⁾. Zur Trennung chromatographierte man das Gemisch (19,4 g) an der 50-fachen Menge Kieselgel. Benzol-abs. Pyridin-(95:5) eluierte zuerst 298 mg Nebenprodukte, dann 936 mg nicht ganz reines Tetra-O-acetyl- α -D-glucosid **7**, anschliessend 13,25 g einheitliches

⁹⁾ Die Totalausbeute an **6** beträgt nach Verarbeitung aller Mutterlauge 291 g entspr. 78%.

¹⁰⁾ In diesem Rückstand konnte dünnschichtchromatographisch (Flm.: Äther + 2% MeOH) kein Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucosid nachgewiesen werden.

α -Glucosid **7** und zum Schluss 4,41 g Mischfraktion aus **7** und **6**¹¹⁾. Die Analyse der einzelnen Fraktionen erfolgte im DC mit dem Flm. Benzol-abs. Pyridin-(9:1). Reines Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- α -D-glucopyranosid kristallisierte aus EtOH in farblosen Nadeln vom Smp. 238–241°; $[\alpha]_D^{21} = +48,7^\circ$ ($c = 0,565$ in CHCl_3). – IR. (CH_2Cl_2): 1778 γ -Lacton; 1755 CH_3CO –; 1590, 1503, 1485 arom. C=C. – NMR. (CDCl_3): 6,98 (1 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,26 (2 H, s) arom. H; 6,00 (2 H, s) Methylendioxygruppe; 3,81 (3 H, s), 3,75 (6 H, s) CH_3O -Gruppen; 2,15 (3 H, s), 2,10 (3 H, s), 2,00 (6 H, s) 4 CH_3CO -Gruppen.

$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_{17}$	Ber. C 58,1	H 5,4	O 36,5	CH_3O 12,5%
(744,70)	Gef. „ 57,9	„ 5,4	„ 36,2	„ 12,5%

4. *Epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranosid* (**8**). Eine Lösung von 70,0 g (94 mMol) Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranosid (**6**) und 15 g wasserfreiem Zinkacetat in 800 ml EtOH wurde 19 Std. unter Rückfluss erwärmt. Dann dampfte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand mit 3100 ml Chf-Isopropanol-(4:1) und 5 ml Eisessig auf, wusch zweimal mit je 300 ml Wasser und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 . Nach Eindampfen wurden 59 g Rohprodukt erhalten, das sich nach DC (Flm.: Isopropylacetat-MeOH-Wasser-80:20:12) aus einem Gemisch von **8** und Epipodophyllinsäure-äthylester-1- β -D-glucosid zusammensetzte. Dreimalige Kristallisation aus EtOH trennte den Äthylester ab und lieferte 34,1 g (63%) reines Epipodophyllotoxin- β -D-glucopyranosid (**8**) vom Smp. 172–176°; $[\alpha]_D^{23} = -89,2^\circ$ ($c = 0,577$ in CH_3OH). – IR. (Nujol): 3370 (breit) OH; 1768 γ -Lacton; 1588, 1503, 1490 arom. C=C. – NMR. (DMSO): 7,15 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,31 (2 H, s) arom. H; 6,05 (2 H, s) Methylendioxygruppe; 3,67 (9 H, s) 3 CH_3O -Gruppen.

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$	Ber. C 58,3	H 5,6	O 36,1	CH_3O 16,1%
(576,55)	Gef. „ 57,9	„ 5,6	„ 36,0	„ 15,9%

5. *Epipodophyllotoxin- α -D-glucopyranosid* (**9**). Eine Lösung von 5,0 g Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- α -D-glucopyranosid (**7**) und 1,0 g wasserfreiem Zinkacetat in 50 ml abs. EtOH wurde 23 Std. unter Rückfluss erwärmt. Dann setzte man 0,5 ml Eisessig zu und dampfte im Vakuum bei 60° Badtemperatur ein. Den Rückstand nahm man in 200 ml Chf-Isopropanol-(4:1) auf, wusch zweimal mit je 20 ml Wasser, trocknete über Na_2SO_4 und dampfte die organische Phase im Vakuum ein. Der Rückstand, 4,20 g rötlich gefärbter Schaum, bestand nach DC (Flm.: Isopropylacetat-MeOH-(4:1), wassergesättigt, doppelte Laufstrecke) aus ca. 60% α -Glucosid **9** (Rf-Wert ca. 0,36) und ca. 40% Epipodophyllinsäure-äthylester-1- α -D-glucosid (Rf-Wert ca. 0,30). Durch Kristallisation aus 15 ml EtOH-Isopropanol-(1:1) wurden 2,24 g α -Glucosid **9** erhalten, das bei erneuter Kristallisation aus 20 ml EtOH und dann aus Essigester analysenrein anfiel. Smp. 237 bis 240°; $[\alpha]_D^{21} = +43,7^\circ$ ($c = 0,503$ in MeOH). – IR. (Nujol): 3450 (breit) OH; 1768 γ -Lacton; 1590, 1505, 1487 arom. C=C. – NMR. (DMSO): 7,15 (1 H, s), 6,50 (1 H, s), 6,27 (2 H, s) arom. H; 6,01 (2 H, s) Methylendioxygruppe; 3,65 (9 H, s) 3 CH_3O -Gruppen.

