

Beiträge zur Massenspektrometrie der Gelsemium-Alkaloide

Die Struktur von Gelsemium-Alkaloid A*

Von

M. Wichtl, A. Nikiforov, Susanne Sponer und K. Jentzsch

Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Wien
und dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien, Österreich

Mit 7 Abbildungen

(Eingegangen am 17. November 1971)

Contributions to Mass-spectrometry of Gelsemium-alkaloids (The Structure of Gelsemium-alkaloid A)

From the minor alkaloids of *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait., one compound, preliminary designated as Gelsemium-alkaloid A, could be isolated and was identified as N-1-Methoxygelsemine. For the structure-elucidation mass-spectrometry has been proven to be of great value. Mass spectra of some Gelsemium-alkaloids are reported and the fragmentation of these compounds is discussed.

There were further detected a quantity of new alkaloids in small amounts.

Von den Nebenalkaloiden von *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait. konnte eine Verbindung, zunächst als Gelsemium-Alkaloid A bezeichnet, in reiner Form dargestellt und ihre Konstitution als N-1-Methoxygelsemin aufgeklärt werden. Für die Strukturermittlung erwies sich die Massenspektrometrie als besonders wertvoll. Die Massenspektren einiger Gelsemium-alkaloide sind wiedergegeben, die Fragmentierung dieser Verbindungen wird diskutiert.

Außerdem wurde eine größere Anzahl neuer Basen in kleiner Menge nachgewiesen.

Im Rahmen einer Untersuchung über die pharmakologische Wirkung der Alkaloide von *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait. (*Loganiaceae*) haben

* Anmerkung bei der Korrektur (23. 10. 1972): Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien eine Publikation von E. Wenkert u. Mitarb. [Exper. 28, 377 (1972)], in der die Struktur des Gelsevirins als N-1-Methoxygelsemin angegeben wird; somit ist Gelsemium-Alkaloid A offensichtlich mit Gelsevirin identisch. Eine solche Identifizierung war uns nicht möglich, da einerseits kein authentisches Präparat von Dr. Marion verfügbar war (Brief von Dr. Edwards, Ottawa, vom 21. 6. 1971) und andererseits die wenigen, bisher veröffentlichten Daten über Gelsevirin hierfür nicht ausreichen.

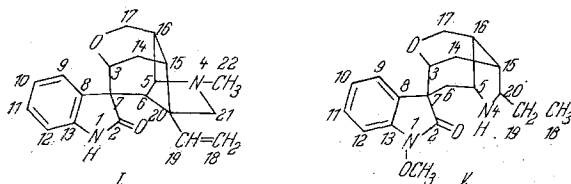
wir bei der chromatographischen Trennung des Rohalkaloidgemisches eine Reihe bisher nicht beschriebener Verbindungen aufgefunden und zwei davon in reiner Form dargestellt; sie erhielten die Namen Gelsemium-Alkaloid A bzw. C.

Für die Strukturermittlung erwies sich die massenspektrometrische Untersuchung als besonders wertvoll. Da von Gelsemium-Alkaloiden bisher keine massenspektrometrischen Daten bekannt sind, haben wir auch von den schon länger bekannten Alkaloiden Gelsemin (I), Gelsedin (V) und Gelsemicin (VI) als Vertretern zweier Strukturreihen Massenspektren aufgenommen. Die Konstitution von Gelsemin, das erstmals bereits 1870 beschrieben wurde, konnte 1959 von *Conroy* und *Chakrabarti*¹ bzw. unabhängig von diesen, aber etwa gleichzeitig von *Lovell* et al.² überwiegend auf Grund kristallographischer Daten und an Hand von NMR-Spektren ermittelt werden. Ähnliches trifft auf die Strukturermittlung von Gelsedin³ und Gelsemicin⁴ zu.

Von anderen Oxindolalkaloiden liegen bereits Ergebnisse massenspektrometrischer Untersuchungen vor, so Befunde an Rhynchophyllin von *Djerassi* und Mitarb.⁵ Auf Grund der bei der Fragmentierung beobachteten Gesetzmäßigkeiten konnten *Djerassi* und Mitarb.⁶ die Struktur des Carapanaubins ermitteln; *Shamma* und *Foley*⁷ berichteten über die Massenspektren pentacyclischer Oxindolalkaloide. Weitere Oxindolderivate, deren Struktur vorwiegend auf Grund massenspektrometrischer Daten bestimmt werden konnte, sind die vom Ibogalin abgeleiteten Verbindungen Kisantin und Gabonin⁸ sowie Herbalin⁹ und Stipulatin¹⁰.

