

Alkaloide aus Cortex Condurango

Marsdenia cundurango Reichenb. fil.*

Von

Matthias Pailer und Dietmar Ganzinger

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien,
Österreich

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 16. September 1974)

*Alkaloids from Cortex Condurango (Marsdenia cundurango
Reichenb. fil.)*

From the CH_2Cl_2 extract of the bark of *Marsdenia cundurango* Reichenb. fil. (Cortex Condurango) a mixture of basic compounds could be isolated. Repeated thin layer and column chromatography yielded two alkaloids in pure form. For Kondurangamin A, which would be the mayor alkaloid with a content of 0.0007%, the structure was determined as 3 β ,14 β ,20-trihydroxy-11 α -nicotinoyloxy-12 β -acetoxy-5 α ,14 β -pregnane and for Kondurangamin B as 3 β ,11 α ,12 β ,14 β -tetrahydroxy-20-nicotinoyloxy-5 α ,14 β -pregnane.

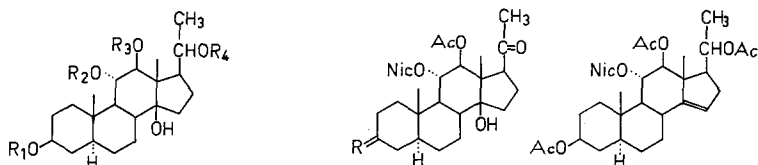
Die Stammrinde der in Ecuador und Peru heimischen Liane *Marsdenia cundurango* Reichenb. fil. (Familie Asclepiadaceae) wurde 1871 in die Therapie eingeführt. Bis in die Gegenwart hat die Droge Cortex Condurango eine gewisse Bedeutung als bitterstoffhaltiges Magenmittel (Stomachicum amarum) behalten.

Als wirksamer Inhaltsstoff gilt das erstmals von *Vulpinus*¹ dargestellte Glykosid Condurangin. Sein Zuckeranteil wurde von *Zechner*^{2, 3} und *Korte*^{4, 5} untersucht, um die Konstitutionsermittlung der Aglykone waren *Tschesche* und Mitarb.⁶⁻¹⁰ bemüht, die das Condurangin der früheren Autoren als ein Gemisch nahe verwandter Glykoside erkannten und daraus die Aglykone Kondurangogenin A und Kondurangogenin C (1) isolieren und ihre Konstitution aufklären konnten.

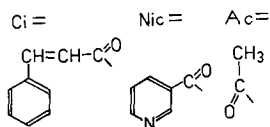
* Die Bezeichnung der Pflanze und der Droge erfolgt gemäß dem Österreichischen Arzneibuch, 9. Ausg. (1960): Cortex Condurango — *Marsdenia cundurango* Reichenb. fil. — Kondurangorinde.

Bereits in der älteren Literatur über *Cortex Condurango* werden auch strychninartig wirkende Alkaloide erwähnt. Es sind dies allerdings ganz unbestimmte Angaben, die von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten, so daß man an Verwechslungen und Verfälschungen der Droge gedacht hat.

Anlässlich einer orientierenden Prüfung einiger *Periplocaceen* und *Asclepiadaceen* berichten *Reichstein* und *Abisch*¹¹ über das Vorkommen von Alkaloiden in *Marsdenia*-Arten (*M. tinctoria* R. Br.,



- 1: $R_1 = R_4 = H, R_2 = Ci$
 $R_3 = Ac$
 2: $R_1 = R_4 = H, R_2 = Nic$
 $R_3 = Ac$
 3: $R_1 = R_3 = R_4 = Ac, R_2 = Nic$
 4: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$
 8: $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = Nic$
 9: $R_3 = H, R_1 = R_2 = Ac$
 $R_4 = Nic$
 10: $R_1 = R_2 = R_3 = Ac, R_4 = Nic$
- 5: $R = H_2$ 7
- 6: $R =$



M. rostrata var. *dunnii* und *M. rostrata*). *Streicher* konnte im Anschluß an die Untersuchung der Alkaloide von *Vincetoxicum officinale* Moench.¹² in der Kondurangorinde Spuren von Alkaloiden¹³ feststellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diesen Befund weiter zu verfolgen. Vorversuche¹⁴ zeigten einen geringen Gehalt an Alkaloiden, die aus ihren Massen- und NMR-Spektren als Nicotinsäureester von Polyhydroxysteroiden zu erkennen waren. Damit war ein bis dahin für die Familie der *Asclepiadaceen* unbekannter Alkaloidtyp aufgefunden.

Für die Konstitutionsermittlung wurde eine große Menge der handelsüblichen Droge nach Befeuchten mit wäßr. Ammoniaklösung mit Methylchlorid im Soxhlet-Apparat extrahiert. Die Anreicherung der Rohbasen erfolgte durch mehrmaliges Ausschütteln dieses Extraktes mit verdünnter

Schwefelsäure. Wiederholte Anwendung von präparativer Dünnschicht- und Säulenchromatographie ermöglichte die Isolierung von zwei Alkaloiden, welche als Kondurangamin A und Kondurangamin B bezeichnet werden sollen.

Kondurangamin A

Nach dünn-schichtchromatographischer Trennung wurde aus einer Fraktion mittlerer Polarität dieses Alkaloid als schwach gelbbraun bzw. rot gefärbte amorphe Substanz erhalten.

Die Färbung beruht wahrscheinlich auf nicht weiter abtrennbaren Zersetzungsprodukten oder auf ursprünglich nur in Spuren vorhandenen Begleitstoffen, die sich bei der Isolierung des Kondurangamin A angereichert haben. Die Anwesenheit dieser geringfügigen Verunreinigung beeinflusste die empfindlichen Infrarot- und Massenspektren nicht und konnte daher bei der weiteren Untersuchung unbeachtet bleiben.

Wie im folgenden begründet werden soll, wird dem Kondurangamin A die Summenformel $C_{29}H_{41}NO_7$ und die Struktur **2** zugeschrieben.

Das Massenspektrum des Kondurangamin A zeigt ein Molekulargewicht von 515 und bestätigt das Vorliegen eines mit Nicotinsäure veresterten Steroids. Die veresterte Nicotinsäure ist in den Signalen *m/e* 124, 106, 79 und 78 zu finden, die der protonierten Nicotinsäure, dem Nicotinoyl-Ion und den aus letzterem durch HCN- bzw. $HCN + H^+$ -Abspaltung gebildeten Ionen entsprechen¹⁵.

In einem vollständig Protonen-entkoppelten ¹³C-NMR-Spektrum sind deutlich 29 Kohlenstoffsignale zu sehen. Fünf davon sind aromatischer Natur und können auf Grund der chemischen Verschiebung dem Pyridinring zugeordnet werden. Weiters sind zwei Kohlenstoffatome zu finden, die Ester-carbonylgruppen angehören. Die verbleibenden 22 Kohlenstoffatome schließen das Vorliegen eines Cardenolids aus, was auch mit dem negativen Ergebnis der entsprechenden Farbreaktionen übereinstimmt und die Annahme eines Desacylgenins vom Pregnantyp nahelegt.

