

Im Vergleich mit dem aus IVb hergestellten und einem authentischen Präparat¹⁾ zeigte die Substanz für sich und in der Mischprobe den gleichen Smp.

$C_{13}H_{17}ON$ Ber. C 76,81 H 8,43% Gef. C 76,50 H 8,41%

3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2-oxo-5-thioketo-pyrrolidin (VId) aus Id: Ein fein pulverisiertes Gemisch von 100 g 3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2,5-dioxo-pyrrolidin (Id) und 200 g Phosphorpentasulfid wurde in 400 cm³ abs. Pyridin 2 Std. auf 110–120° erhitzt. Danach wurde der noch heisse Kolbeninhalt unter Rühren in Wasser eingegossen. Unter starker Schwefelwasserstoff-Entwicklung schied sich ein dunkelrotes Öl ab, das mit Chloroform extrahiert wurde. Nach dem Waschen des Chloroformextraktes mit verdünnter Sodalösung und Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein kristalliner Rückstand, der aus Äther-Petroläther umkristallisiert, 66 g gelbe Prismen vom Smp. 125–126° lieferte.

$C_{15}H_{12}ON_2S$ Ber. C 67,14 H 4,51% Gef. C 67,08 H 4,53%

3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2-oxo-pyrrolidin (Vd) aus VId: 30 g 3-Phenyl-3-pyridyl-(2')-2-oxo-5-thioketo-pyrrolidin (VId), gelöst in 1000 cm³ abs. Alkohol, wurden mit 250 g frisch bereitetem *Raney*-Nickel 2 Std. am Rückfluss gekocht. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Methanol-Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 12,5 farblose Prismen vom Smp. 167–168°.

$C_{15}H_{14}ON_2$ Ber. C 75,60 H 5,92% Gef. C 75,58 H 6,07%

SUMMARY.

It is shown that $LiAlH_4$ reduces cyclic imides, namely 3,3-disubstituted 2,5-dioxo-pyrrolidines and 2,6-dioxo-piperidines, primarily at the oxo-group not adjacent to the two substituents. Hydroxy-lactames are formed as the first reduction products. Similarly, the same oxygen atom is replaced by sulfur by reaction with P_2S_5 . This behaviour is ascribed to steric hindrance.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

22. Sur quelques constituants de la podophylline et sur la structure de la podophyllotoxine, de l' α -peltatine et de la β -peltatine

par J. Press et R. Brun.

(30 X 53)

La podophylline, drogue extraite du rhizome de *Podophyllum peltatum* L., a un effet dit stathmocinétique (blocage des mitoses) qui confère à cette substance non seulement un intérêt théorique mais aussi thérapeutique (*Kaplan*²⁾, *Sullivan* et coll.³⁾). *Sullivan* et ses collaborateurs ont montré que parmi les constituants qui ont été retirés

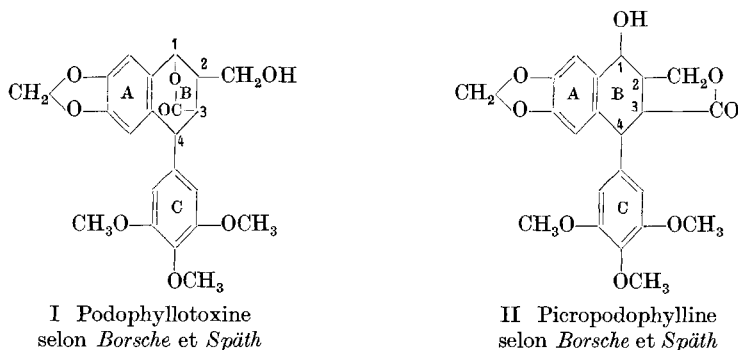
¹⁾ L. A. Walter et al., l. c.

²⁾ I. W. Kaplan, New Orleans med. J. **94**, 338 (1942).

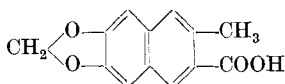
³⁾ L. S. King & M. Sullivan, Arch. Path. (am.) **43**, 374 (1947); M. Sullivan, Arch. of Derm. **60**, 1 (1949); M. Sullivan & J. T. Hearin, Arch. of Derm. **66**, 706 (1952).

de cette drogue, la podophyllotoxine, aussi bien que l' α -peltatine et la β -peltatine, sont biologiquement actifs. Pour la mise en évidence de cette activité stathmocinétique, le Nipple-test¹⁾ est particulièrement indiqué comme le prouvent *Isler*²⁾, puis *Brun* et coll.³⁾.

De nombreux auteurs⁴⁾ ont cherché à établir la structure des constituants de la podophylline. Selon *Borsche*⁵⁾ et *Späth*⁶⁾, la podophyllotoxine possède la formule $C_{22}H_{22}O_8$ (I). Par l'action des alcalis, elle s'isomérisé en picropodophylline (II). Ils expliquent cette isomérisation par migration du pont lactonique.



Par dégradation de la podophyllotoxine et de la picropodophylline en acide podophyllomérique (III) au moyen de gaz iodhydrique dans l'acide acétique, ces deux auteurs rendent probable l'existence des cycles A et B, ainsi que du groupe méthylène-oxyde fixé sur le cycle A. Par cette même opération, ils localisent aussi dans le cycle B les deux atomes de carbone, respectivement du groupe lactonique et du groupe hydroxyméthyle; par oxydation au permanganate de potassium de ces mêmes substances, ils obtiennent l'acide triméthyl-gallique ce qui prouve l'existence du cycle C.