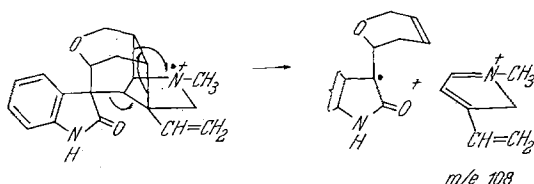
Die bei allen von uns untersuchten Verbindungen gefundene, sehr charakteristische Fragmentierung bestätigt die bereits von anderen Autoren¹¹ gemachten Beobachtungen an Oxindolalkaloiden: Einerseits werden Bruchstücke, die das Oxindolgerüst enthalten, nur mit sehr geringer Intensität beobachtet, andererseits kann die Bildung der charakteristischen Bruchstücke nicht nur zur Einordnung in eine bestimmte Strukturreihe, sondern durch Anwendung der „shift technique“ von *Biemann* auch zur Konstitutionsermittlung herangezogen werden, wie wir am Beispiel von Gelsemium-Alkaloid A zeigen können. Alle untersuchten Alkaloide weisen im Massenspektrum ein intensives Molekülion auf, wobei es stets zu einer bevorzugten Ladungsstabilisierung in jenem cyclischen Teil des Moleküls kommt, der dem Oxindolring nicht angehört. Bemerkenswert erscheint uns die Tatsache, daß in der Gelsemicin-Gelsedin-Reihe in den Massenspektren nur Schlüsselbruchstücke mit einer Ladungsstabilisierung am Stickstoff oder am Sauerstoff beobachtet werden, während die Fragmentierung in der Gelsemin-Reihe auch zu Ionen führt, deren Bildung mit einer Eliminierung des Stickstoffs N-4 verbunden ist. Der besseren Übersicht wegen

sind die entsprechenden Formeln mit der üblichen Bezifferung der C- und der Heteroatome nachstehend wiedergegeben.



Massenspektren von Gelsemin und dessen Derivaten

Das Massenspektrum des Gelsemins (I) ist, sieht man vom Molekülion ab, charakterisiert durch das Schlüsselbruchstück m/e 108, dessen Bildung sich zwanglos nach folgendem Mechanismus erklären läßt:



Die hohe Intensität, mit der dieses Bruchstück auftritt, bringt nicht nur die sterische Spannung im Gelsemin-Ringsystem zum Ausdruck, sondern auch die günstige Ladungsstabilisierung und die Konjugation des Ions m/e 108. Die hier formulierte Bruchstückbildung wird gestützt durch die Massenspektren des Dihydrogelsemins (II), N-1-Acetylgelsemins (III) und des teilweise deuterierten Gelsemins (IV): Nach der Hydrierung der Vinylgruppe (C-18, C-19) wird das Hauption zur Masse 110 verschoben, das Schlüsselbruchstück m/e 108 muß also die intakte Vinylgruppe enthalten und kann demnach nicht aus dem Oxindolteil des Moleküls stammen. Auch aus dem Massenspektrum des teilweise deuterierten Gelsemins ergibt sich kein Zusammenhang des Ions 108 mit dem Oxindolteil des Alkaloids. Schließlich spricht auch die Tatsache, daß durch Einführung einer Acetylgruppe an N-1 das Bild der Fragmentierung kaum geändert wird und das Spektrum unverändert das Hauption m/e 108 aufweist, für den oben vorgeschlagenen Mechanismus der Bruchstückbildung.

Die intensiven Ionen m/e 279 und m/e 251 entstehen wohl durch Eliminierung der Methylaminomethylenbrücke (C-22, N-4, C-21) und anschließenden Verlust von CO, was auch an Hand der metastabilen Bande bei m/e 242 und m/e 226 erkennbar ist.

Das Spektrum des teilweise deuterierten Gelsemins (IV; Austausch des Wasserstoffs der NH-Gruppe gegen Deuterium im Einlaßsystem des Massenspektrometers) bestätigt, daß das Oxindolssystem an der Gesamtfragmentierung kaum beteiligt ist: Es treten die deuteriumhaltigen Ionen m/e 279 und 251 auf, womit die Abspaltung von $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_3$ und CO bewiesen wird; hingegen ist im Bruchstück m/e 108 kein Deuterium enthalten. Die Hydrierung der Vinylgruppe führt zu den erwarteten Verschiebungen der Peaks bei m/e 108 nach 110, 279 nach 281 und 251 nach 253. Da die Äthylgruppe (im Vergleich zur Vinylgruppe) wesentlich leichter als C_2H_5 bzw. als $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ abgespalten wird, treten im Spektrum des Dihydrogelsemins die intensiven Ionen m/e 295 und 296 auf. Ein wichtiger Umstand ist das nach Hydrierung der Vinylgruppe zu beobachtende Auftreten des Ions m/e 166 im Massenspektrum. Bei der Verwendung eines hochauflösenden Gerätes ergibt sich die genaue Masse zu $166,123 \pm 0,003$ und damit die Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$. Die Bildung dieses Ions ist offenbar mit der Möglichkeit der H-Übertragung aus der Äthylgruppe unter gleichzeitiger Abspaltung von Acetylen (wahrscheinlich C-3—C-14, erkennbar aus der Massenbilanz) verbunden. Da dieses Bruchstück einen Teil des ursprünglichen Pyranringes (C-3—C-14—C-15—C-16—C-17) enthält, eröffnet sich hier ein interessanter Weg zum Nachweis einer allfälligen Substitution in diesem heterocyclischen Ring.