Im IR-Spektrum (KBr) erkennt man die merklich aufgespaltene Carbonylabsorption bei 1725 cm^{-1} , die mehr als *eine* Estergruppierung anzeigt. Die scharfe Absorption im Aromatenbereich (1585 cm^{-1}) stammt von der Nicotinsäure. Die Anwesenheit der Essigsäure kann aus Banden bei 1370 cm^{-1} und 1250 cm^{-1} gefolgert werden. Bei sehr kurzer Wellenlänge fällt die breite Absorption mehrerer freier Hydroxylgruppen auf.

Im 100-MHz-NMR-Spektrum findet man im Aromatenbereich wieder deutlich die Nicotinsäure: H-2: 9,14 ppm (Singulett), H-4: 8,30 ppm (triplett. Dublett mit $J_{4,5} = 8\text{ Hz}$ und $J_{4,2}\text{ bzw. }6 = 2\text{ Hz}$), H-5: 7,52 ppm

(Quartett mit $J_{5,4} = 8$ Hz und $J_{5,6} = 5$ Hz) und H-6: 8,77 ppm (Dublett mit $J_{6,5} = 5$ Hz). In den Signalen dieser vier Protonen sind noch weitere Kopplungen ($J \approx 1$ Hz) zu ersehen, die auf die Wechselwirkung mit dem Stickstoff zurückzuführen sind.

Im NMR-Spektrum sind weiters ein Triplet bei 5,77 ppm (1 H, $J = 10$ Hz) und ein Dublett bei 5,48 ppm (1 H, $J = 10$ Hz) erkennbar. Das Spektrum zeigt ferner vier Methylgruppen, wovon eine zu einem Dublett ($J = 6$ Hz) aufgespalten ist.

Es wurde nun das Kondurangamin A mit Chromsäure unter milden Bedingungen oxydiert. Das IR-Spektrum des so erhaltenen 3,20-Bisdehydrokondurangamin A (5) hat nur noch eine schwache, bei 3450 cm^{-1} liegende Hydroxylabsorption. Sie entspricht der tertären 14β -Hydroxylgruppe, die ohne Zerstörung des Gesamtmoleküls nicht oxydiert werden kann. Zu den bis dahin beobachteten Carbonylbanden kommt eine neue bei 1685 cm^{-1} hinzu, die das in der Seitenkette gebildete Methylketon anzeigt. Im NMR-Spektrum des Oxydationsproduktes 5, das sich nur wenig von dem des Kondurangamin A unterscheidet, tritt statt des Dubletts bei 1,28 ppm ein Singulett, u. zw. bei tieferem Feld, auf. Die Lage einer freien Hydroxylgruppe am C-20 kann damit als gesichert angesehen werden.

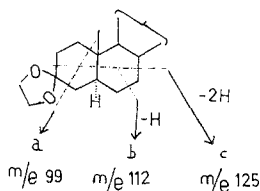
Bei der Acetylierung des Kondurangamin A mit Essigsäureanhydrid/Pyridin werden nur 2 OH-Gruppen acetyliert; dabei entsteht 3, in dessen IR-Spektrum die starke Hydroxylabsorption des Alkaloids zu der verbleibenden schwachen Bande der 14β -Hydroxylgruppe reduziert ist.

Nach Spaltung des Kondurangamin A mit methanol. Kalilauge konnte als saurer Bestandteil Nicotinsäure isoliert und als ihr Methyl-ester im Massenspektrum identifiziert werden¹⁵. Als Desacylverbindung war das Pentahydroxypregnan (4) $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (*m/e* 368), zu finden, das mit dem in den Bitterstoffen der Droge vorkommenden Desacylkondurangogenin C⁸ identisch ist, wie durch eingehendere Untersuchungen (siehe unten) bewiesen werden konnte. Auch die Acetylgruppe wurde direkt nachgewiesen: nach Spaltung des Alkaloids mit LiAlH_4 wurden ihre Reduktionsprodukte, Acetaldehyd und Äthanol, nach gaschromatographischer Trennung im Massenspektrum identifiziert¹⁵.

Das Kondurangamin A ist also ein Pentahydroxypregnan, das mit Essigsäure und Nicotinsäure verestert ist. Von den restlichen drei freien Hydroxylgruppen können zwei leicht acetyliert oder oxydiert werden. Die Verteilung der funktionellen Gruppen am Steroidgerüst wurde nun entsprechend den Reaktionen, die zur Konstitutionsermittlung der Bitterstoffe vorgenommen wurden⁶, bestimmt.

Die Verteilung der drei freien Hydroxylgruppen konnte rasch ermittelt werden. Durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren von

Kondurangamin A (**2**) und der 3,20-Bisdehydro-Verbindung (**5**) wurde die Lage einer oxydierbaren Hydroxylgruppe am C-20 der Seitenkette festgelegt. Die zweite, leicht zum Keton oxydierbare Hydroxylgruppe war nach biogenetischen Überlegungen an der 3 β -Stellung anzunehmen. Zum Beweis wurde das 3-Äthylenketal (**6**) hergestellt. Über das Fragmentierungsverhalten solcher Verbindungen bei der Massenspektrometrie und über die Einflüsse von Substituenten in den Ringen A und B liegen bereits mehrere Untersuchungen vor^{16, 17, 18}.



Das für 3-Äthylenketale charakteristische Bruchstück **a** mit m/e 99 erscheint mit sehr großer Intensität. Die beiden Bruchstücke **b** und **c** mit m/e 112 bzw. m/e 125 sind viel schwächer zu erkennen, beweisen aber nach den in der Literatur beschriebenen Serienuntersuchungen^{16, 18}, daß in den Ringen A und B nur die 3-Stellung substituiert ist und daß die Ringe *trans* verknüpft sind.

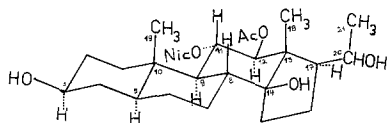
Die verbleibende freie Hydroxylgruppe muß an einem tertiären Kohlenstoffatom in sterisch stark gehinderter Lage sitzen, denn sie konnte weder mit Essigsäureanhydrid/Pyridin verestert, noch mit Chromsäure ohne Zerstörung des Gesamtmoleküls oxydiert werden. Die leichte Dehydratisierbarkeit des 3,20-Diacetates (**3**) mit Thionylchlorid bestätigt die nach biogenetischen Überlegungen vorgeschlagene 14 β -Stellung, wie sie auch in anderen Steroiden von Asclepiadaceen gefunden wurde.