III Acide podophyllomérique

Plus récemment *J. L. Hartwell* & *A. W. Schrecker*⁷⁾ ont émis l'opinion que le pont lactonique de la podophyllotoxine correspond à celui de la formule que *Borsche* et *Späth* ont proposée pour la picropodophylline, et que ces deux substances seraient en réalité épimères en C_3 . Ils attribuent la configuration *trans* à la première (IV) et *cis* à la seconde (V).

¹⁾ Test permettant d'évaluer l'effet de blocage exercé par certaines substances sur les mitoses des cellules épidermiques de la tétine de cobaye.

²⁾ *H. Isler*, *J. suisse de Méd.* **80**, 438 (1950).

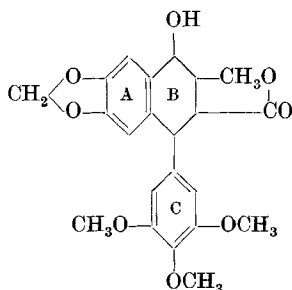
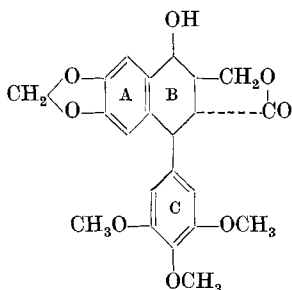
³⁾ *R. Brun*, *E. Bujard*, *W. Jadassohn*, *E. Cherbuliez*, *R. Paillard* & *P. Gaudin*, *Schweiz. Z. f. allg. Path. u. Bakt.* **14**, 612 (1951); *R. Brun*, *Helv.* **34**, 2457 (1951).

⁴⁾ *Podwyssotzki*, *B.* **15**, 377 (1882); *W. R. Dunstan* & *T. A. Henry*, *Soc.* **73**, 209 (1898); *A. Robertson* & *R. B. Waters*, *Soc.* **1933**, 83.

⁵⁾ *W. Borsche* & *J. Niemann*, *A.* **494**, 126 (1932); **499**, 59 (1932).

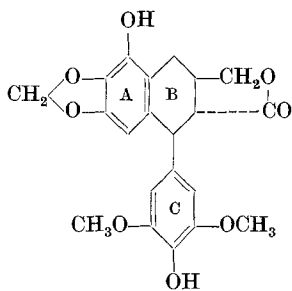
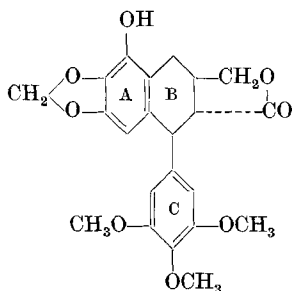
⁶⁾ *E. Späth*, *F. Wessely* & *L. Kornfeld*, *B.* **65**, 1536 (1932); *E. Späth*, *F. Wessely* & *E. Nadler*, *B.* **66**, 125 (1933).

⁷⁾ *J. L. Hartwell* & *A. W. Schrecker*, *Am. Soc.* **72**, 3320 (1950); **73**, 2909 (1951).



IV Podophyllotoxine (*trans*) selon Hartwell V Picropodophylline (*cis*) selon Hartwell

Hartwell et ses collaborateurs isolent encore de la podophylline deux autres constituants¹⁾²⁾³⁾: la β -peltatine (VI), $C_{22}H_{22}O_8$ (isomère donc selon eux de la podophyllotoxine), et l' α -peltatine, $C_{21}H_{20}O_8$ (VII), transformables les deux par action de bases en dérivés pico. L' α -peltatine ne possède plus que deux groupes méthoxy. Ces auteurs placent le groupe hydroxyle libre de ces deux substances sur le noyau A.



VI β -peltatine selon Hartwell

VII α -peltatine selon Hartwell

Reprenant le problème à l'aide des techniques que *T. Reichstein* a maintes fois décrites, nous avons fait des constatations qui ne sont pas compatibles avec certains des résultats et des conceptions que nous venons de résumer.

Nous sommes partis de rhizomes de *Podophyllum peltatum L.* d'origine canadienne que nous avons extraits et chromatographiés, en prenant soin de fixer le pH des solutions entre 4,5–5, afin de ne pas transformer par un pH alcalin, les constituants biologiquement actifs: podophyllotoxine, β -peltatine et α -peltatine, en leurs dérivés correspondants, biologiquement inactifs: picropodophylline, picro- β -peltatine et picro- α -peltatine. Nous avons travaillé à la température ambiante et toutes les distillations ont été faites sous vide à basse température. C'est grâce au Nipple-test que nous avons pu suivre sans

¹⁾ *J. L. Hartwell*, Am. Soc. **69**, 2918 (1947); *J. L. Hartwell & W. E. Detty*, Am. Soc. **70**, 2833 (1948).

²⁾ *J. L. Hartwell & W. E. Detty*, Am. Soc. **72**, 246 (1950).

³⁾ *J. L. Hartwell, A. W. Schrecker & G. Y. Greenberg*, Am. Soc. **74**, 6285 (1952); *A. W. Schrecker, C. Y. Greenberg & J. L. Hartwell*, *ibid.* **74**, 5669 (1952); *A. W. Schrecker & J. L. Hartwell*, *ibid.* **74**, 5672 et 5676 (1952).

difficulté la marche des opérations. Nous avons ainsi constaté que les extraits à l'éther de pétrole (dégraissage) et à l'eau, sont inactifs. Après ces deux extractions, la drogue cède à l'alcool dilué une matière qui, après avoir été soumise à une autolyse de trois jours, a été traitée successivement à l'éther, au chloroforme et au mélange chloroforme + alcool (2:1). Le résidu aqueux de cette deuxième série d'extraction est inactif. Les extraits au chloroforme et au mélange chloroforme + alcool (2:1) ont une activité faible. L'extrait étheré est le plus actif. Cet extrait étheré et celui au chloroforme nous ont fourni par chromatographie des substances qui nous semblent être très pures, à partir desquelles nous avons préparé les dérivés picro par un traitement alcalin. A l'exception de la picro- α -peltatine, elles nous ont donné des formules différentes de celles que les auteurs, notamment *Hartwell*, leur ont assignées jusqu'ici (voir tableau).