Massenspektren von Gelsedin (V) und Gelsemicin (VI)

Das Fragmentierungsverhalten dieser beiden Alkaloide ist beinahe identisch, ihre Massenspektren sind charakterisiert durch den Basepeak m/e 152 und durch die Ionen m/e 122 und 84. Da sich diese Verbindungen nur durch eine Methoxygruppe im Oxindolteil des Moleküls unterscheiden, muß die Bildung des Ions 152 auf den oxindolfreien Teil des Alkaloids zurückzuführen sein.

Beim Deuteriumaustausch an der Aminogruppe bleiben sowohl bei Gelsedin (V) als auch bei Gelsemicin (VI) nur etwa 50% des gesamten ausgetauschten Deuteriums im Ion m/e 152 enthalten. Dies bedeutet, daß es bei der Bildung des Bruchstückes m/e 152 zu einer Wasserstoffübertragung kommen muß; die nach zwei verschiedenen Mechanismen erfolgen kann. Am wahrscheinlichsten ist wohl die Annahme einer Lösung der Bindung zwischen C-5 und C-6, gefolgt von der Wasserstoffübertragung entweder vom N-4 (und einer Ladungsverschiebung zum Sauerstoff) oder von C-20 (und einer Ladungsverschiebung zum Stickstoff). Die gleiche Verteilung des Deuteriums bei Ion 122 wie bei Ion 152 spricht aber für den gleichen weiteren Abbauweg beider Alkaloid-