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$	Ber. C 58,3	H 5,6	O 36,1	CH_3O 16,1%
(576,55)	Gef. „ 58,3	„ 5,8	„ 36,1	„ 15,9%

6. *Abbau der Glucopyranoside 3, 8 und 9 zum Aglykon.* – a) *Von Podophyllotoxin- β -D-glucopyranosid* (**3**). Eine Lösung von 2,97 (5 mMol) Podophyllotoxin- β -D-glucopyranosid $\cdot \text{H}_2\text{O}$ in 60 ml Eisessig-Wasser-(1:3) wurde mit 4,3 g NaJO_4 versetzt und 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 100 ml Chf extrahiert. Die organische Phase wusch man zweimal mit je 30 ml Wasser, trocknete über Na_2SO_4 und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Trocknung im Hochvakuum (1 Std. bei 60°) wurden 3,12 g Perjodat oxydationsprodukt erhalten.

Zur Lösung von 1,04 g Hydroxylamin-hydrochlorid (15 mMol) und 2,05 g Natriumacetat-trihydrat (15 mMol) in 50 ml Isopropanol-Wasser-(1:1) setzte man 3,5 ml Ameisensäure und danach die 3,12 g Perjodat oxydationsprodukt zu und erwärmte 2,5 Std. unter Rückfluss. Dann wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und im Vakuum auf das halbe Volumen konzentriert. Das teilweise ausgefallene Reaktionsprodukt wurde durch dreimalige Extraktion mit je 100 ml Chf aufgenommen, die organische Phase zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand (2,138 g) chromatographierte man an der 100-fachen

¹¹⁾ Die Totalausbeute an Tetra-O-acetyl-epipodophyllotoxin- α -D-glucosid betrug unter Aufarbeitung der Mutterlagen aus allen Kristallisationen 24,4 g (6,5%).

Menge Kieselgel. Chf-MeOH-(99:1) eluierte zuerst 573 mg Mischfraktion, dann 1315 mg reines *Podophyllotoxin* (**1**). Durch Nachchromatographie der Mischfraktion mit Isopropylacetat als Elutionsmittel konnten insgesamt 1743 mg einheitliches **1** isoliert werden. Aus Essigester-Pentan kristallisierten 1450 mg (70%) reines *Podophyllotoxin* vom Smp. 181–182°; $[\alpha]_D^{21} = -130,0^\circ$ ($c = 1,028$ in CHCl_3). Das aus dem Glucosid durch Abbau erhaltene *Podophyllotoxin* war mit einem authentischen, frisch aus Essigester-Pentan kristallisierten Präparat nach IR.-Spektrum und den übrigen physikalischen Daten identisch.

b) Von *Epipodophyllotoxin-β-D-glucopyranosid* (**8**). 2,97 g (5,15 mMol) *Epipodophyllotoxin-β-D-glucopyranosid* wurden mit 4,30 g Na_2O_4 in einem Gemisch von 30 ml Eisessig und 45 ml Wasser wie in Beispiel a) beschrieben oxydiert. Nach Aufarbeitung wurden 2,96 g Perjodatoxydationsprodukt erhalten, die nach Behandlung mit Hydroxylamin-hydrochlorid/Natriumacetat/Ameisensäure 2,30 g Rohprodukt lieferten. Chromatographische Reinigung an der 50-fachen Menge Kieselgel mit Chf-MeOH-(98:2) als Elutionsmittel ergab insgesamt 1738 mg reines Aglykon. Kristallisation aus 8 ml Essigester-Pentan-(1:1) lieferte 1,534 g (72%) *Epipodophyllotoxin* (**4**) vom Smp. 173–174°; $[\alpha]_D^{21} = -72,8^\circ$ ($c = 0,990$ in CHCl_3)¹². Das durch Abbau erhaltene *Epipodophyllotoxin* war mit einem authentischen Präparat¹²) nach IR.-Spektrum und übrigen physikalischen Daten identisch.