	<i>Hartwell</i>	Ce mémoire	<i>Hartwell</i> F.
Podophyllotoxine	$C_{22}H_{22}O_8$	$C_{23}H_{22}O_8$	114°—116°; 183°—184°
Picropodophylline	$C_{22}H_{22}O_8$	$C_{23}H_{24}O_9$	231,5°—232,5°
β -Peltatine	$C_{22}H_{22}O_8$	$C_{21}H_{24}O_8$	231°—238°
Picro- β -peltatine	$C_{22}H_{22}O_8$	$C_{21}H_{24}O_8$	212°—213°
α -Peltatine	$C_{21}H_{20}O_8$	$C_{22}H_{22}O_8$	230,5°—232,5°
Picro- α -peltatine	$C_{21}H_{20}O_8$	$C_{21}H_{20}O_8$	275°—276°
	Ce mémoire F.	<i>Hartwell</i> [α] _D ²⁰ CHCl ₃	Ce mémoire [α] _D ²⁰ CHCl ₃
Podophyllotoxine	114°—117°	– 132°	– 125,9°
Picropodophylline	224°—225°	+ 9,4°	– 5,5°
β -Peltatine	122°—125°	– 119°	– 129°
Picro- β -peltatine	223°—225°	+ 40° (acétone)	– 4°
α -Peltatine	220°—223°	– 120°	– 126,7°
Picro- α -peltatine	222°—225°	+ 39° (acétone)	– 121°

Parmi ces constituants, seule la podophyllotoxine a montré dans nos essais une activité stathmocinétique nette, bien que celle-ci ne soit pas supérieure à celle de la podophylline préparée à partir du *Podophyllum peltatum* L. selon la méthode de la Pharmacopée Helvétique. Quant à l'activité biologique de nos β - et α -peltatines, elle est minime. (Les α - et β -peltatines de *Hartwell* avaient une activité biologique voisine de celle de la podophyllotoxine.)

Podophyllotoxine (VIII; $C_{23}H_{22}O_8$) – *picropodophylline* (IX; $C_{23}H_{24}O_9$). Les analyses centésimales assignent indiscutablement à chacune de ces deux substances un atome de carbone de plus que ce qui était admis. Nous avons placé cet atome de carbone supplémentaire dans la chaîne lactonique (les trois noyaux carbocycliques avec

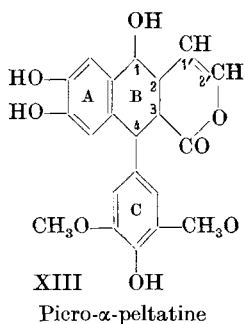
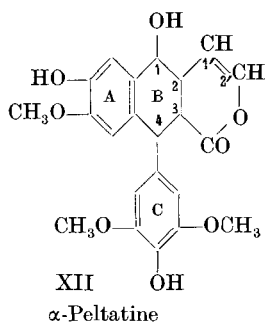
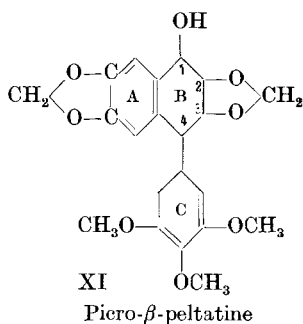
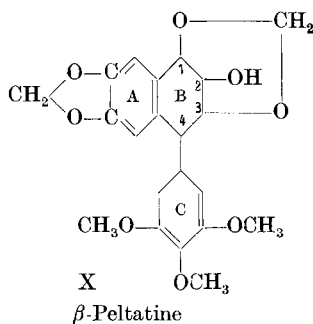
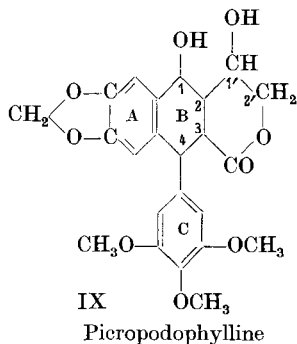
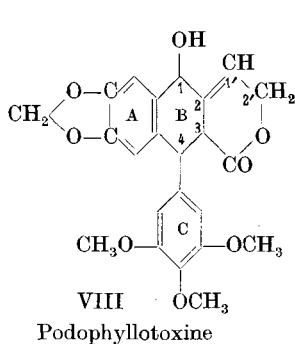
leurs liaisons ne donnant pas une autre possibilité), changeant ainsi la lactone 1—4 en une lactone 1—5. La picropodophylline (IX) n'est pas un isomère de la podophyllotoxine, mais contient une molécule d'eau en plus. Etant donné la fixation d'une molécule d'eau sur la podophyllotoxine (VIII) par l'action des alcalis, nous supposons l'existence d'une double liaison entre C_1' et C_2 sur laquelle viendrait se fixer cette molécule d'eau. — Nous pouvons confirmer la présence de trois groupes méthoxy et l'absence de réaction avec le diazométhane ainsi qu'avec la semicarbazide. Nous plaçons le groupe hydroxyle libre en C_1 . L'absence de groupe cétonique en C_1 est par ailleurs démontré par l'étude de l'absorption spectrale; celle-ci prouve la parenté structurale de la podophyllotoxine et de la picropodophylline avec le safrol.

