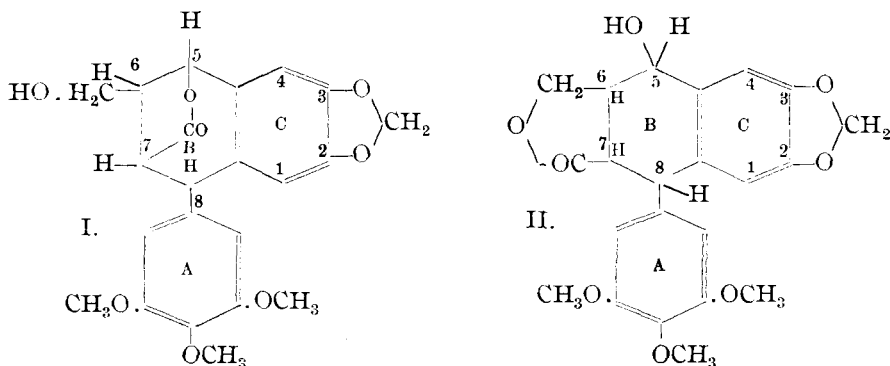


**26. Ernst Späth, Fritz Wessely und Editha Nadler:
Zur Konstitution des Podophyllotoxins und Pikro-podophyllins.**

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 19. Dezember 1932.)

Für die Konstitution von Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin wurden^{1), 2)} die Formeln I und II aufgestellt. In unserer letzten Mitteilung

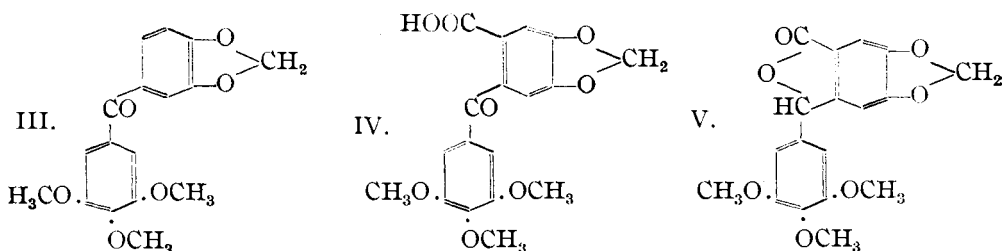


über diesen Gegenstand²⁾ haben wir betont, daß noch Beweise für die Stellung des Trimethoxy-phenyl-Restes und der freien Hydroxylgruppe im hydrierten Kern B zu erbringen seien. Die vorliegende Arbeit liefert einen kleinen Beitrag zu diesen Fragen. Wir haben bei einer bestimmten Ausführungsform der Kaliumpermanganat-Oxydation aus Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin eine bei 214–216° schmelzende Säure erhalten, der nach den Analysen die Formel C₁₈H₁₆O₈ entspricht. Sie enthält 3 Methoxylgruppen, ist einbasisch und ihr mit Diazomethan darstellbarer Methyl ester weist den Schmp. 128–130° auf. Es ist also die Funktion von 5 Sauerstoffatomen festgelegt, außerdem ist es sicher, daß in der Säure noch der Trimethoxy-phenyl-Rest enthalten ist. Die Säure läßt sich durch Reduktion in einen Stoff der Formel C₁₈H₁₆O₇ umwandeln; die Decarboxylierung der Säure C₁₈H₁₆O₈ führt zu einer Verbindung C₁₇H₁₆O₆. Das Verhalten bei der Reduktion macht in unserer Säure die Gegenwart einer Carbonylgruppe wahrscheinlich, denn die dabei entstandene Verbindung C₁₈H₁₆O₇ zeigt das Verhalten eines Lactons. Die restlichen zwei Sauerstoffatome der Ketosäure C₁₈H₁₆O₈ gehören der Methylenedioxy-Gruppe an, die durch Farbreaktionen wahrscheinlich gemacht und durch weitere Versuche sichergestellt werden konnte. Da die Annahme nahe liegend war, daß die Verbindung C₁₇H₁₆O₆ das 3.4.5-Trimethoxy-3'.4'-methylendioxy-benzophenon (III) vorstellt, haben wir diese Verbindung synthetisch bereitet und mit dem beim oxydativen Abbau des Naturstoffes erhaltenen Keton verglichen. Die Synthese wurde durch Kondensation des Chlorides der Trimethyläther-gallussäure mit Brenzcatechinmethyläther nach Friedel-Crafts durchgeführt und lieferte in recht