Die beiden veresterten Hydroxylgruppen müssen auf Grund der NMR-Spektren eine 1,2-Diolgruppierung bilden, denn alle Spektren des Kondurangamin A und seiner Derivate zeigen ein Dublett und ein Triplett. Beide Signale haben die gleiche Kopplung von 10 Hz und ihre Intensitäten entsprechen jeweils einem Proton. Aus der chemischen Verschiebung sind das Dublett und das Triplett den beiden Wasserstoffatomen zuzuordnen, die sich mit den Estergruppen an einem gemeinsamen Kohlenstoffatom befinden. Das Aufspaltungsmuster läßt aber weiters erkennen, daß die 1,2-Diolgruppierung auf einer Seite von einem tertiären und auf der anderen von einem quartären Kohlenstoffatom begrenzt ist, da nur nach einer Richtung eine Kopplung erfolgt. Die drei miteinander in Wechselbeziehung stehenden Wasserstoffatome

lassen eine sehr ähnliche räumliche Anordnung erwarten, da nur eine einzige Kopplungsgröße zu finden ist.

Eine 1,2-Diolgruppierung mit den genannten Eigenschaften läßt sich in einem Pregnan in jedem der vier Ringe unterbringen. In unserem Fall ist das Vorliegen an den Ringen A und B auf Grund des massenspektrometrischen Verhaltens des 3-Äthylenketals (6) auszuschließen. Auch im Ring D läßt sich ein solches Diol nicht unterbringen. Aus dem Kondurangamin A-diacetat (3) kann mit Thionylchlorid leicht Wasser abgespalten werden. Das Dehydratisierungsprodukt (7) zeigt eine positive Reaktion mit Tetranitromethan, die Doppelbindung wird rasch mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin reduziert. Dies beweist eine Δ^{14} -Stellung, da eine Δ^8 (14)-Doppelbindung unter diesen Bedingungen nicht angegriffen wird. Stünde nun eine veresterte Hydroxylgruppe an C-15, so müßte diese Enolesterstruktur im IR-Spektrum durch die Verschiebung einer Carbonylbande zu erkennen sein. Da dies nicht der Fall ist, bleibt für das 1,2-Diol nur noch der Ring C übrig.

Die sterische Anordnung der Diolgruppe ergibt sich aus der Auswertung von NMR- und Massenspektren. In den NMR-Spektren ist für das Dublett und das Triplet eine gleich große Kopplung von 10 Hz zu finden. Aus der zuerst theoretisch von *Karplus* und *Conroy* vorhergesagten Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstanten vom Diederwinkel ist für die Kopplungsgröße von 10 Hz mit einem Diederwinkel von etwa 180° zu rechnen¹⁹. Betrachtungen am Modell des Kondurangamin A zeigen, daß Diederwinkel dieser Größe nur bei einer allgemeinen *trans*-Anordnung der Wasserstoffatome an C-9, C-11 und C-12 möglich sind. Das bedeutet aber, daß die beiden Estergruppen die sterisch günstigere äquatoriale Lage einnehmen.



Durch einen Doppelresonanzversuch konnte im NMR-Spektrum auch die Lage des Wasserstoffes an C-9 festgestellt werden. Die Einstrahlung der Frequenz eines Tripletteiles bei 5,28 ppm zeigte das dem H-9 entsprechende Resonanzsignal bei 1,46 ppm. In dem nun erhaltenen Dublett ist die Kopplung zum Wasserstoff an C-8 deutlich zu erkennen. Aus der Größe von 12 Hz ist nach der Beziehung von *Karplus* mit einem Diederwinkel von etwa 180° zu rechnen. Dies beweist die *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C.

Durch eine weitere Entkopplung versuchten wir auch das am C-20 befindliche Proton im Spektrum zu lokalisieren. Die zu einer sekundären

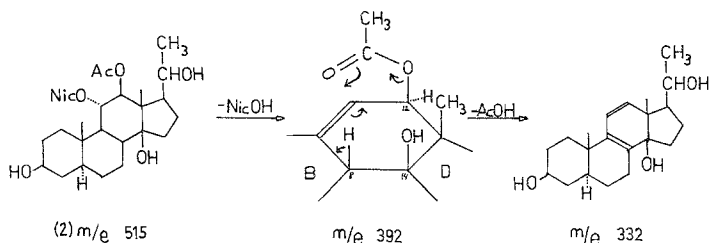
Hydroxylgruppe geminalen Protonen sollen im Bereich von 3,0 bis 4,0 ppm erscheinen²⁰. Die Wechselwirkung des Wasserstoffes am C-20 mit den insgesamt vier Protonen an C-17 und C-21 muß eine starke Aufspaltung ergeben. Eine genaue Lokalisierung des Multipletts fiel schwer, da das 3 α -Proton, das auch neben einer sekundären Hydroxylgruppe liegt, bei NMR-Aufnahmen ähnlicher Verbindungen eine chemische Verschiebung von 3,50 bis 3,65 ppm zeigt.

Die Einstrahlung der Frequenz der dublettischen C-21-Methylgruppe führte zu Entkopplungen mit dem Zentrum bei 3,76 ppm. Neben der Kopplung von 6 Hz, die auch im Dublett der C-21-Methylgruppe zu finden ist, läßt eine weitere, aber mit 10 Hz, die Wechselwirkung mit dem Wasserstoff an C-17 erkennen. Das bei 3,45 ppm liegende Multiplett kann somit eindeutig dem 3 α -Wasserstoff zugeordnet werden.

Der Unterschied zwischen der gefundenen chemischen Verschiebung von 3,45 ppm und der berichteten von 3,50 bis 3,65 ppm ist auf die Verwendung von Deuteromethanol gegenüber Deuteriochloroform als Lösungsmittel und auf eine andere Konzentration bei der Messung zurückzuführen.

Aus den NMR-Spektren war für die beiden Estergruppen die äquatoriale Stellung abgeleitet worden. Die Verteilung der beiden Acylgruppen auf die Hydroxyle konnte mit chemischen Methoden nicht bestimmt werden. In den Massenspektren des Alkaloids waren aber einige Hinweise zu finden.

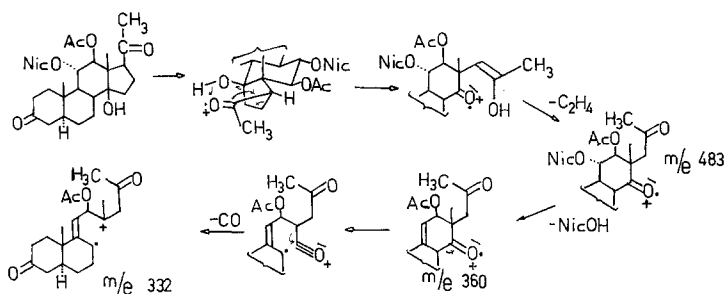
Aus dem Molekülion wird meist zuerst die Nicotinsäure abgespalten, ehe weitere Fragmentierungen eintreten. Dieses Verhalten weist auf eine Veresterung der Nicotinsäure mit der 11 α -Hydroxylgruppe hin, da in acylierten Hydroxysteroiden an dieser Stelle sehr oft eine Abspaltung der Acylgruppen in Form einer 1,2-Eliminierung erfolgt²¹. Hierbei muß es zur Ausbildung einer Δ^9 (Δ^{11})-Doppelbindung kommen. Eine Δ^{11} -Doppelbindung würde nämlich aus der mit der 12 β -



Hydroxylgruppe veresterten Essigsäure eine Enolacetatgruppierung ergeben; Enolacetate spalten vornehmlich Keten ab²², was aber nicht beobachtet wurde. Es erfolgt vielmehr Essigsäureabspaltung, die in dem relativ intensiven Desacylion, m/e 332, zu erkennen ist.