β -Peltatine (X) — picro- β -peltatine (XI; $C_{21}H_{24}O_8$). Nos formules globales sont différentes de celles qu'on trouve indiquées. Par contre nous confirmons l'existence des trois groupes méthoxy. Nous avons tout d'abord pensé à expliquer la structure de ces deux corps en admettant la présence d'un groupe cétonique en C_3 pour la β -peltatine, carbonyle qui aurait été énolesé par l'action des alcalis dans la picro- β -peltatine. Mais cette hypothèse est à rejeter car la picro- β -peltatine ne réagit pas avec le diazométhane. Si, dans la β -peltatine, nous admettons l'existence des trois noyaux carbocycliques de la podophyllotoxine, il ne reste plus qu'un atome de carbone à placer; il faut par conséquent remplacer la chaîne lactonique proposée par *Hartwell*, par un groupe méthylène-oxyde labile fixé entre C_1 et C_3 pour la β -peltatine, avec un groupe hydroxyle libre en C_2 , système qui dans la picro- β -peltatine se transposerait sur C_2 et C_3 , sous l'action des alcalis, avec le groupe hydroxyle libre déplacé en C_1 . Les 24 atomes d'hydrogène que nous trouvons d'après les résultats des analyses centésimales exigent enfin l'introduction de deux hydrogènes supplémentaires; nous ne voyons pas d'autre possibilité que la disparition d'une double liaison dans le noyau C, qui ne serait plus aromatique.

La parenté structurale de ces deux substances avec le safrol est mise en évidence par l'étude de l'absorption spectrale.

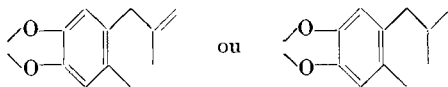
α -Peltatine (XII; $C_{22}H_{22}O_8$) — picro- α -peltatine (XIII; $C_{21}H_{20}O_8$). Les résultats de l'analyse centésimale sont compatibles avec l'existence de la chaîne lactonique (1—5) et avec la présence d'une double liaison que nous plaçons provisoirement sur cette chaîne, entre C_1' et C_2' . En effet cette double liaison doit être dans une position autre que celle qu'elle occupe dans la podophyllotoxine, puisque la transformation en dérivé picro ne s'accompagne plus d'une addition d'eau. La picro- α -peltatine se présenterait comme un produit de déméthoxylation de l' α -peltatine; on l'obtient à partir de l' α -peltatine par l'action des alcalis, mais elle se trouve aussi dans l'extrait autolysé. L'étude de l'absorption spectrale montre que le groupe méthylène-oxyde sur le

noyau A n'existe plus dans ces deux substances. L' α -peltatine se rapprocherait donc dans sa structure, de celle du gaiacol, et la picro- α -peltatine, de celle du pyrocatechol, mais ceci n'est pas encore prouvé.



Etude des spectres d'absorption UV.

Dans les spectres d'absorption des quatre substances: podophyllotoxine, picropodophylline, β -peltatine et picro- β -peltatine, on trouve pratiquement les bandes du safrol et du dihydro-safrol. Il est donc vraisemblable que nos substances contiennent les groupements:



Par contre les spectres de nos substances sont nettement différents de ceux de l' α -cétodihydro-safrol et de l'isosafrol; on peut donc éliminer l'existence des structures suivantes:

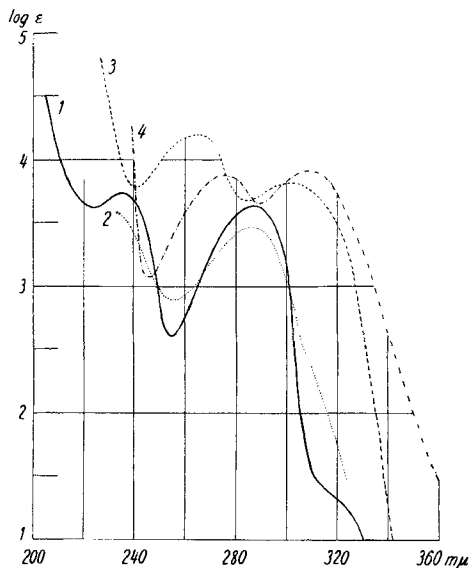
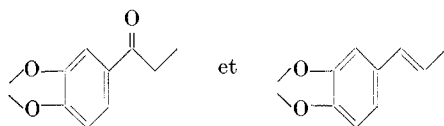


Fig. 1.

Substance	Formule	λ_{\max}	$\log \epsilon$	Substance	Formule	λ_{\max}	$\log \epsilon$
1 safrol		205	4,42	3 Isosafrol ¹⁾		264	4,19
		236	3,73			303	3,82
		288	3,63				
2 Dihydro-safrol ¹⁾		286	3,45	4 α -Cétodihydro-safrol ¹⁾		273,5	3,88
						307	3,91

On peut aussi éliminer la structure avec une double liaison entre les carbones 2 et 3, qui serait conjuguée au CO de la chaîne lactonique, car cette structure XIV se rapprocherait de celle d'une cétone α, β -non saturée; or, ces cétones ont un épaulement marqué, voire un maxi-

¹⁾ Hillmer & Schorning, Z. physik. Ch. (A) **167**, 415 (1933); **168**, 81 (1934).

num dans la région de 230 – 238 m μ , particularité que nos substances ne présentent pas.