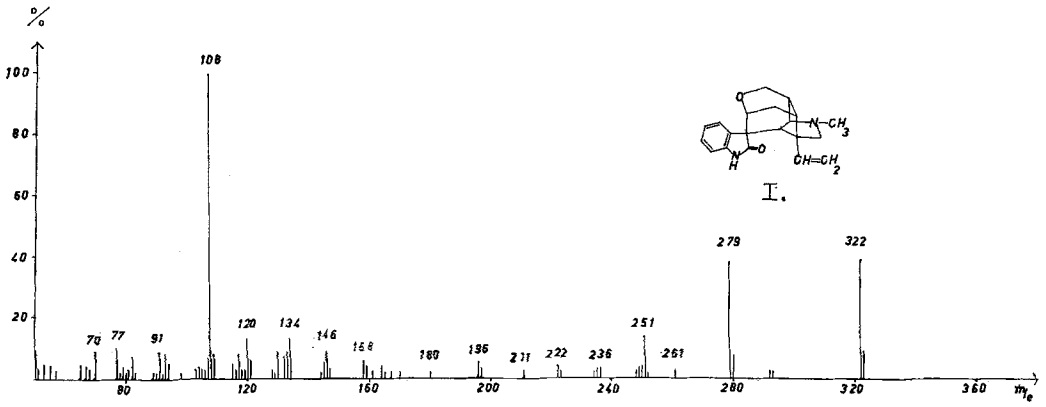


Abb. 1. Gelsemin

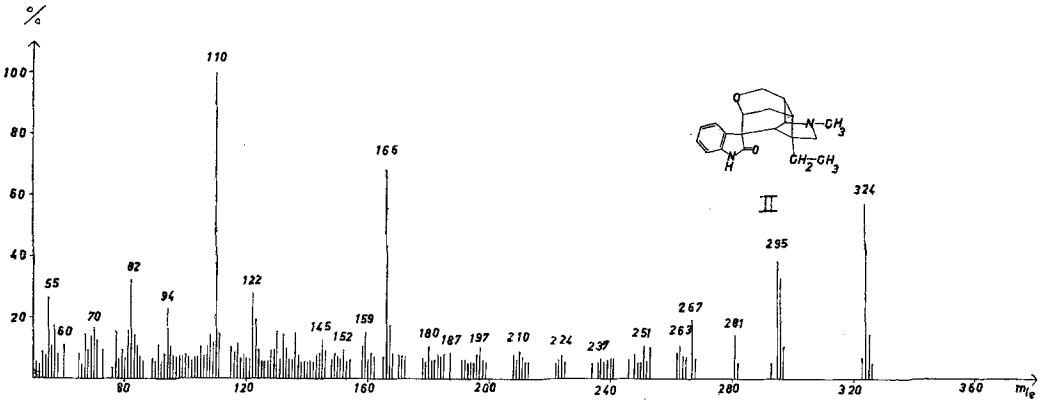


Abb. 2. Dihydrogelsemin

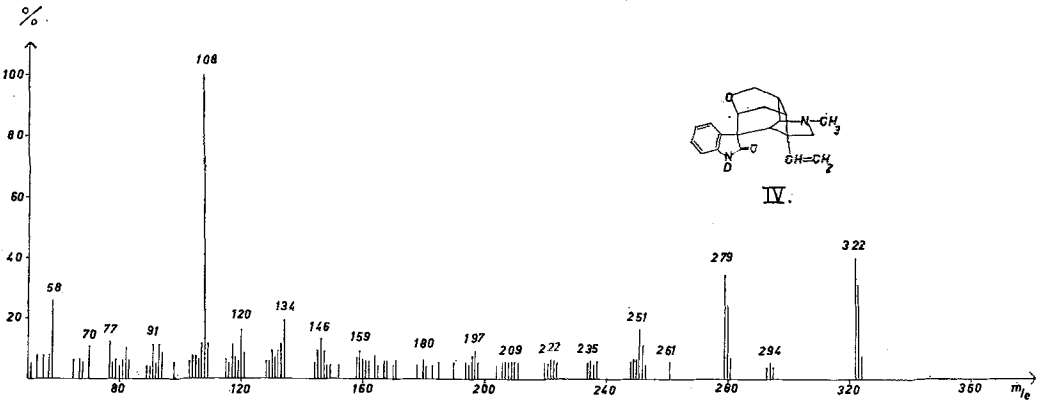
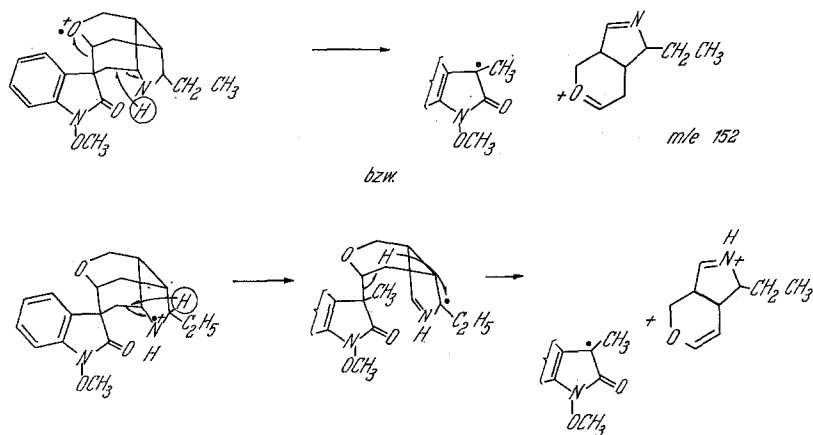
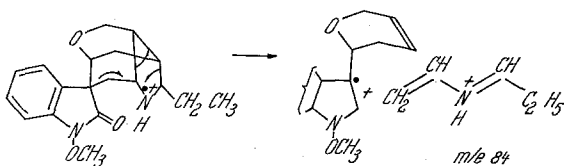


Abb. 3. Deuterogelsemin

Species über das Ion m/e 152 unter Abspaltung von CH_2O (metastabiler Übergang bei 78):



Das zweitintensivste Bruchstück m/e 84 enthält das gesamte ausgetauschte Deuterium, seine Bildung läßt sich durch folgende Fragmentierung erklären:



Die Bedeutung der Bruchstücke im oberen Bereich kann direkt dem Massenspektrum entnommen werden.

Auch Gelsemicin liefert die bereits erwähnten Schlüsselbruchstücke m/e 152, 122 und 84, Fragmente mit dem Oxindolteil treten kaum auf. Da Gelsemicin eine zweite Methoxygruppe enthält, sind im Massenspektrum die Ionen m/e 328 (entstanden aus $M^+ - 30$) und 297 (aus $M^+ - 30 - 31$) zu beobachten, die Änderungen durch eine Substitution im Oxindolteil also überhaupt nur im oberen Massenbereich festzustellen.

Die Struktur von Gelsemium-Alkaloid A

Von den Nebenalkaloiden aus *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait. konnten, wie schon erwähnt, zwei Substanzen in reiner Form isoliert werden. Die eine, als Gelsemium-Alkaloid A bezeichnete Verbindung erwies sich in Papier- und Dünnschichtchromatogrammen mit keinem

der bisher beschriebenen Alkaloide Gelsemin, Gelsedin, Gelsemicin und Gelsevirin¹² als identisch.