c) Von *Epipodophyllotoxin-α-D-glucopyranosid* (**9**). 2,31 g (4 mMol) *Epipodophyllotoxin-α-D-glucopyranosid* wurden in 60 ml Eisessig-Wasser-(1:2) mit 3,40 g (16 mMol) Na_2O_4 wie unter a) bzw. b) beschrieben oxydiert und aufgearbeitet. Die 2,233 g Perjodatoxydationsprodukt wurden danach mit 0,835 g (12 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 1,70 g (12,5 mMol) Natriumacetat-trihydrat und 2,8 ml Ameisensäure in 40 ml Isopropanol-Wasser-(1:1) 2 Std. umgesetzt und wie beschrieben aufgearbeitet. Zur Reinigung chromatographierte man das Rohprodukt (1,646 g) an der 100-fachen Menge Kieselgel. Chf-MeOH-(98:2) eluierte 1310 mg reines Aglykon, das aus 3 ml Essigester+2 ml Pentan 1220 mg (74%) kristallisiertes *Epipodophyllotoxin* (**4**) lieferte; Smp. 173 bis 174°; $[\alpha]_D^{21} = -72,0^\circ$ ($c = 1,036$ in CHCl_3). Die Identifizierung des durch Abbau erhaltenen Präparates erfolgte durch Vergleich des IR.-Spektrums und der üblichen physikalischen Daten.

7. *Tetra-O-acetyl-diphenylmethyl-β-D-glucopyranosid* (**15**). Eine Lösung von 11,0 g (60 mMol) Benzhydrol (**14**) und 35,0 g (100 mMol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose in 120 ml abs. 1,2-Dichloräthan wurde auf -15° abgekühlt und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss innert 1 Minute tropfenweise mit 25,0 ml (200 mMol) Bortrifluorid-Ätherat versetzt. Nach 30 Min. bei -15° tropfte man eine Lösung von 25 ml abs. Pyridin in 100 ml 1,2-Dichloräthan zu, verdünnte mit 150 ml 1,2-Dichloräthan und wusch viermal mit je 150 ml Wasser. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und ergab nach Eindampfen im Vakuum 42,0 g Reaktionsprodukt. Zur Entfernung der überschüssigen Tetraacetyl-D-glucose kristallisierte man aus EtOH-Wasser-(1:4) um, wobei 30 g rohes **15** anfielen. Zweimalige Kristallisation aus Isopropylacetat-Äther-Pentan ergab analysenreines Tetra-O-acetyl-diphenylmethyl-β-D-glucopyranosid (**15**) vom Smp. 109 bis 110°; $[\alpha]_D^{21} = -86,8^\circ$ ($c = 1,072$ in CHCl_3). – IR. (CH_2Cl_2): 1755 $\text{CH}_3\text{CO}-$; 1495, 1453, 1375, 1367, 1225. – NMR. (CDCl_3): 7,38 (5 H, s), 7,34 (5 H, s) arom. H; 5,90 (1 H, s) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-\text{O}$; 5,0–5,3 (3 H, m) H C-2, H C-3, H C-4 des Glucosylrests; 4,57 (1 H, d mit Feinaufspaltung, $J = 7,5$ Hz) H C-1 des Glucosylrests; 4,15–4,30 (2 H, m) H C-6 des Glucosylrests; 3,45–3,80 (1 H, breite m) H C-5 des Glucosylrests; 1,9–2,15 (12 H, m) 4 CH_3CO -Gruppen.

$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ (514,53) Ber. C 63,0 H 5,9 O 31,1% Gef. C 62,6 H 6,0 O 30,8%

8. *Diphenylmethyl-β-D-glucopyranosid* (**16**). Zu einer Natriummethylatlösung (100 mg Natrium in 100 ml abs. MeOH) gab man 7,20 g Tetra-O-acetyl-diphenylmethyl-β-D-glucopyranosid (**15**) und erwärmte unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Std. bei 50°. Dann wurde 1 ml Eisessig zugesetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal im Vakuum mit Benzol hochgezogen und im Hochvakuum bei 60° vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (5,20 g) nahm man in 100 ml Chf auf, wusch die Lösung dreimal mit je 15 ml Wasser und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 . Der Eindampfrückstand wurde an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei Chf-MeOH-(95:5) 4,34 g einheitliches, amorphes Glucosid **16** eluierte. Amorphes Diphenylmethyl-β-D-glucopyranosid schmilzt bei 68–70°; $[\alpha]_D^{21} = -67,4^\circ$ ($c = 0,994$ in CHCl_3)