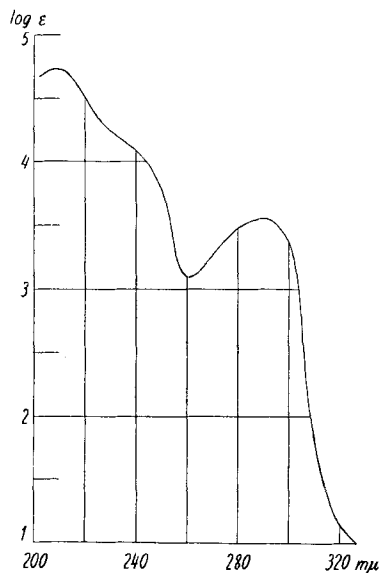
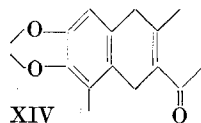


Fig. 2.

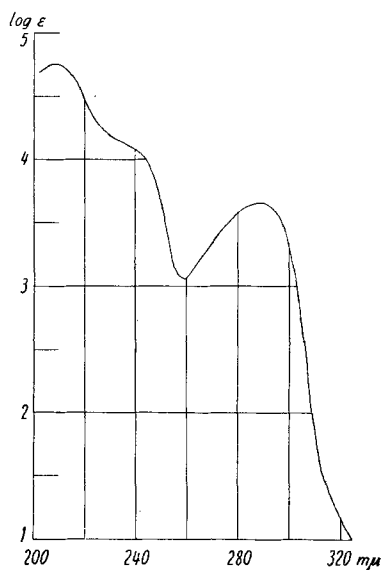


Fig. 3.

Fig. 2.	Substance	Formule	C (mole/litre)	λ_{\max}	log ϵ
	Podophyllotoxine	$C_{23}H_{22}O_8$	$1,98 \cdot 10^{-3, -4, -5}$	208,5	4,75
				289	3,56
Fig. 3.	Substance	Formule	C (mole/litre)	λ_{\max}	log ϵ
	Picropodophylline	$C_{23}H_{24}O_9$	$1,50 \cdot 10^{-3, -4, -5}$	208,5	4,76
				289,5	3,66

Les groupes cétoniques isolés et les groupes lactoniques ainsi que les groupes hydroxyles ne se révèlent pas dans les spectres en raison de leur absorption trop faible.

Les spectres d'absorption de l' α -peltatine et de la micro- α -peltatine diffèrent nettement des spectres des autres constituants de la podophylline. En effet l' α -peltatine a sa bande d'absorption maximum à 271 m μ et la micro- α -peltatine à 275 m μ . Leurs bandes d'absorption font donc plutôt penser à la bande phénolique du vératrol (275 m μ) et du gaïcol (276,5 m μ)¹⁾ ou à celle du phénol (271 m μ) et de l'anisol (271,5 m μ).

¹⁾ Hillmer & Schorning, Z. physik. Ch. (A) **167**, 415 (1933); **168**, 81 (1934).

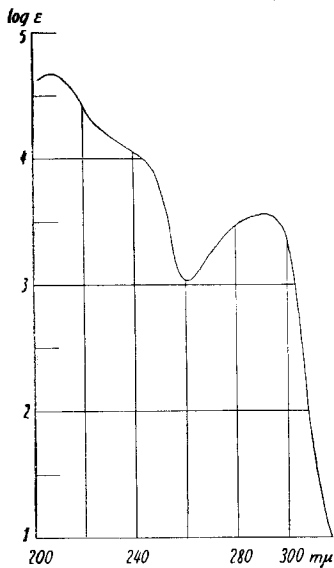


Fig. 4.

Fig. 4. Substance β -Peltatine Formule $C_{21}H_{24}O_8$
Fig. 5. Substance Picro- β -peltatine Formule $C_{21}H_{24}O_8$

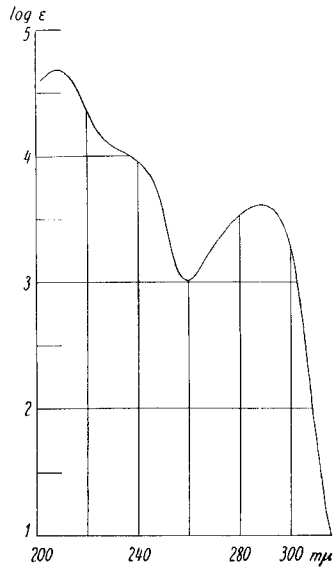


Fig. 5.

C (mole/litre)	λ_{max}	$\log \epsilon$
$1,48 \cdot 10^{-3,-4,-5}$	208 292	4,68 3,57
C (mole/litre)	λ_{max}	$\log \epsilon$
$1,48 \cdot 10^{-3,-4,-5}$	208 289,5	4,67 3,61

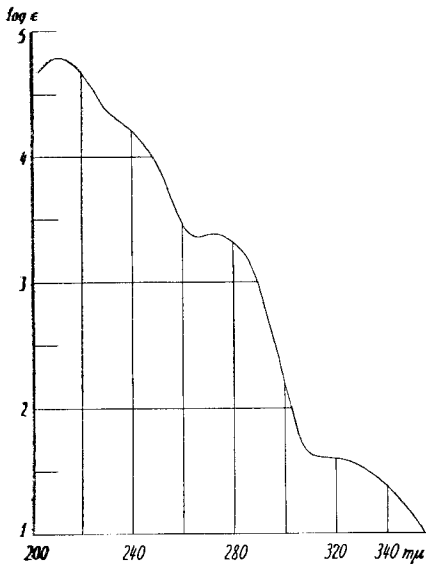


Fig. 6.