Das Massenspektrum von Gelsemium-Alkaloid A (VII) weist ein Schlüsselbruchstück m/e 108 auf, womit auf Grund unserer Erfahrungen

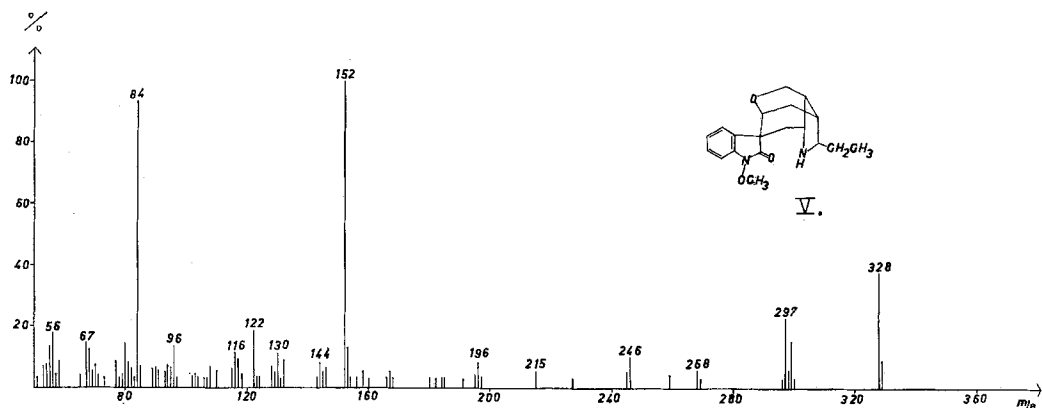


Abb. 4. Gelsedin

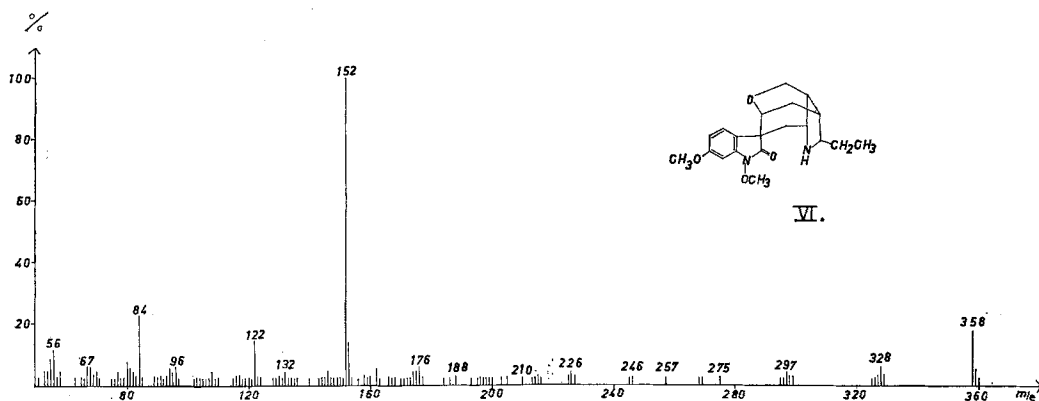


Abb. 5. Gelsemicin

eine Zuordnung zur Gelsemin-Reihe gegeben ist, ein Befund, der auch durch das UV-Spektrum und die CD -Kurve bestätigt wird¹³; auch die geringere Toxizität von Gelsemium-Alkaloid A spricht für eine Zuordnung zur Gelsemin-Reihe, da die Alkaloide vom Gelsemicin—Gelsedin-Typ durch eine sehr starke Toxizität gekennzeichnet sind, während die Verbindungen der Gelsemin-Reihe eine relativ viel schwächere toxische Wirkung entfalten¹³.

Im Massenspektrum von Gelsemium-Alkaloid A ist neben dem

Molekularpeak von m/e 352 ein intensiver Peak bei $M^+ - 31$, also mit m/e 321 erkennbar, was bereits das Vorliegen eines Methoxyderivates des Gelsemins vermuten läßt. Eine wesentliche Stütze findet diese Annahme durch das Auftreten der — im Vergleich zum Massenspektrum