Diese Essigsäureabspaltung ist auch im Fragmentierungsverhalten des Kondurangogenin C (1)* zu beobachten, dessen Massenspektrum wir zur Bestätigung der nahen Beziehung des Alkaloids Kondurangamin A (2) zu dem Bitterstoff Kondurangogenin C aufnehmen konnten. Ein direkter Vergleich der Desacylverbindungen war wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge an Kondurangogenin C nicht möglich.

Auch im Massenspektrum des 3,20-Bisdehydrokondurangamin A (5) ist eine stärkere Nicotinsäureabspaltung aus dem Molekülion als die von Essigsäure deutlich zu sehen. Das Desacylion, m/e 328, verliert dann zweimal 28 Masseneinheiten, was durch einen Abbau des Ringes D erklärt werden kann⁷.



Auch hier wird aus dem $M^+ - NicOH$ -Ion kein Keten, sondern Essigsäure abgespalten. Diese Befunde weisen deutlich darauf hin, daß die Nicotinsäure mit der 11α -Hydroxylgruppe und die Essigsäure mit der 12β -Hydroxylgruppe verestert ist.

Die Auswertung des Massenspektrums des 3,20-Bisdehydrokondurangamin A (5) gab auch Aufschluß über die Konfiguration am Kohlenstoff 17. *Tschesche* und *Fehlhaber*⁷ konnten bei der massenspektrometrischen Untersuchung der durch optische Vermessung konfigurativ aufgeklärten, an C-17 isomeren Pregnane deutliche Unterschiede in ihrem Fragmentierungsverhalten erkennen. Für die 17α -H-Verbindung werden die Fragmente $M^+ - 28$, $M^+ - 46$, $M^+ - 74$, $M^+ - 85$ und $M^+ - 89$ angegeben, die auch in unseren Spektren zu finden waren. Die der 17β -H-Verbindung entsprechenden $M^+ - 18$ -, $M^+ - 51$ -, $M^+ - 69$ - und $M^+ - 88$ -Signale waren bei uns nicht vorhanden.

Djerassi und Mitarb.²³ konnten kein unterschiedliches Fragmentierungsverhalten der an C-17 isomeren Verbindungen beobachten, wie sie bei Untersuchungen von an C-8 mit Deuterium markierten

* Wir danken Herrn Prof. Dr. R. *Tschesche* für die Überlassung einer Substanzprobe Kondurangogenin C.

5 α -Pregnan-20-onen feststellten. Trotzdem ist die 17 β -Konfiguration der Seitenkette im Kondurangamin A sehr wahrscheinlich, denn *Tsche-sche* und Mitarb.^{6, 8} konnten für die sehr ähnlichen Bitterstoffe Kondurangogenin A und Kondurangogenin C die 17 β -Konfiguration der Seitenkette durch optische Vermessung sicherstellen.

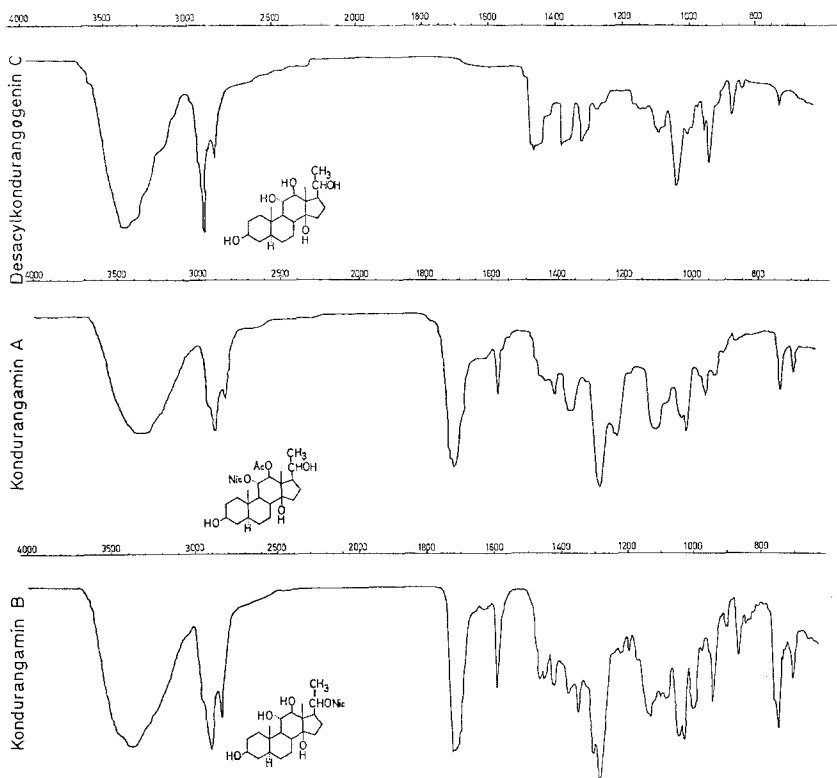


Abb. 1. IR-Spektren von Desacylkondurangogenin C (4), Kondurangamin A (2) und Kondurangamin B (8) (aufgenommen in KBr)

Kondurangamin B

Aus einer polareren Fraktion bei der dünn-schichtchromatographischen Trennung der Basen des Methylenchloridextraktes konnte erstmals ein Inhaltstoff von Cortex Condurango in kristalliner Form isoliert werden. Diese von uns als Kondurangamin B bezeichnete Verbindung hatte nach mehrmaligem Umkristallisieren einen Doppelschmelzpunkt von 119—121°/163—165 °C. Das Molekülion bei m/e 473 im Massenspektrum ergab die Zusammensetzung von C₂₇H₃₉NO₆.

Das IR-Spektrum zeigt eine breite Bande bei 3100—3600 cm^{-1} , die mehreren freien Hydroxylgruppen zuzuordnen ist. Die kaum strukturierte Esterbande bei 1715 cm^{-1} und die scharfe Aromatenabsorption bei 1595 cm^{-1} beweisen die Anwesenheit einer veresterten Nicotinsäure. Diese Nicotinsäureester-Gruppierung ist auch im Massenspektrum des Alkaloids zu finden. Wie beim Kondurangamin A stammt auch hier das stärkste Signal (m/e 124) von protonierter Nicotinsäure, deren weiterer Zerfall in den Ionen m/e 106 (NicO^-) und 79 ($\text{NicO}^- - \text{HCN}$) zu finden ist.