Fig. 6. Substance α -Peltatine Formule $C_{22}H_{22}O_8$
Fig. 7. Substance Picro- α -peltatine Formule $C_{21}H_{20}O_8$

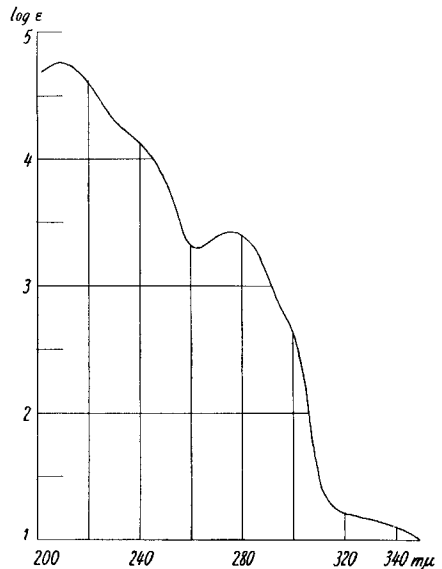


Fig. 7.

C (mole/litre)	λ_{max}	$\log \epsilon$
$1,45 \cdot 10^{-3,-4,-5}$	210 271	4,79 3,38
C (mole/litre)	λ_{max}	$\log \epsilon$
$1,28 \cdot 10^{-3,-4,-5}$	208,5 275	4,76 3,42

Partie expérimentale.

Tous les F. sont corrigés.

1. *Extraction*. 500 g de rhizomes de *Podophyllum peltatum* L. finement pulvérisés sont extraits 3 fois avec 1,5 l d'éther de pétrole, chaque fois en agitant vigoureusement. L'éther de pétrole distillé donne un résidu sec de 3,03 g.

La poudre sèche ainsi dégraissée est ensuite extraite avec 1,5 l d'eau à 10°; puis à la température ambiante avec 1,5 l d'alcool à 50% et successivement avec 1,5 l d'alcool à 60%, 70%, 80% et enfin 95%. Tous ces extraits aquo-alcooliques (l'extrait aqueux inactif étant écarté) sont concentrés sous vide dans un bain à 50° à un volume de 300 cm³ (= «concentrat»). Pour l'hydrolyse enzymatique, le «concentrat» trouble est laissé 48 h à 32°, puis 15 h à la température ordinaire. Il est ensuite extrait en une fois avec 2,75 l d'éther. Les extraits étherés sont lavés trois fois avec 30 cm³ d'eau chaque fois. La solution étherée séchée sur du sulfate de sodium anhydre est distillée. Résidu sec: 18,8 g lors d'un premier essai, et 15,3 g lors d'un second.

Le «concentrat» résiduel est ensuite extrait en une fois avec 2,75 l de chloroforme; l'extrait chloroformé est lavé trois fois avec 30 cm³ d'eau chaque fois; il est séché sur du sulfate de sodium anhydre et débarrassé du chloroforme par distillation sous vide. Résidu sec: 3,5 g lors d'un premier essai et 1,6 g lors d'un second. Le «concentrat» résiduel est encore extrait avec 2,75 l d'un mélange chloroforme-éthanol (2:1). Résidu sec: 3 g.

2. *Chromatographie de l'extrait étheré*. 12 g de cet extrait ont été chromatographiés sur 360 g d'oxyde d'Aluminium (*Merck*, activé selon *Brockmann*) avec élution par portions de 1 l.

Podophyllotoxine (VIII). Les fractions 4–8 sont cristallisées dans un mélange benzène-éther de pétrole. Obtenu 720 mg de grains blancs. F. 114°–117° (amollissement dès 113°). La substance a été séchée 5 h sous vide de 0,001 mm sur P₂O₅ à 50°.

9,48 mg subst. dans CHCl₃, volume total 1,0029 cm³, *l* = 1 dm

$$\alpha_D^{20} = -1,19^\circ \pm 0,02^\circ; [\alpha]_D^{20} = -125,9^\circ \pm 2^\circ$$

3,981; 4,230 mg subst. ont donné 9,466; 10,046 mg CO₂ et 1,967; 2,015 mg H₂O
3,730 mg subst. ont consommé 7,215 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C ₂₃ H ₂₂ O ₈ (426)	Calculé C 64,78	H 5,16	3 OCH ₃ 21,83%
	Trouvé „ 64,89; 64,81	„ 5,53; 5,33	3 „ 20,01%
C ₂₂ H ₂₂ O ₈ (414)	Calculé „ 63,76	„ 5,31	3 „ 22,46%

β-Peltatine (X). Les fractions 14–17 sont cristallisées dans un mélange benzène-éther de pétrole. Obtenu 730 mg de grains blancs. F. 123°–125° (amollissement dès 115°). Par cristallisation dans un mélange d'éther acétique et d'éther, on obtient des aiguilles à double F. 75°–76° et 122°–125°. La substance a été séchée 8 h sous vide de 0,001 mm sur P₂O₅ à 50°. 11,51 mg subst. dans CHCl₃, volume total 1,0029 cm³, *l* = 1 dm.

$$\alpha_D^{20} = -1,46^\circ \pm 0,02^\circ; [\alpha]_D^{20} = -129,0^\circ \pm 2^\circ$$

2,872; 4,271 mg subst. ont donné 6,612; 9,819 mg CO₂ et 1,458; 2,145 mg H₂O
3,208 mg subst. ont consommé 7,070 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C ₂₁ H ₂₄ O ₈ (404)	Calculé C 62,37	H 5,94	3 OCH ₃ 23,02%
	Trouvé „ 62,83; 62,74	„ 5,68; 5,62	3 „ 22,79%
C ₂₂ H ₂₂ O ₈ (414)	Calculé „ 63,76	„ 5,31	3 „ 22,46%

α-Peltatine (XII). Les fractions 19 et 20 sont cristallisées dans le benzène. Obtenu 700 mg de grains blancs. F. 220°–223° (amollissement dès 218°). La substance a été séchée 6 h sous vide de 0,002 mm sur P₂O₅ à 60°.