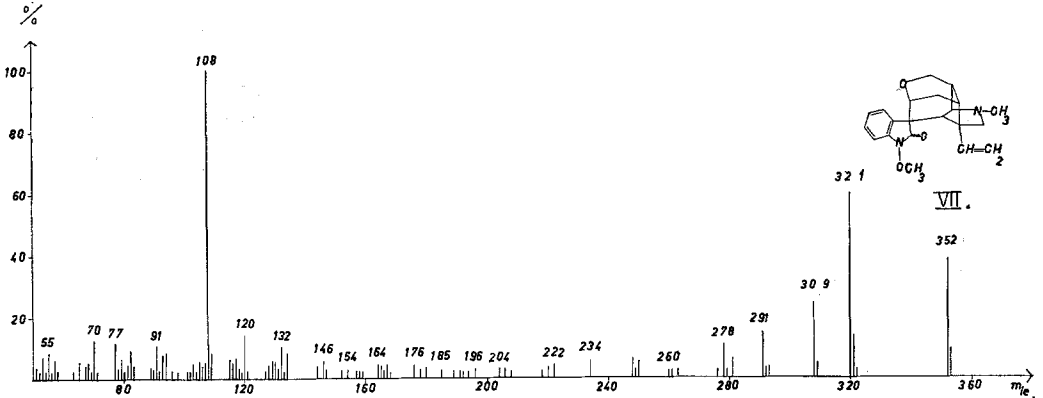


Abb. 6. Gelsemium-Alkaloid A

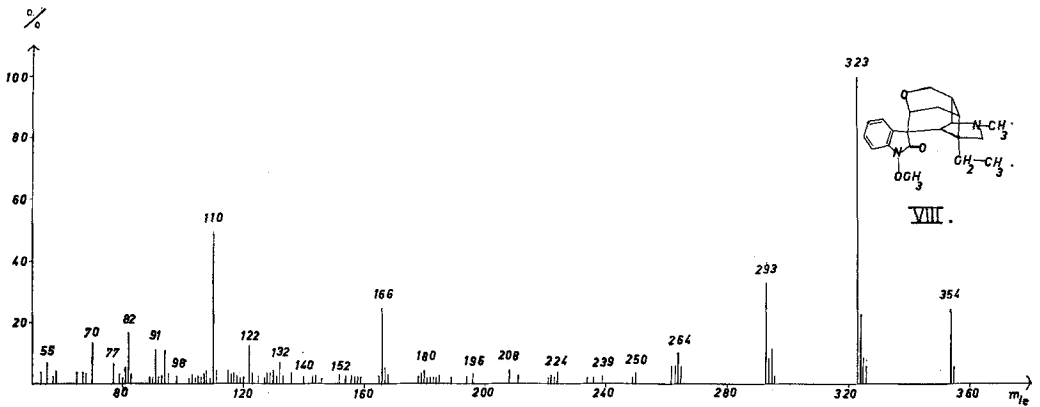


Abb. 7. Dihydrogelsemium-Alkaloid A

des Gelsemins mit den Ionen 279 und 251 um 30 Masseneinheiten verschobenen — Bruchstücke m/e 309 und 281. Das Hydrierungsprodukt, Dihydrogelsemium-Alkaloid A (VIII), zeigt im Massenspektrum die erwartete Verschiebung des Basepeaks zur Masse 110. Zugleich tritt das infolge der Anwesenheit der Äthylgruppe erklärable Ion m/e 166 auf (siehe das Massenspektrum des Dihydrogelsemins). Da sich — zum Unterschied von Gelsemin — bei Gelsemium-Alkaloid A mit einem Gemisch D_2O —Deuteroäthanol kein aktiver Wasserstoff nachweisen

läßt, muß, in Übereinstimmung mit den massenspektrometrischen Befunden, dem Gelsemium-Alkaloid A die Struktur eines N-1-Methoxygelsemins zukommen.

In sehr guter Übereinstimmung damit steht auch das NMR-Spektrum von Gelsemium-Alkaloid A, das im Vergleich zu Gelsemin eindeutig das Fehlen der NH-Gruppe erkennen läßt, dafür aber zwei Singulettts von Methylgruppen aufweist; obwohl die direkte Gegenüberstellung der NMR-Spektren von I und VII dadurch etwas kompliziert wird, daß bei I die Möglichkeit einer intermolekularen Wasserstoffbrückenbildung besteht, läßt sich die Vinylgruppe am Auftreten aller zwölf Linien des *ABX*-Systems erkennen; schließlich zeigt das Multiplet der vier Benzolprotonen an, daß der Benzolring im Oxindolteil des Moleküls unsubstituiert ist. Eine ausführlichere Besprechung der NMR-Spektren der Gelsemium-Alkaloide, die auch für die Strukturermittlung von Gelsemium-Alkaloid C wertvoll waren, soll an anderer Stelle erfolgen.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. *L. Marion* und Herrn Dr. *O. E. Edwards*, National Research Council of Canada, für die Überlassung von Vergleichssubstanzen (Gelsedin und Gelsemicin) bestens danken. Für die Aufnahme und Diskussion der 100-MHz-NMR-Spektren sind wir Herrn Dr. *G. Schulz*, Sandoz-Forschungsinstitut Wien, zu besonderem Dank verpflichtet, ebenso Herrn Dr. *K. Varmuza*, Institut für allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien, für die Aufnahme eines hochaufgelösten Massenspektrums.

Herrn Prof. Dr. *U. Schmidt* danken wir für seine wertvollen Hinweise und sein stets förderndes Interesse, Herrn Prof. Dr. *G. Spiteller* für einige kritische Diskussionsbemerkungen.

Experimenteller Teil

Es werden folgende Abkürzungen verwendet: *An* = Aceton, *Bu* = Butanol, *Chf* = Chloroform, *DC* = Dünnschichtchromatographie, -chromatogramm, *Diä* = Diäthylamin, *MeOH* = Methanol, *PC* = Papierchromatographie, -chromatogramm, *To* = Toluol.