¹⁾ E. Späth, F. Wessely, L. Kornfeld, B. 65, 1536 [1932]; W. Borsche, J. Niemann, A. 499, 59 [1932].

²⁾ E. Späth, F. Wessely, E. Nadler, B. 65, 1773 [1932].

geringer Ausbeute das gewünschte Keton III. Dieses erwies sich nach dem Schmelzpunkt, der Mischprobe und den Analysen-Resultaten als identisch mit unserem Abbauprodukt. Somit kommt der Säure $C_{18}H_{16}O_8$ die Formel IV zu, während das Lacton $C_{18}H_{16}O_7$ die Konstitution V besitzt.



Borsche und Niemann haben in ihrer vorletzten Abhandlung³⁾ bei der Oxydation des Podophyllotoxins und Pikro-podophyllins ein Lacton der Formel $C_{18}H_{16}O_7$ erhalten, das mit der von uns dargestellten Verbindung in allen Eigenschaften übereinstimmt, und dem sie ohne strengen Beweis die gleiche Konstitutionsformel V zuschreiben, für die wir durch die vorliegende Mitteilung und das frühere Auffinden der Hydrastsäure²⁾ den exakten experimentellen Beweis erbracht haben.

Die Kenntnis der Konstitution von IV und V genügt aber nicht, um mit hinreichender Schärfe Aussagen über die eingangs erwähnten Fragen zu machen. Aus der Konstitution der Säure IV und damit des Lactons V lassen sich, wie es Borsche getan hat³⁾, in Verbindung mit den übrigen Abbauprodukten¹⁾ die Formeln I und II für Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin nur dann ableiten, wenn man a) annimmt, daß die beiden Stoffe γ -Lactone sind, und daß b) der Trimethoxy-phenyl-Rest nicht an das C-Atom 5, sondern bei 8 gebunden ist. Die Annahme a) erscheint noch nicht sicher bewiesen, wenn auch wahrscheinlich; die Annahme b), die wir bereits in unseren Formeln spekulativ zum Ausdruck gebracht haben, ist von Borsche und Niemann durch Versuche wahrscheinlich gemacht worden, weil sonst das Auftreten des Lactons V nach ihrer Meinung nicht leicht erklärt werden könnte.

Die von uns aufgefundene Säure $C_{18}H_{16}O_8$ scheint auch eine Erklärung für eine eigentümliche Reaktion zu ermöglichen, die von Borsche und Niemann⁴⁾ beschrieben und später³⁾ als aufklärungs-bedürftig bezeichnet wurde. Es handelt sich hier um eine bei gelinder Kaliumpermanganat-Oxydation aus „Podophyllsäure“ gewonnene Verbindung, die von den genannten Autoren als eine Lactonsäure der Formel $C_{21}H_{18}O_9$ aufgefaßt wurde. Die Eigenschaften dieser Verbindung (Schmp. 212–214⁰) und die ihres Esters (Schmp. 126–127⁰) stimmen nun mit den Konstanten unserer Abbausäure so gut überein, daß wir die Identität beider vermuten, umsomehr als das Entstehen der nach Borsche und Niemann⁴⁾ optisch neutralen Säure $C_{21}H_{18}O_9$ nach allen sonstigen Resultaten unmöglich erscheint. Wenn das zutrifft, so ist Borsche beim Aufstellen der Formel ein Irrtum unterlaufen, der durch die wenig differierenden Werte für C (ca. 1%) und für

³⁾ W. Borsche, J. Niemann, A. 499, 59 [1932].

⁴⁾ W. Borsche, J. Niemann, A. 494, 126 [1932].