12,98 mg subst. dans CHCl₃, volume total 1,0029 cm³, *l* = 1 dm

$$\alpha_D^{20} = -1,64^\circ \pm 0,02^\circ; [\alpha]_D^{20} = -126,7^\circ \pm 2^\circ$$

4,021 mg subst. ont donné 9,361 mg CO₂ et 1,897 mg H₂O

C ₂₂ H ₂₂ O ₈ (414)	Calculé C 63,76	H 5,31%	Trouvé C 63,53	H 5,28%
C ₂₁ H ₂₀ O ₈ (400)	Calculé „ 63,00	„ 5,00%		

Fractions N ^o	Solvants	Poids	F.
1	Benzène	30 mg	huile
2	Benzène + 5% éther	55 mg	huile
3	Benzène + 10% éther	55 mg	huile
4	Benzène + 20% éther	260 mg	110°, 115°—117°
5	Benzène + 30% éther	355 mg	111°, 115°—117°
6	Benzène + 40% éther	270 mg	111°, 115°—117°
7	Benzène + 50% éther	145 mg	110°, 115°—116°
8	Benzène + 50% éther	40 mg	110°, 114°—116°
9	Ether	—	—
10	Ether + 2% CHCl ₃	—	—
11	Ether + 4% CHCl ₃	—	—
12	Ether + 8% CHCl ₃	—	—
13	Ether + 15% CHCl ₃	—	—
14	Ether + 30% CHCl ₃	90 mg	110°, 120°—125°
15	Ether + 50% CHCl ₃	235 mg	112°, 120°—125°
16	Ether + 50% CHCl ₃	465 mg	117°, 123°—125°
17	CHCl ₃	300 mg	115°, 121°—125°
18	CHCl ₃	310 mg	110°, 219°—223°
19	CHCl ₃ + 1% méthanol	370 mg	220°—223°
20	CHCl ₃ + 2% méthanol	1000 mg	219°—223°
21	CHCl ₃ + 4% méthanol	840 mg	200°—220°
22	CHCl ₃ + 8% méthanol	455 mg	200°—219°
23	CHCl ₃ + 10% méthanol	190 mg	115°—205°
24	CHCl ₃ + 15% méthanol	150 mg	150°—210°
25	CHCl ₃ + 20% méthanol	300 mg	214°, 220°—223°
26	CHCl ₃ + 30% méthanol	90 mg	215°, 217°—222°
27	Mélange*)	83 mg	—
28	Mélange	63 mg	—
29	Mélange + 0,5% ac. Acét. Gl.	200 mg	amorphe
30	Mélange + 1% ac. Acét. Gl.	2115 mg	amorphe, jaune
31	Méthanol	1650 mg	amorphe, jaune

*) Mélange = CHCl₃ + acétate d'éthyle + méthanol (1:1:1). Toutes les fractions de la chromatographie ont été examinées biologiquement à l'aide du Nipple-test.

Picro- α -peltatine (XIII). Les fractions 25 et 26 sont cristallisées dans le benzène. Obtenu 110 mg grains blancs. F. 222—225° (amollissement dès 220°). La substance a été séchée 8 h sous vide de 0,001 mm sur P₂O₅ à 60°.

10,55 mg subst. dans CHCl₃, volume total 1,0029 cm³, $l = 1$ dm

$$\alpha_D^{20} = -1,280 \pm 0,020; [\alpha]_D^{20} = -121,70 \pm 20$$

3,887 mg subst. ont donné 8,952 mg CO₂ et 1,806 mg H₂O

3,082 mg subst. ont consommé 4,766 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C ₂₁ H ₂₀ O ₈	Calculé C 63,00	H 5,00	2 OCH ₃ 15,50%
(400)	Trouvé „ 62,85	„ 5,20	„ 15,99%

Les fractions 21—24 ont cristallisé, mais elles étaient très peu homogènes à en juger d'après leur F.: mélange probablement d' α -peltatine et de picro- α -peltatine.

Les fractions 27 et 29, biologiquement inactives, n'ont pas été examinées.

Les fractions 30 et 31, jaunes et biologiquement inactives, contiennent probablement la quercitine dont on connaît l'existence dans la podophylline.

3. *Chromatographie de l'extrait chloroformique*. 3,5 g ont été chromatographiés de la même façon que l'extrait étheré. La podophyllotoxine vient dans les mêmes fractions: benzène-éther: 40 mg. La β -peltatine vient dans les fractions éther-chloroforme et chloroforme seul: 45 mg. Viennent ensuite l' α -peltatine et la picro- α -peltatine: 260 mg.

Pour les rendements exprimés en % du rhizome avec lesquels ont été obtenus les divers extraits et les différents constituants de la podophylline, voir tableau 1.

Tableau 1.

Tous les rendements sont rapportés au poids de rhizome.