Die Verseifung des Kondurangamin B (8) mit methanol. Kalilauge liefert als Neutralstoff das schon aus dem Kondurangamin A isolierte Genin $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (4). Es erwies sich beim chromatographischen und spektroskopischen Vergleich mit diesem identisch. Aus der sauren Fraktion der Spaltprodukte konnte nur Nicotinsäure isoliert und als ihr Methylester charakterisiert werden¹⁵.

Die anfangs nur aus den massenspektrometrischen Daten aufgestellte Summenformel $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ fand in dieser Verseifung ihre Bestätigung. Danach ist das Kondurangamin B (8) der Nicotinsäureester des Desacylkondurangogenin C (4). Die Frage, welche der fünf Hydroxylgruppen mit Nicotinsäure verestert ist, läßt sich aus den 100 MHz-PMR-Spektren beantworten.

Im Aromatenbereich ist deutlich die Nicotinsäure zu erkennen: H-2: 9,25 ppm (Singulett), H-4: 8,50 ppm (triplett. Dublett mit $J_{4,5} = 8$ Hz und $J_{4,2}$ bzw. $\delta = 2$ Hz), H-5: 7,57 ppm (Quartett mit $J_{5,4} = 8$ Hz und $J_{5,6} = 5$ Hz) und H-6: 8,74 ppm (Dublett mit $J_{6,5} = 5$ Hz).

Das Triplet bei 3,47 ppm mit $J_{11,12} = 10$ Hz und $J_{9,11} = 10$ Hz ist dem axialen 11 β -Wasserstoff, das Dublett bei 3,08 ppm mit $J_{11,12} = 10$ Hz dem axialen 12 α -Wasserstoff zuzuordnen. Auffallend ist die gegenüber dem Kondurangamin A geringere chemische Verschiebung des Triplets bei 5,38 ppm und des Dubletts bei 5,03 ppm. Die Lage dieser beiden Protonensignale zeigt an, daß sich in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft keine großen abschirmenden Gruppen befinden. Die Hydroxylgruppen müssen also an C-11 und C-12 in unveresteter Form vorliegen. Die Struktur dieser Diolgruppierung wird auch durch den Vergleich der NMR-Spektren von Desacylkondurangogenin C (4) und Kondurangamin B (8) bewiesen (Tab. 1).

Die Nicotinsäure kann somit nur mit der Hydroxylgruppe an C-3 oder an C-20 verestert sein. Eine Entscheidung brachten die NMR-Spektren. Das neben einer veresterten Hydroxylgruppe liegende Wasserstoffatom sollte eine chemische Verschiebung von 5 bis 6 ppm zeigen. In den Spektren ist tatsächlich ein Multiplett bei 5,2 ppm (in Deuteromethanol) bzw. bei 5,6 ppm (in Deuteropyridin) zu erkennen.

Das Multiplett des Protons am C-20 entsteht durch die Wechsel-

wirkung mit den Protonen der Methylgruppe und dem 17α -ständigen Wasserstoff des Ringes D. Die C-21-Methylgruppe zeigt eine Aufspaltung zu einem Dublett ($J_{20,21} = 6$ Hz). Die Größe dieser Kopplung weist auf eine kaum behinderte freie Drehbarkeit um die Bindung zwischen C-20 und C-21 hin, da sie einen Mittelwert im *Karplus*-Diagramm darstellt. Neben der $J_{17,20}$ sollte auch in dem untersuchten Multipllett diese 6 Hz große Kopplung dreimal zu finden sein, da die drei Methylprotonen äquivalent zu sein scheinen. Die Einstrahlung der Frequenz der dublettischen C-21-Methylgruppe reduzierte auch das erwartete Oktett ($1 \times J_{17,20} + 3 \times J_{20,21} = 6$ Hz) auf ein Quartett, aus dem $J_{17,20} = 10$ Hz abgelesen werden konnte.

Die Acetylierung des Kondurangamin B mit Essigsäureanhydrid/Pyridin lieferte ein Diacetat (9) und ein Triacetat (10). In den Massenspektren lassen sich die Molekülionen m/e 557 und m/e 599 eindeutig zuordnen.

Die Acetylierung verringerte die Polarität der Alkaloidderivate so stark, daß zur Kernresonanz nun Lösungen in Deuteriochloroform verwendet werden konnten. Durch Verwendung dieses Lösungsmittels war ein direkter Vergleich unserer Meßwerte mit denen von *Zürcher* möglich.

Dieser untersuchte nämlich die Einflüsse von Substituenten auf die Lage der NMR-Signale der angulären Methylgruppen bei mehr als 250 Steroiden in CDCl_3 ²⁴. In seinen Tabellen sind die meisten Substituenten enthalten und die dort zusammengestellten Werte ermöglichen die Berechnung der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppen in einem Steroid.

	Diacetat		Triacetat	
	CH ₃ -19	CH ₃ -18	CH ₃ -19	CH ₃ -18
5 α ,14 β -Androstan	0,767	0,992	0,767	0,992
3 β -OH	0,050	0,008	0,050	0,008
11 α -OAc	0,092	0,058	0,092	0,058
12 β -OH	0,008	0,067		
12 β -OAc			0	0
14 β -OH	0,017	— 0,025	0,017	— 0,025
berechnet:	0,934	1,100	0,926	1,033
gefunden:	0,92	1,00	0,92	1,04
Differenz:	— 0,014	— 0,100	— 0,006	0,007

Für die Methylgruppe CH₃-19 zwischen den Ringen A und B stimmen die berechneten Werte sehr gut mit den gefundenen überein. Die Abweichung für die Methylgruppe CH₃-18 zwischen den Ringen C und D

kann auf verschiedene Gründe zurückgeführt werden. Erstens bewirkt eine 17 β -Stellung der Seitenkette eine Verschiebung zu höherem Feld, zweitens sind auch die Einflüsse der in der Seitenkette befindlichen Nicotinsäure nicht mit in den Tabellen aufgenommenen Verbindungen direkt vergleichbar und drittens kommen in einem so stark substituierten Steroid, wie es das Kondurangamin B darstellt, außer der Additivität der Substituenteneinflüsse noch andere nicht allgemein bestimmbare Faktoren hinzu.

Aus der guten Übereinstimmung der berechneten und der gefundenen Werte kann man einen deutlichen Strukturbeweis für das Kondurangamin B ableiten. Dieser Beweis kann aber auch auf das Kondurangamin A angewandt werden, da in beiden Alkaloiden dasselbe Grundgerüst vorliegt, das nur verschieden verestert ist.