Herstellung des Extraktes

Insgesamt wurden 9 kg mittelfein gepulverte Wurzel von *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait., in Anteilen zu je 500 g, durch Ausrühren mit zuerst je 3 l 0,1 *n*-HCl und dann noch zweimal mit je 2,5 l 0,05 *n*-HCl extrahiert. Die vereinigten Lösungen, durch Absaugen von Drogenteilchen befreit, alkalisierte man mit je 180 ml konz. NH₃; zum Ausschütteln der Alkaloidbasen verwendeten wir dreimal 450 und zweimal 300 ml *Chf*. Nach Abtrennung der *Chf*-phasen (die wegen der Emulsionsbildung längere Zeit in Anspruch nimmt) trockneten wir mit wasserfr. Na₂SO₄, filtrierten und brach-

ten unter vermindertem Druck zur Trockene (Rotationsverdampfer). Auf diese Art resultierten 55,5 g Extrakt mit einem Alkaloidgehalt von 52,7%.

Die Anreicherung der Nebenalkaloide (Abtrennung des Hauptalkaloides Gelsemin) erfolgte in Anlehnung an das von *Marion* und *Schwarz*¹² beschriebene Verfahren. Dazu wurden 43,8 g des Extraktes in möglichst wenig *Chf* gelöst; die Lösung schüttelten wir portionsweise mit insgesamt 500 ml 10proz. Essigsäure aus. Nach Alkalisieren mit konz. NH_3 wurden die Alkaloide wieder mit *Chf* quantitativ aus der wäßrigen Phase ausgeschüttelt. Die so vorgereinigten Alkaloide nahmen wir in so viel heißem *An* auf, daß eine gesätt. Lösung entstand und ließen langsam abkühlen. Nach mehrstdg. Stehen im Kühlschrank setzte sich die Hauptmenge Gelsemin als leicht braun gefärbter Kristallbrei ab, nach Absaugen und Trocknen 14,8 g; durch nochmaliges Umkristallisieren aus *An* erhielten wir 5,83 g reines Gelsemin.

Die Mutterlauge wird mit der ersten *An*-Lösung vereinigt und gibt nach Eindampfen 15,9 g Extrakt, der weitgehend von Gelsemin befreit ist; das lockere, gelbbraune Pulver weist einen Alkaloidgehalt von 69,5% auf.

Chromatographische Trennung

8,12 g Extrakt (von Gelsemin weitgehend befreit, s. o.) wurden an Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt. II) chromatographiert. Wir verwendeten dazu ein Chromatographierrohr mit 7,5 cm Durchmesser, das mit 1000 g Al_2O_3 (Akt. II) gefüllt wurde, wobei sich eine Füllhöhe von 22 cm ergab. Auf diese Säule wurde das Extrakt, in wenig *Chf*-wasserges. *Chf* (3 + 1) gelöst, aufgetragen; als mobile Phase verwendeten wir Gemische *Chf*-wasserges. *Chf*, zuletzt mit geringen Zusätzen an *MeOH* (Tab. 1).

Die Kontrolle der Fraktionierung erfolgte durch *DC* auf Kieselgel G, 0,25 mm, aktiviert, mit dem Fließmittel *Chf—An—Diä* (5 + 4 + 1)¹⁴, Kammersättigung. Sichtbarmachung nach dem Trocknen (30 Min., 120 °C) durch Besprühen mit Kaliumjodoplatinlösung nach *Munier*¹⁵. *R_f*-Werte, auf Gelsemin bezogen (*R_G*-Werte) und Färbungen: Gelsemin 1,00, violett; Gelsemium-Alkaloid A 1,18, violett; Gelsedin 0,85, graublau; Gelsemicin 0,82, graublau; Gelsemium-Alkaloid C 0,65, violett.

Tabelle 1. Chromatographie eines Extraktes mit Nebenalkaloiden von *Gelsemium sempervirens* (L.) Ait.

Fraktion Nr. (je 200 ml)	Mobile Phase	enthält:
1—217	<i>Chf</i> -wasserges. <i>Chf</i> (3 + 1)	Farbstoffe, Gelsemium-Alkaloid A und C, Gelsemin, Gelsemicin, Gelsedin, unbekannte Alkaloide B, E, F, H, J, K
218—263	<i>Chf</i> -wasserges. <i>Chf</i> (1 + 1)	unbekannte Alkaloide N, M, L, J
264—351	<i>Chf</i> -wasserges. <i>Chf</i> (1 + 1), + 0,5% <i>MeOH</i>	unbekannte Alkaloide N, M, L, J, O, P, Q, R
352—450	<i>Chf</i> -wasserges. <i>Chf</i> (1 + 1), + 1% <i>MeOH</i>	unbekannte Alkaloide O, R, Sempervirin