	Rdt. en %	Rdt. en podophyllotoxine en %	Rdt. en β -peltatine en %	Rdt. en α -peltatine en %	Rdt. en picro- α -peltatine en %
Extrait étheré .	3 —3,7	0,33	0,34	0,43 env.	0,21 env.
Extrait CHCl ₃ .	0,3—0,7	0,008	0,009	0,05 env.	0,02 env.
Extrait CHCl ₃ + alcool (2:1) .	0,3—0,6	—	—	—	—

4. *Dérivés picro. Picropodophylline (IX)*. A 100 mg de podophyllotoxine (F. 114° à 117°) dissous dans 5 cm³ d'alcool éthylique on ajoute 1 cm³ d'ammoniaque concentrée et chauffe 1 h à reflux. Après ½ h déjà des aiguilles précipitent. Evaporer au vide. Reprendre à l'eau. Filtrer. Laver à l'eau. Sécher. Cristalliser dans le méthanol. Obtenu 31 mg d'aiguilles blanches, mates et cotonneuses. F. 224°—225° (jaunissement dès 220°). La substance a été séchée 7 h sous vide de 0,001 mm sur P₂O₅ à 60°.

10,81 mg subst. dans CHCl₃, volume total 1,0029 cm³, $l = 1$ dm

$$\alpha_D^{20} = -0,06^\circ \pm 0,02^\circ; [\alpha]_D^{20} = -5,5^\circ \pm 2^\circ$$

4,011; 4,367 mg subst. ont donné 9,152; 9,952 mg CO₂ et 1,910; 2,146 mg H₂O

3,985 mg subst. ont consommé 8,135 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C ₂₃ H ₂₄ O ₉ (444)	Calculé C 62,16	H 5,45	3 OCH ₃	20,95%
	Trouvé ,, 62,27; 62,19	„ 5,33; 5,50	3 „	21,11%
C ₂₂ H ₂₂ O ₈ (414)	Calculé ,, 63,76	„ 5,31	3 „	22,46%

Picro- β -peltatine (XI). A 100 mg de β -peltatine (F. 123°—125°) dissous dans 5 cm³ d'alcool éthylique on ajoute 1 cm³ d'ammoniaque concentrée et on chauffe 1 h à reflux. Après ½ h déjà des aiguilles précipitent. Evaporer au vide. Reprendre à l'eau. Filtrer. Laver à l'eau. Sécher. Cristalliser dans le méthanol. Obtenu 32 mg d'aiguilles blanches, brillantes et cotonneuses. F. 223°—225° (jaunissement dès 220°). La substance a été séchée 8 h sous vide 0,001 mm sur P₂O₅ à 60°.

9,90 mg subst. dans CHCl₃, volume total 1,0029 cm³, $l = 1$ dm

$$\alpha_D^{20} = -0,04^\circ \pm 0,02^\circ; [\alpha]_D^{20} = -4,0^\circ \pm 2^\circ$$

3,869; 3,724 mg subst. ont donné 8,861; 8,517 mg CO₂ et 1,940; 1,990 mg H₂O

3,742 mg subst. ont consommé 8,131 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C ₂₁ H ₂₄ O ₈ (404)	Calculé C 62,37	H 5,94	3 OCH ₃	23,02%
	Trouvé ,, 62,50; 62,41	„ 5,61; 5,98	3 „	22,47%
C ₂₂ H ₂₂ O ₈ (414)	Calculé ,, 63,76	„ 5,31	3 „	22,46%

Picro- α -peltatine (XIII). A 100 mg d' α -peltatine (F. 220°—223°) dissous dans 5 cm³ d'alcool éthylique on ajoute 1 cm³ d'ammoniaque concentrée et on chauffe 1 h à reflux.

Il n'y a pas précipitation de cristaux comme dans les cas précédents. Evaporer au vide. Reprendre à l'eau. Filtrer. Laver à l'eau. Sécher. Cristalliser dans l'éther. Obtenu 25 mg de grains blancs. F. 223°—225° (amollissement dès 220°). La substance a été séchée 8 h sous vide de 0,001 mm sur P₂O₅ à 60°.

10,00 mg subst. dans CHCl₃, volume total 1,0029 cm³, *l* = 1 dm

$$\alpha_D^{20} = -1,20^\circ \pm 0,02^\circ; [\alpha]_D^{20} = -120,3^\circ \pm 2^\circ$$

4,083 mg subst. ont donné 9,480 mg CO₂ et 1,980 mg H₂O

2,128 mg subst. ont consommé 3,101 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*)

C ₂₁ H ₂₀ O ₈	Calculé C	63,00	H	5,00	2 OCH ₃	15,50%
(400)	Trouvé „	63,36	„	5,23	2 „	15,07%

Nous remercions vivement le Dr *P. Zoller* de l'Institut de chimie organique de l'Université de Bâle, qui a examiné et interprété les spectres d'absorption. Nous remercions aussi le Dr *A. Peisker-Ritter* de Brugg qui a fait les microanalyses.

RÉSUMÉ.

Nous avons pu isoler à l'état cristallisé quatre constituants de l'extrait autolysé de rhizome de *Podophyllum peltatum L.*: la podophyllotoxine, la β -peltatine, l' α -peltatine et la micro- α -peltatine. Les formules globales que nous avons trouvées, à part la formule de la micro- α -peltatine, ne correspondent pas à celles indiquées par d'autres auteurs. Nous proposons des formules de constitution pour ces substances.

En ce qui concerne l'activité stathmocinétique de ces produits examinés par le Nipple-test, seule la podophyllotoxine a montré un effet important, qui n'est cependant guère supérieur à celui d'une podophylline extraite du rhizome selon la méthode de la Pharmacopée Helvétique.

Clinique Universitaire de dermatologie, Genève.

Dir.: prof. *W. Jadassohn*.

Laboratoires Vifor S.A., Genève.

Dir.: Dr *R. Grosclaude*.

Institut d'histologie et d'embryologie,

Université de Genève.

Dir.: prof. *Eug. Bujard*.