H (0.1 %) bedingt war, der sich aber durch eine Methoxyl-Bestimmung der fraglichen Substanz hätte aufklären lassen.

Zu der kürzlich⁵⁾ erschienenen Notiz von Borsche und Niemann nehmen wir in folgender Weise Stellung:

Den in Punkt 1 enthaltenen Vorwurf haben wir schon einmal unter Angabe bestimmter Gründe abgelehnt. Wir haben in unserer ersten Arbeit⁶⁾ von Versuchs-Resultaten, die von Hrn. Borsche stammen, nur die Podophyllomeronsäure untersucht, und wir konnten die dabei gewonnenen Resultate, ohne Hrn. Borsche in seiner Arbeit zu stören, veröffentlichen, da jene uns nicht zu neuen Ergebnissen verhalfen, sondern, wie schon damals ausdrücklich betont wurde, nur zur Bestätigung von Befunden dienten, die wir schon lange vor dem Erscheinen der ersten Arbeit von Borsche auf einem unabhängigen Wege erhalten hatten. Im übrigen halten wir es nicht für richtig, wenn sich einzelne Autoren die Bearbeitung eines Naturstoffes vorbehalten, da dieses Verfahren, wie aus zahlreichen Beispielen der Literatur hervorgeht, besonders bei schwierigeren Problemen nur den Fortschritt hemmen kann. Im Gegenteil ergibt sich, daß durch die Bearbeitung ein und derselben Frage durch verschiedene Autoren eine raschere Lösung ermöglicht wird. Eine Reservierung erscheint uns nur für die ungestörte Entwicklung einer originellen Arbeitsmethode tunlich.

Die Fassung des Punktes 2 muß von dem nicht informierten Leser mißverstanden werden. Wir haben in unserer ersten Mitteilung⁶⁾, die etwa einen Monat vor der Arbeit Borches³⁾ erschien, mit aller Sicherheit den Trimethoxy-phenyl-Rest A und den 5-fach kohlenstoff-substituierten Kern B auf Grund völlig eindeutiger Reaktionen nachgewiesen und konnten außerdem aus anderen Ergebnissen erstmalig Schlüsse auf den Bau des letztgenannten Komplexes ziehen. Den Wert der Zinkstaub-Destillation haben wir vor allem darin gesehen, daß die Naphthalin-Gruppierung in der Molekel der untersuchten Stoffe nahegelegt wurde. Da wir, wie aus unserer ersten Arbeit⁶⁾ klar hervorgeht, des öfteren betont haben, daß die Ergebnisse der Zinkstaub-Destillation mit aller Vorsicht aufzunehmen seien, haben wir in ihnen nur eine Arbeits-Hypothese erblickt, die wir von allem Anfang an durch andere Versuche zu stützen bemüht waren. In dieser Richtung bewegten sich die Untersuchungen, die wir in unserer zweiten Arbeit²⁾ mitgeteilt haben, und die das Vorliegen eines Naphthalin-Derivates bestätigten. Mit der damals abgeleiteten Konstitutionsformel war das Auftreten des 1.6-Dimethylnaphthalins nicht in Einklang zu bringen, sondern nur das 2-Methylnaphthalin zu erwarten, das Borsche, allerdings aus „Phyllomeronsäure³⁾“, rein erhalten hatte. Bei der Zinkstaub-Destillation von Podophyllotoxin und Podophyllomeronsäure entsteht hingegen kein reines 2-Methylnaphthalin. Die Naphthalin-Fraktion, die wir aus diesen Stoffen erhalten hatten, ist, worauf wir selbst aufmerksam wurden, allem Anschein nach ein Gemisch, auf dessen Zusammensetzung wir noch zurückkommen werden. Es ist bemerkenswert, daß die Pikrate von 2-Methylnaphthalin und 1.6-Dimethylnaphthalin, die sich in den Analysen-Werten nur wenig unterscheiden, fast den gleichen Schmelzpunkt haben, und daß ihr Gemisch keine nennenswerte Depression zeigt.