Die Konstitutionsermittlung dieser beiden Alkaloide, von denen das Kondurangamin A mit einem Gehalt von etwa 0,0007% das Hauptalkaloid sein dürfte, zeigen die große Verwandtschaft mit den Geninen der von *Tschesche* untersuchten Bitterstoffe, die sich von Polyhydroxypregnanen mit einer 11,12-Diolgruppierung ableiten. Kurz vor Abschluß der vorliegenden Untersuchungen, war in der Literatur ein Hinweis zu finden, daß *Mitsuhashi* und Mitarb. in anderen Aselepiadaceen (*Marsdenia tomentosa* Decne.²⁵, *Metaplexis japonica* Makino²⁶ und *Cynanchum caudatum* Max.²⁷) einen Nicotinsäure- und Zimtsäureester des Sarcostins gefunden haben, über dessen Vorkommen in *Marsdenia cundurango* Reichenb. fil. sie in einer uns bisher nicht zugänglichen Veröffentlichung berichtet haben²⁸. Dieses Alkaloid konnte von uns bisher noch nicht gefunden werden. *Mitsuhashi* hat bei früheren Untersuchungen²⁹ der Bitterstoffe einer aus dem japanischen Drogenhandel stammenden Kondurangorinde Sarcostin und Marsdenin als Desacylginine erkannt, die Δ^5 -Polyhydroxypregnan-Derivate mit einer 8,14-Diolgruppierung sind. Diese Befunde lassen vermuten, daß von *Marsdenia cundurango* verschiedene chemische Rassen vorkommen.

Wir danken den Herren Dr. *E. Haslinger* (Organisch-chemisches Institut, Universität Wien) und Dr. *G. Schulz* (Sandoz Forschungsinstitut, Wien) für die 100 MHz-NMR-Aufnahmen, ferner Ing. *H. Be-gutter* für die Massenspektren und Dr. *A. F. Kutiak* (Arzneimittelfabrik Dr. Kutiak & Co., Wien) und Doz. Mag. Dr. *P. Spiegel* (Pharmakognostisches Institut, Universität Wien) für die Erlaubnis zur Benutzung der Extraktionsanlagen.

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir ganz besonders für die Bereitstellung der Mittel zur Anschaffung folgender Geräte: Varian MAT 111 und Varian XL-100 (Organ.-chem. Institut der Universität Wien).

Tabelle 1. 100 MHz NMR-Spektren

Ver- bindung	Lösungs- mittel	3 α -H	11 β -H	12 α -H	CH ₃ -18	CH ₃ -19	H-20	CH ₃ -21
2	Pyr.	3,87 m	5,77 t $J_{9,11} = J_{11,12} = 10 \text{ Hz}$	5,48 d $J_{11,12} = 10 \text{ Hz}$	1,07 s	1,77 s	4,06 m	1,84 d $J_{20,21} = 6 \text{ Hz}$
2	Aceton	3,45 m	5,38 t	5,03 d	0,95 s	1,36 s	3,76 m	1,05 d
4	CD ₃ OD		3,51 t	2,96 d	0,97 s	1,07 s	3,74 q	1,19 d
4	Pyr.		4,01 t	3,49 d	1,09 s	1,67 s	4,14 q $J_{20,21} = 6 \text{ Hz} (3 \times)$	1,49 d
5	CDCl ₃		5,54 t	5,07 d	1,11 s	1,86 s	5,17 m	2,06 s
8	CD ₃ OD	3,40 m	3,47 t	3,08 d	0,93 s	0,88 s	5,56 m	1,32 d
8	Pyr.	3,88 m	3,92 t	3,55 d	1,03 s	1,89 s	5,18 m	1,42 d
9	CDCl ₃	5,10 m			1,00 s	0,92 s	5,18 m	1,29 d
10	CDCl ₃	5,10 m	4,60 t	4,82 d	1,04 s	0,92 s	5,18 m	1,29 d

d Dublett, t Triplett, m Multiplett.

Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 111-Gerät bei einer Elektronenenergie von 80 eV aufgenommen. Die Substanzen wurden mit Hilfe eines Goldtiegels über eine Vakuumschleuse direkt in die Ionenquelle eingeführt und dort verdampft (Temp. etwa 90—160 °C). Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Gerät Mod. 237 bestimmt. Die Kernresonanzaufnahmen stammen von Varian XL-100- und Varian HA-100-Geräten, *TMS* als inn. Standard. Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel HF₂₅₄-Platten durchgeführt, die zum Teil von der Fa. Merck fertig bezogen oder selbst mit einer Dicke von 0,25 mm beschichtet wurden. Für präparative Zwecke dienten mit 1 mm Kieselgel PF₂₅₄ (Fa. Merck) beschichtete Platten (20 × 20 cm, 20 × 40 cm oder 20 × 100 cm). Die Säulenchromatographie wurde auf den Trägermaterialien Kieselgel mit 0,05—0,2 mm Korngröße oder Aluminiumoxid (*Brockmann*, Aktivitätsstufe II—III, beides von E. Merck) ausgeführt. Die Sichtbarmachung der Substanzen in den Chromatogrammen erfolgte durch Löschung des im UV-Licht bei 254 nm fluoreszierenden Indikators im Kieselgel oder durch die Verwendung folgender Indikatoren: *Dragendorff*-Reagens nach *Mounier* und *Macheboeuf*³⁰, *König*-Reagens für tertiäre Pyridinverbindungen³⁰, *Kedde*-Reagens für Cardenolide³¹ und Xanthydrolyse-Reaktion auf 2-Desoxyzucker³¹.

1. Extraktion

Die luftgetrocknete, geschnittene Rinde (100 kg) wurde, in Portionen, mit 15proz. wäßr. NH₃ gut durchfeuchtet und nach 12stdg. Mazeration in einem Soxhlet-Apparat mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert. Dann wurde eingengt und mehrmals mit *n*-H₂SO₄ ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit NH₃ alkalisiert und die ausfallenden Alkaloide mit CH₂Cl₂ isoliert. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Reinigung über die Salze erhielt man insgesamt 15,85 g Rohalkaloide, das sind 0,016% bezogen auf das Trockengewicht der Droge.

2. Auftrennung der Rohalkaloide

Durch präparative *DC* auf 20 × 100 cm großen Platten im Laufmittel Benzol—Aceton—Methanol 65 + 30 + 5 erhielt man die Fraktionen 1—7:

Fr.	Menge	<i>R_f</i>	Tageslicht	UV-Licht bei	
				254 nm	350 nm
1	2,53 g	0,00—0,12	braun	Ausl.	blaue Fl.
2	2,44 g	0,13—0,24	gelb	schw. A.	
3	2,11 g	0,24—0,29	gelblich	st. A.	h'blaue Fl.
4	1,65 g	0,29—0,36	rötlich	st. A.	rote Fl.
5	1,32 g	0,37—0,41	gelblich	schw. A.	st. blaue Fl.
6	1,41 g	0,43—0,46			weiße Fl.
7	1,53 g	0,47—0,63	gelblich		h'gelbe Fl.