Präparative *PC* zur Gewinnung von Gelsemium-Alkaloid A

In den Fr. 11 bis 17 ist nur *ein* Alkaloid, nämlich Gelsemium-Alkaloid A enthalten, aber von Farb- und Ballaststoffen begleitet. Zur Gewinnung von reiner Substanz diente die präparative *PC* auf Whatman 1-Papier, das mit Phosphatpuffer pH 6,6 imprägniert wurde; als mobile Phase verwendeten wir das mit dem gleichen Phosphatpuffer gesättigte Gemisch *sec. Bu—To* (1 + 1)¹⁶. Chromatographiedauer für ca. 45 cm Laufstrecke (absteigend) etwa 10 Stdn. R_G -Wert des Gelsemium-Alkaloids A: 1,30; Sichtbarmachung: unter der UV-Lampe bei 254 nm dunkelviolette Fluoreszenz. Insgesamt wurden auf 84 Chromatogrammen (18 × 60 cm) 420 mg des Rückstandes der Fr. 11 bis 17 aufgetrennt, wobei schließlich 14,5 mg kristallines Gelsemium-Alkaloid A anfielen. Vor Aufnahme der NMR- und Massenspektren wurde die Substanz noch durch Sublimation im Hochvak. bei 200 bis 250 °C (Luftbad) gereinigt; Schmp. 245°.

Mikrohydrierungen

Die Hydrierungen wurden mit je 4 mg I und VII, in 2 ml Äthanol gelöst, in einer Mikrohydrierungsapparatur nach *Clausson-Kaas*¹⁷ ausgeführt, unter Verwendung von je 10 mg PtO₂ als Katalysator, ohne Überdruck und bei Raumtemp.; die Aufnahme von Wasserstoff erfolgte quantit. innerhalb von 30 Min. Dihydrogelsemin (II), Kristalle aus *An—Äther*, Schmp. 124—125 °C. Dihydrogelsemin-Alkaloid A (VIII), Kristalle aus *An—Äther*, Schmp. (Zers.) 258—260 °C; IR: Carbonylbande bei 1725 cm⁻¹ (KBr-Pressling).

NMR- und Massenspektren

Die Massenspektren wurden mit einem Massenspektrometer der Type CH-7 der Fa. Varian bei einer Ionenquellentemperatur von 150 °C und einer Elektronenenergie von 70 eV gemessen. Die Temperatur im Direkt-einlaßsystem betrug bei den meisten Verbindungen etwa 90 °C. Die Aufnahme des hochaufgelösten Massenspektrums erfolgte mit einem Gerät der Type SM-1 B der Fa. Varian.

Der Deuteriumaustausch wurde direkt im Einlaßsystem des Massenspektrometers mit D₂O durchgeführt, bei Gelsedin haben wir, um einen höheren Deuterierungsgrad zu erreichen, ein Gemisch aus D₂O—Deuteroäthanol verwendet.

Die NMR-Spektren wurden mit einem HA-100 Spektrometer der Fa. Varian in CDCl₃ mit *TMS* als innerem Standard aufgenommen.

Die Bestimmung der (nicht korrigierten) Schmelzpunkte erfolgte mit einem Heiztischmikroskop nach *Kofler*.

Literatur

- ¹ *H. Conroy* und *J. K. Chakrabarti*, *Tetrahedron Letters* **1959**/4/6.
- ² *F. M. Lovell*, *R. Pepinsky* und *A. J. C. Wilson*, *Tetrahedron Letters* **1959**/4/1.
- ³ *E. Wenkert*, *J. C. Orr*, *S. Garratt*, *J. H. Hansen*, *B. Wickberg* und *C. L. Leicht*, *J. org. Chem.* **27**, 4123 (1962).
- ⁴ *M. Przybylska* und *L. Marion*, *Canad. J. Chem.* **39**, 2124 (1961).

- ⁵ L. D. Antonaccio, N. A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrueggen, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2161 (1962).
- ⁶ B. Gilbert, J. A. Brissolese, N. Finch, W. I. Taylor, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **85**, 1523 (1963).
- ⁷ M. Shamma und K. F. Foley, J. org. Chem. **32**, 4141 (1967).
- ⁸ W. I. Taylor, J. org. Chem. **30**, 309 (1965).
- ⁹ I. Ognyanov, Chem. Ber. **99**, 2052 (1966).
- ¹⁰ J. B. Hendrickson und J. J. Sims, Tetrahedron Letters **1963**, 929.
- ¹¹ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. I: Alkaloids, S. 150. San Francisco: Holden-Day Inc. 1964.
- ¹² H. Schwarz und L. Marion, Canad. J. Chem. **31**, 958 (1953).
- ¹³ M. Wichtl, A. Nikiforov, G. Schulz, S. Spöner und K. Jentzsch, Mh. Chem. **104**, 99 (1973).
- ¹⁴ D. Waldi, K. Schnackerz und F. Munter, J. Chromatogr. **6**, 61 (1961).
- ¹⁵ R. Murvier, Bull. soc. chim. France **19**, 852 (1952).
- ¹⁶ J. Büchi und H. Schumacher, Pharm. Acta Helv. **32**, 462 (1957).
- ¹⁷ N. Clausson-Kaas und F. Limborg, Acta Chem. Scand. **1**, 884 (1947).