⁵⁾ W. Borsche, J. Niemann, B. **65**, 1846 [1932].

⁶⁾ E. Späth, F. Wessely, L. Kornfeld, B. **65**, 1536 [1932].

Daß der in unserer zweiten Arbeit²⁾ enthaltene Satz: „Die von uns nunmehr angegebenen Formeln stehen in keinem Widerspruch mit den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen von Borsche und Niemann“ mißverstanden werden kann, haben wir nicht vermutet. Es ist ganz klar, daß unter den Ergebnissen auch die von diesen Autoren aufgestellten Formeln gemeint sind. Borsche schreibt ferner: „Es stimmt nicht, daß ‚die so leicht nachweisbare Trimethyl-äther-gallussäure Borsche und Niemann in ihrer ersten Abhandlung entgangen‘ ist. Unter den dort angegebenen Bedingungen . . . wird Podophyllsäure nicht bis zu Trimethyläther-gallussäure abgebaut“. Diese Angabe haben wir seinerzeit und auch jetzt überprüft; auch unter den von ihm angegebenen Bedingungen der Oxydation läßt sich unschwer die genannte Säure isolieren.

Bei der Beurteilung der Prioritätsfrage über die Ermittlung der Konstitution des Podophyllotoxins und des Pikro-podophyllins wird man wohl den Verhältnissen am besten gerecht werden, wenn man feststellt, daß an beiden Stellen, unabhängig voneinander, etwa gleichzeitig die gleiche Konstitution ermittelt worden ist. Die ersten Formeln für diese Stoffe sind von Späth, Wessely und Kornfeld⁶⁾ angegeben worden. In diesen waren die beiden Verbindungen in die Klasse der Phenyl-naphthalin-Derivate eingereiht worden, der Kern A experimentell bewiesen und der Kern B auf Grund von Überlegungen, die experimentell teilweise gestützt waren, in der heute gültigen Gestalt formuliert worden. Borsche und Niemann³⁾ haben hierauf die gleichen Formeln auf Grund ihrer unabhängigen Versuche aufgestellt und als neuen Befund das Vorhandensein einer Methylendioxy-Gruppe im Kern C beigebracht. Unmittelbar nachher haben auch Späth, Wessely und Nadler²⁾ die Methylendioxy-Gruppe unabhängig von Borsche aufgefunden und von den drei möglichen Stellungen auf Grund einwandfreier Versuche die richtige bewiesen. Es haben also die beiden Arbeitsstellen die gleichen Formeln aufstellen können.

Beschreibung der Versuche.

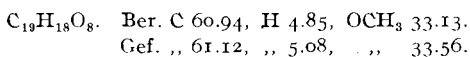
Darstellung der Säure IV: 5 g Pikro-podophyllin wurden in 35 ccm 10-proz. Natronlauge unter Zusatz von wenig Wasser suspendiert, nach erfolgter Lösung auf 200 ccm verdünnt und unter ständigem Rühren bei 50° portionenweise mit insgesamt 900 ccm 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Nach dem Einleiten von SO₂ wurde mit HCl angesäuert und der sofort entstandene Niederschlag abfiltriert. Dieser löste sich in Natriumbicarbonat vollständig auf. Die daraus neuerlich ausgefällte Säure schmilzt als Rohprodukt bei 205° nach längerem Sintern, nach 2-maligem Umlösen aus wäßrigem Methylalkohol bei 214–216°.

3.646 mg Sbst.: 7.980 mg CO₂, 1.495 mg H₂O. — 2.827 mg Sbst.: 5.685 mg AgJ.
 C₁₈H₁₆O₈. Ber. C 59.98, H 4.48, OCH₃ 25.84.
 Gef. „ 59.69, „ 4.59, „ 26.56.