Alle sieben Fraktionen gaben mit *Dragendorff*-Reagens eine orange-gelbe bis braune Färbung; bei den Fr. 6 und 7 aber sehr schwach. Alle

Alkaloide konnten mit *König*-Reagens als Pyridinderivate erkannt werden. Die Anwesenheit von Cardenoliden und Glykosiden konnte durch die negativen Reaktionen mit *Kedde*-Reagens und Xanthydrol ausgeschlossen werden.

Durch wiederholte Chromatographie auf den vorhin genannten Sorbentien war es möglich, zwei Alkaloide zu isolieren. Der übrige Extrakt an Rohalkaloiden wird wahrscheinlich später untersucht werden.

Kondurangamin A (2), $C_{29}H_{41}NO_7$ amorph.

MS: M^+ = 515 (1), 482 (1), 455 (1), 392 (5), 374 (2), 346 (4), 332 (7), 330 (6), 314 (23), 299 (8), 296 (7), 287 (14), 270 (37), 255 (30), 237 (20), 124 (100), 106 (90), 79 (55), 78 (56), 43 (55).

IR (KBr): 3600—3150 (OH), 1725 (C=O), 1585 (*Nic*), 1370 und 1250 (*Ac*).

Kondurangamin B (8), $C_{27}H_{39}NO_6$, Schmp. 119—121°/163—165 °C.

MS: M^+ = 473, 455 (3), 437 (2), 350 (3), 335 (26), 332 (16), 314 (28), 306 (5), 299 (7), 281 (13), 280 (11), 137 (3), 124 (100), 121 (24), 106 (57), 78 (37).

IR (KBr): 3600—3100 (OH), 1715 (C=O), 1595 (*Nic*).

3. Acetylierung von 2

2,3 mg Kondurangamin A wurden mit 2 Tropfen Ac_2O und 3 Tropfen absol. Pyridin 48 Stdn. bei 20 °C stehengelassen. Nach Eindampfen des Gemisches bei max. 25 °C im Vak. wurde der Rückstand auf Kieselgel-Platten in Chloroform—Methanol 9 + 1 chromatographiert. Die Substanz mit R_f 0,66 wurde als Diacetat (3) isoliert.

3, $C_{33}H_{45}NO_9$.

MS: M^+ = 599, 539, 479, 416, 356 (23), 338 (9), 296 (11), 245 (3), 124 (100), 106 (74), 79 (54), 78 (47), 60 (45).

IR (KBr): 3210 (OH).

4. Alkalische Hydrolyse von 2

15 mg Kondurangamin A wurden in 1 ml 5proz. methanol. KOH unter N_2 1½ Stdn. auf 50 °C erwärmt. Die Lösung wurde dann eingedampft und der gelbliche Rückstand in 1 ml H_2O aufgenommen. Nun wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Nach Abblasen des Äthers mit N_2 schieden sich weiße Kristalle ab, die aus Aceton umkristallisiert wurden: 7,6 mg Desacetyl-kondurangogenin C (4), Schmp. 214—216°/229—230 °C.

MS: M^+ = 368, 350 (5), 332 (5), 314 (7), 306 (6), 288 (18), 147 (25), 125 (33), 109 (40), 107 (38), 97 (70), 81 (43), 55 (48), 43 (100).

Die wäßr. Lösung wurde mit Essigsäure auf pH 5 gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte wurden nach dem Waschen über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Über Nacht schieden sich aus der gelblichen Masse Spuren von Kristallen ab, die aber nicht isoliert werden konnten. Das gesamte Säuregemisch wurde deshalb mit CH_2N_2 in die Methyl ester übergeführt und nach *GC*-Trennung im Massenspektrometer bestimmt. Mit Sicherheit konnte nur Nicotinsäuremethyl ester identifiziert werden¹⁵:

M^+ = 137 (50), 106 (100), 78 (85).

5. LiAlH_4 -Spaltung von 2

17 mg Kondurangamin A wurden in 4 ml trockenem Äther mit 35 mg LiAlH_4 $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der LiAlH_4 -Überschuß wurde mit 2 ml Methanol und 5 ml H_2O zerstört, das ausgefallene $\text{Al}(\text{OH})_3$ über Celite abfiltriert. Anschließende Ätherextraktion lieferte wieder Desacylkondurangogenin C (4).

Die wäßr. Phase wurde mit $2n\text{-H}_2\text{SO}_4$ stufenweise auf pH 3 gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Nach GC-Trennung des Ätherextraktes konnten in den Massenspektren eindeutig Acetaldehyd und Äthanol nachgewiesen werden¹⁵, die von der veresterten Essigsäure im Kondurangamin A stammen müssen. Im Ätherextrakt konnten dann noch einige nicht identifizbare, basische Reduktionsprodukte nachgewiesen werden.

6. 14-Anhydrokondurangamin A-3,20-diacetat (7)

2,6 mg 3 wurden in 1 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0,05 ml SOCl_2 versetzt. Nach 15 Min. bei 0 °C wurde etwas Eis zugegeben und nach einer weiteren Stunde mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde gut mit dest. H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung der Pyridinspuren chromatographiert, war aber im System $\text{CHCl}_3\text{—CH}_3\text{OH}$ 87 + 13 einheitlich:

1,9 mg 7, $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_8$. *MS*: $M^+ = 581$; *IR* (KBr): keine OH-Bande.

7. Hydrierung von 7

1,5 mg 7 wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit 10 mg vorhydriertem Pt/C-Katalysator bei 20 °C und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung erhielt man 1,3 mg Rückstand, der bei DC im System $\text{CHCl}_3\text{—CH}_3\text{OH}$ 9 + 1 einheitlich war. *MS*: $M^+ \approx 583$.

8. Oxydation von 2

15 mg Kondurangamin A, gelöst in 1 ml Aceton, wurden bei 0 °C mit 0,15 ml CrO_3 -Lösung (26,72 g CrO_3 + 23 ml konz. H_2SO_4 + H_2O auf 100 ml aufgefüllt) und 3 ml Aceton innerhalb von 2 Min. unter Rühren versetzt. Nach weiteren 3 Min. wurde das nicht verbrauchte Oxydationsmittel mit einigen Tropfen Methanol zerstört. Das mit 5proz. Na_2CO_3 -Lösung neutralisierte Reaktionsgemisch wurde 8mal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft: 11,3 mg weißes amorphes Produkt.

Nach präp. DC im System $\text{CHCl}_3\text{—CH}_3\text{OH}$ 9 + 1 konnte neben anderen Produkten 3,20-Bisdehydrokondurangamin A (5) isoliert werden.

5, $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_7$, Schmp. 183—187 °C (aus Methanol).

MS: $M^+ = 511$ (13), 493, 483 (18), 465, 451, 426, 388 (10), 366 (10), 365 (17), 360 (38), 332 (33), 328 (34), 317 (11), 310 (18), 300 (31), 285 (13), 272 (23), 267 (14), 258 (17), 167 (27), 124 (100), 109 (47), 107 (47), 106 (72), 78 (60), 43 (60).

IR (KBr): 3240 (OH schwach), zus. 1685 (C=O).