¹²) Aus *Podophyllotoxin* (**1**) hergestelltes *Epipodophyllotoxin* (**4**) [4] zeigte nach Kristallisation aus Essigester-Pentan folgende Daten: Smp. 174–175°; $[\alpha]_D^{21} = -72,6^\circ$ ($c = 0,990$ in CHf).

und $-92,2^\circ$ ($c = 1,030$ in CH_3OH). – IR. (CH_2Cl_2): 3400 (breit) OH; 1493, 1453. – NMR. (DMSO): 7,15–7,70 (10 H, Signalhaufen) arom. H; 6,07 (1 H, s) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH-O-}$; 4,18 (1 H, *d* mit Feinaufspaltung, $J = 7,0$ Hz) H C-1 des Glucosylrests.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (346,38) Ber. C 65,9 H 6,4 O 27,7% Gef. C 66,2 H 6,6 O 27,5%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 20. Mitt.: M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Helv.* 51, 163 (1968).
 [2] A. STOLL, J. RENZ & A. VON WARTBURG, *Helv.* 37, 1747 (1954); A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, *Helv.* 40, 1331 (1957).
 [3] B. HELFERICH & K. WEIS, *Chem. Ber.* 89, 314 (1956); B. HELFERICH & J. ZIRNER, *ibid.* 95, 2604 (1962); B. HELFERICH & W. OST, *ibid.* 95, 2612, 2616 (1962).
 [4] J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 2909 (1951).
 [5] B. HELFERICH & K.-F. WEDEMEYER, *Liebigs Ann. Chem.* 563, 139 (1949).
 [6] L. R. SCHROEDER & J. W. GREEN, *J. chem. Soc. (C)* 1966, 530.
 [7] N. K. KOCHETKOV, A. J. KHORLIN & A. F. BOCHKOV, *Tetrahedron Letters* 1964, Nr. 6, 289; *Tetrahedron* 23, 693 (1967).
 [8] R. U. LEMIEUX & W. P. SHYLUK, *Canad. J. Chemistry* 31, 528 (1953).
 [9] J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 15, 99 (1958).
 [10] M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Helv.* 50, 1546 (1967).
 [11] W. KLYNE, *Biochem. J.* 47, XLI (1950).
 [12] A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 752 (1954).
 [13] E. SCHREIER, *Helv.* 47, 1529 (1964).
 [14] L. MAQUENNE, *Bull. Soc. chim. France* [3] 33, 469 (1905); L. ZERVAS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 64, 2289 (1931); H. S. ISBELL & H. L. FRUSH, *J. Res. natl. Bur. Standards* 24, 125 (1940).
 [15] B. HELFERICH & K. WEIS, *Chem. Ber.* 89, 314 (1956).
 [16] B. CASU, M. REGGIANI, G. G. GALLO & A. VIGEVANI, *Tetrahedron Letters* 1965, Nr. 27, 2253.

188. Massenspektrometrische Untersuchung von Pleiocarpamin-Derivaten¹⁾ 1^{a)}

9. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten
 quartärer Stickstoffverbindungen [1]

von **F. Leuzinger**, **M. Hesse** und **H. Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(31. VIII. 68)

Summary. Mass spectrometric analysis of quaternary nitrogen compounds has shown that three principal thermal processes occur, namely dealkylation, HOFMANN degradation and substitution. Only in the cases of dealkylation and the HOFMANN degradation has direct chemical evidence been previously obtained. The first part of this paper presents mass spectrometrical and chemical evidence for the pyrolytic formation of a substitution product, e.g. 5.

By means of different deuterated derivatives the mechanisms of fragmentation of the mavacurine derivative ϵ_2 -dihydromavacurine methochloride (**8**) and of the corresponding HOFMANN base (**14**) have been formulated.

Bei der Massenspektrometrie von quartären Methylammoniumchloriden vom Typ **A** wurde beobachtet [4], dass diese thermisch sowohl zu **B** und Methylchlorid bzw. **C**

¹⁾ 131. Mitteilung über Alkaloide [2]. Auszugsweise vorgetragen auf der Mass Spectrometry Conference, Berlin 1967 [3]. Teil der Diplomarbeit F. LEUZINGER, Universität Zürich 1967.

1^{a)} Herrn Prof. Dr. H. BROCKMANN zum 65. Geburtstag gewidmet.