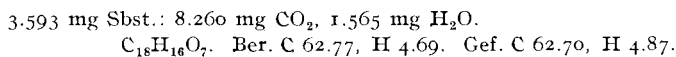
Diese Säure haben wir bei zahlreichen, unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführten Oxydationen immer erhalten, nur waren die Ausbeuten aus noch nicht erklärbaren Gründen häufig geringer als die beste, bei der aus der obigen Menge Pikro-podophyllin 0.4–0.5 g erhalten wurden. Bei manchen Versuchen entstand außerdem in ganz geringer Menge eine gelbe Substanz, deren Abtrennung nur in einem einzigen Fall, in dem auch nur 0.02 g erhalten wurden, gelang. Auch diese gelbe Substanz ist eine Säure; da es uns trotz

zahlreicher Versuche nicht möglich war, sie in größerer Menge zu gewinnen, mußten wir vorläufig auf eine nähere Untersuchung verzichten.

Der mit Diazo-methan in Methylalkohol dargestellte Ester der Säure IV schmilzt nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 128—129°.

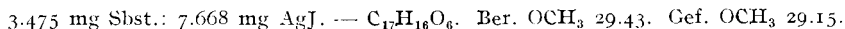


Reduktion zum Lacton V: 0.2 g Säure IV wurden in einem Gemisch von Methyl- und Äthylalkohol in der Hitze gelöst und nach Zugabe von 2 g Zinkstaub und 2 ccm 20-proz. methylalkohol. Kalilauge 2 Stdn. gekocht. Nach dieser Zeit wurde nochmals die gleiche Menge der beiden Reagenzien zugefügt und weitere 2 Stdn. am Wasserbade erwärmt. Nach dem Filtrieren fiel beim Ansäuern zunächst ein Öl aus, das beim Erwärmen rasch krystallisierte. Nach dem Abfiltrieren zeigte es einen Schmp. von 218°. Borsche gibt für das von ihm erhaltene Lacton den Schmp. 218—221° an.



Zu dieser Verbindung kamen wir auch bei der direkten Oxydation von Pikro-podophyllin. Hierzu wurden 5 g dieses Stoffes in 30 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst, auf 150 ccm verdünnt und bei 60° mit der Oxydation begonnen; es wurde jeweils $\frac{1}{2}$ O-Atom zugefügt. Nach dem achten und zehnten O-Atom wurden weitere 10 ccm Natronlauge zugegeben. Nach der üblichen Aufarbeitung und Ansäuern entsteht ein Niederschlag. Der in Natriumcarbonat unlösliche Anteil schmilzt nach dem Umlösen aus Äthylalkohol bei 218°. Mit dem obigen Lacton gemischt, tritt keine Depression des Schmp. ein. Aus der Natriumcarbonat-Lösung wurde die oben beschriebene Säure isoliert.

Decarboxylierung⁷⁾ zum 3.4.5-Trimethoxy-3'.4'-methylendioxy-benzophenon (III): 0.2 g der Säure IV wurden mit 0.5 g Cu-Bronze und 10 ccm Chinolin 30 Min. lebhaft gekocht. Nach dem Filtrieren wurde die Chinolin-Lösung mit Äther verdünnt, oftmals mit Salzsäure, dann mit Natronlauge durchgeschüttelt und der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand im Hoch-Vakuum destilliert. Man erhält bei 0.01 mm bei 180—190° ein helles Öl, das mit Äther sofort krystallisiert und nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser oder Methylalkohol bei 125—127° schmilzt. Ausbeute 0.15 g.



Synthese des Ketons III: 2 g Brenzcatechin-methylenäther wurden mit 1 Mol Trimethyl-galloylchlorid und 1 Mol Aluminiumchlorid in ca. 30 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst. Nach 2-stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur wurde noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf 40—50° bis zum Aufhören der Salzsäure-Entwicklung erwärmt. Darauf wurde mit Eiswasser und konz. Salzsäure zersetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Rückstand wurde zur Entfernung beträchtlicher Mengen nicht umgesetzten Säurechlorids mit alkohol. Lauge $\frac{1}{2}$ Stde. erwärmt, der Alkohol verdampft und der Rückstand nach dem Versetzen mit Wasser neuerlich mit Äther auf-

⁷⁾ Shepard, Winslow, Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. 52, 2083 [1930].