9. 3-Äthylenketal (6, $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_8$) von 5

2,5 mg 3,20-Bisdehydrokondurangamin A (5) wurden in 3 ml Benzol gelöst und mit 1 mg p-Toluolsulfonsäure und 0,1 ml 2-Methyl-2-äthyl-

1,3-dioxolan versetzt. Nach 2 Stdn. wurde mit 3 ml Benzol verdünnt, einmal mit 5proz. KHCO_3 -Lösung und 2mal mit H_2O gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Lösung wurden 2,6 mg Rohprodukt erhalten, die in CHCl_3 — CH_3OH 9 + 1 *dc*-gereinigt wurden.

MS: $M^+ = 555$ (8), . . . , 125 (57), 124 (100), 112 (47), 106 (68), 99 (95).

10. Acetylierung von 8

23,5 mg Kondurangamin B (8) wurden in 1 ml Pyridin gelöst, mit 0,8 ml Ac_2O versetzt und 48 Stdn. bei 35 °C stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C im Hochvak. eingedampft. Das daraus erhaltene Rohprodukt (28 mg) wurde durch *DC* auf Kieselgel im System CHCl_3 — CH_3OH 9 + 1 gereinigt:

Diacetat ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_8$) 9, 7,6 mg, R_f 0,62—0,68.
Triacetat ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_9$) 10, 9,3 mg, R_f 0,70—0,74.

Das Diacetat (9) zeigte im Massenspektrum das Molekülion bei *m/e* 557. Im IR-Spektrum (CHCl_3) war die Intensität der OH-Bande bei 3550 bis 3450 cm^{-1} gegenüber der des Kondurangamin B stark reduziert.

Das Triacetat 10 zeigte im *MS* das Molekülion bei *m/e* 599. Im IR-Spektrum (CHCl_3) war von der OH-Bande nur noch ein schwaches Signal bei 3450 cm^{-1} zu erkennen, das der nicht veresterten 14 β -OH-Gruppe zuzuordnen ist. Die Carbonylbande erfuhr eine weitere Aufspaltung, die sich in zwei Banden bei 1720 und 1740 cm^{-1} zeigte.

11. Alkalische Hydrolyse von 8

2,5 mg Kondurangamin B wurden in 1 ml 2proz. methanol. KOH unter N_2 3 Stdn. auf 40 °C erwärmt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand in 1 ml H_2O aufgenommen. Die alkal.-wässr. Lösung wurde 5mal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden mit H_2O neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; aus Aceton kleine Kristalle (Schmp. 225—229 °C). Der Vergleich der Spektren mit denen des Desacylkondurangogenin C (4), das auch aus dem Kondurangamin A erhalten wurde, bewies die Identität mit dieser Verbindung.

Die extrahierte, wässr.-alkal. Lösung wurde mit *n*- H_2SO_4 auf pH 3 gebracht und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden getrocknet und eingedampft. Der mit CH_2N_2 veresterte Rückstand ließ bei der *GC*-Untersuchung als einzigen Bestandteil Nicotinsäuremethyl-ester erkennen, der durch das Massenspektrum identifiziert werden konnte¹⁵:

$M^+ = 137$, $M^+ - \text{OCH}_3 = 106$, $M^+ - \text{COOCH}_3 = 78$.

Literatur

- ¹ G. Vulpius, Arch. Pharmaz. 3. Rh. XXIII, 299 (1885).
- ² L. Zechner, F. Wischo und H. Wagner, Pharm. Monatsh. 1928, 79 und 102.
- ³ H. J. Cellarius und L. Zechner, Sci. Pharm. [Wien] 34, 10 (1966).
- ⁴ F. Korte, Chem. Ber. 88, 1527 (1955).
- ⁵ F. Korte, H. Barkemeyer und I. Korte, Fortschr. Chem. org. Naturst. 17, 124 (1959).
- ⁶ R. Tschesche, P. Welzel und G. Snatzke, Tetrahedron 21, 1777 (1965).

- ⁷ R. Tschesche, P. Welzel und H.-W. Fehlhaber, *Tetrahedron* **21**, 1797 (1965).
- ⁸ R. Tschesche, M. Baumgarth und P. Welzel, *Tetrahedron* **23**, 249 (1967).
- ⁹ R. Tschesche, H. Kohl und P. Welzel, *Tetrahedron* **23**, 1461 (1967).
- ¹⁰ R. Tschesche und H. Kohl, *Tetrahedron* **24**, 4359 (1968).
- ¹¹ E. Abisch und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **45**, 2090 (1962).
- ¹² M. Pailer und W. Streicher, *Mh. Chem.* **96**, 1094 (1965).
- ¹³ W. Streicher, nicht veröffentlichte Untersuchungen.
- ¹⁴ D. Ganzinger, Dissertation Wien 1974.
- ¹⁵ Eight Peak Index of Mass Spectra, Mass Spectrometry Data Centre Awre, Aldermaston (UK), 2 Bde., 1. Aufl. 1970.
- ¹⁶ Z. Pelah, D. H. Williams, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 3722 (1964).
- ¹⁷ H. Audier, A. Diara, M. de J. Durazo, M. Fetizon, P. Foy und W. Vetter, *Bull. Soc. Chim. France* **1963**, 2827.
- ¹⁸ H. Audier, J. Bottin, A. Diara, M. Fetizon, J. Yassi und R. Goutarez, *Bull. Soc. Chim. France* **1964**, 2292.
- ¹⁹ H. Günther, NMR-Spektroskopie. Stuttgart: 1973.
- ²⁰ J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, Sir E. R. H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G. D. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richards und P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 250.
- ²¹ W. Benz und K. Biemann, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 2375 (1964).
- ²² K. Biemann, D. C. DeJongh und H. K. Schnoes, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 1793 (1963).
- ²³ L. Tökes, R. T. LaLonde und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **32**, 1020 (1967).
- ²⁴ R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **44**, 1380 (1961); **46**, 2054 (1963).
- ²⁵ H. Sasaki, K. Hayashi und H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull. [Tokyo]* in Vorber., zit. nach ²⁷.
- ²⁶ T. Nomura und H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull. [Tokyo]* **20**, 1344 (1972).
- ²⁷ T. Yamagishi, K. Hayashi und H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull. [Tokyo]* **20**, 2289 (1972).
- ²⁸ K. Hayashi und H. Mitsuhashi, *Abstr. Papers, 90th Annu. Meet. of the Pharm. Soc. of Japan, II, 1970*, p. 215, zit. nach ²⁷.
- ²⁹ K. Hayashi und H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull. [Tokyo]* **16**, 2522 (1968).
- ³⁰ E. Stahl, *Dünnschicht-Chromatographie*, 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1967.
- ³¹ M. Wichtl, *Die pharmakognostisch-chemische Analyse, Methoden der Analyse in der Chemie*, Bd. 12. Frankfurt a. Main: 1971.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Pailer
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich