

100. Über Säurehydrazide aus der Podophyllotoxin-Reihe

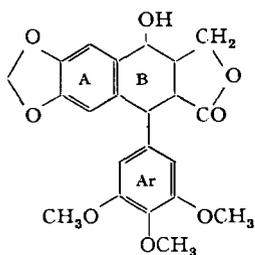
8. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe¹⁾

von **J. Rutschmann** und **J. Renz**

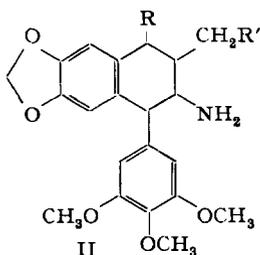
Herrn Professor Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(14. III. 59)

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, Amine mit dem Ringsystem des Podophyllotoxins (III) herzustellen, die strukturell eine gewisse Mittelstellung zwischen den beiden wichtigen Naturstoffgruppen mit antimitotischer Wirkung, den *Colchicum*-Alkaloiden (z. B. I) und den Lignan-arten der *Podophyllum*-Arten (z. B. III), einnehmen. Verbindungen dieser Art (II) schienen uns am ehesten durch CURTIUS'schen Abbau des sogenannten Podophyllsäure-hydrazids²⁾ zugänglich zu sein. Die ersten chemischen Versuche in dieser Richtung und die im Zusammenhang damit durchgeführten pharmakologischen Untersuchungen veranlassten uns dann zuerst zu einer systematischen Bearbeitung der Hydrazinspaltung von *Podophyllum*-Lignan-arten, deren Ergebnisse in den folgenden beiden Abschnitten enthalten sind. Die Herstellung von Aminen des Typs II bildet den Inhalt des dritten Abschnittes.

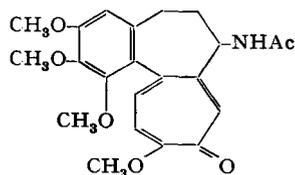


III Podophyllotoxin



II

- a) R = R' = OH
 b) R = H, R' = OH
 c) R = R' = H



I Colchicin

1. Die epimeren Podophyllinsäure-hydrazide³⁾

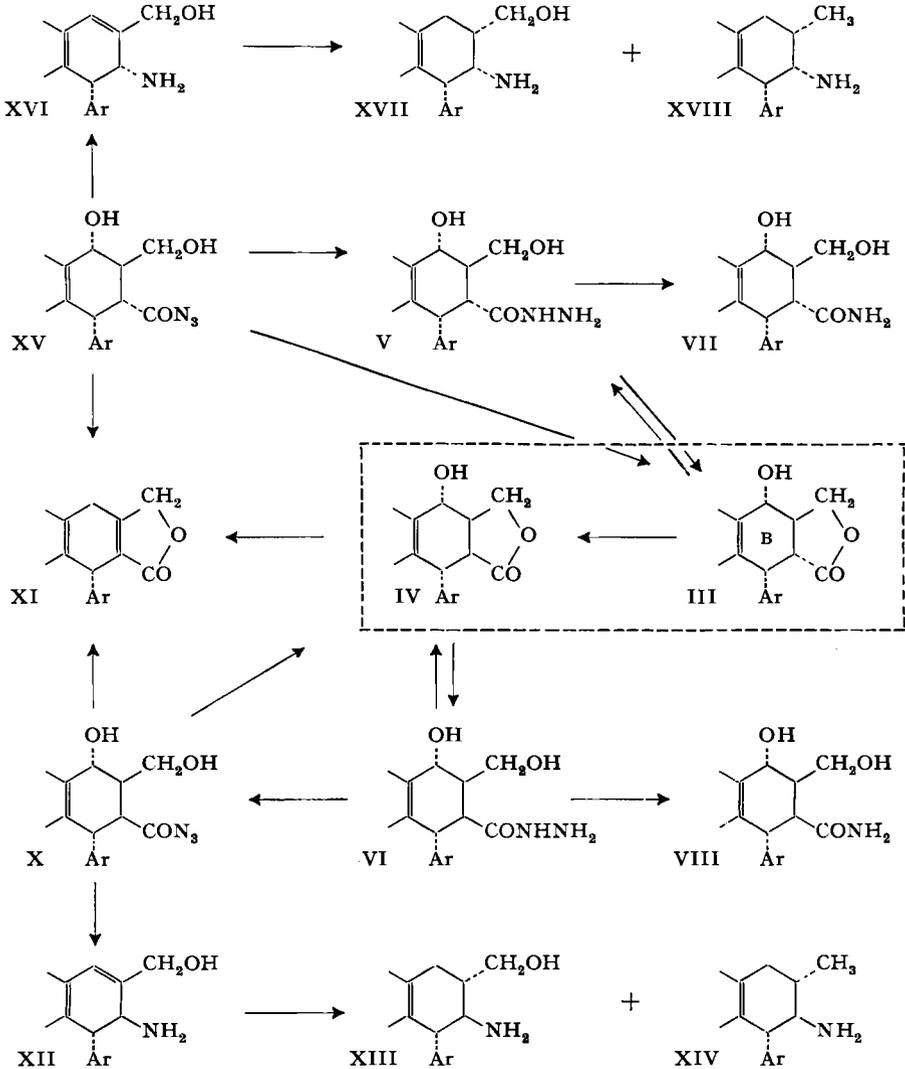
Als «Podophyllsäure-hydrazid» haben BORSCHÉ & NIEMANN²⁾ eine Verbindung bezeichnet, die sie bei der Hydrazinspaltung sowohl des Podophyllotoxins als auch seines C-3-Epimeren, des Pikropodophyllins, erhalten hatten. In Anbetracht der bekannten leichten Epimerisierbarkeit des Podophyllotoxins (III bzw. III a) zu Pikropodophyllin (IV) durch basische Agenzien (z. B. Natriumacetat, Piperidin, Ammoniak usw.) schien die Bildung nur eines Hydrazids mit der Konfiguration des Pikropodophyllins aus beiden Lactonen durchaus plausibel.

¹⁾ 7. Mitteilung, Helv. **40**, 1331 (1957).

²⁾ W. BORSCHÉ & J. NIEMANN, Liebigs Ann. Chem. **499**, 59 (1932).

³⁾ Eine ausgezeichnete Übersicht über die Chemie der *Podophyllum*-Lignane bietet die Monographie von J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, Fortschritte der Chem. org. Naturstoffe **15**, 83 (1958); L. ZECHMEISTER edit. (Springer, Wien). Die dort dargelegten Auffassungen über die Stereochemie der Podophyllotoxin-Gruppe, die grösstenteils von den Autoren selbst entwickelt worden sind, finden in der vorliegenden Arbeit (Abschnitt 3) eine vollständige Bestätigung.

Bei der Nacharbeitung der Versuche von BORSCHÉ & NIEMANN erhielten wir aus Pikropodophyllin ein einheitliches Hydrazid mit der spez. Drehung $[\alpha]_D = -106^\circ$ (in Alkohol), das in Bezug auf Smp. und Kristallform einigermaßen den früheren Angaben entsprach, und dem zweifellos die Konfiguration VI zugeschrieben werden darf.



Bei der Hydrazinspaltung des Podophyllotoxins jedoch stellten wir bald fest, dass das Reaktionsprodukt nicht einheitlich war. Die Hauptmenge des Hydrazids war zwar mit dem Produkt aus Pikropodophyllin identisch, doch reicherte sich in den wässrigen Mutterlauge der Kristallisation eine Verbindung an, die schliesslich durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol rein erhalten werden konnte, die spezifische Drehung $[\alpha]_D = -204^\circ$ zeigte und sich als mit dem bekannten Hydrazid isomer er-

wics. Aus der optischen Drehung des rohen Hydrazidgemisches liess sich schliessen, dass die neue Verbindung ca. 20% desselben ausmachte. Das «Podophyllsäurehydrazid» liefert nach BORSCHÉ & NIEMANN beim Erhitzen mit Wasser oder verdünnten Säuren Pikropodophyllin. Unsere neue Verbindung ergab unter entsprechenden Bedingungen ein Reaktionsprodukt, aus dem sich reines Podophyllotoxin, ohne die geringste Beimischung von Pikropodophyllin, isolieren liess, wodurch die Annahme, dass es sich um das konfigurativ dem Podophyllotoxin entsprechende epimere Podophyllsäurehydrazid (V) handelte, bestätigt war.

Bei der Einwirkung von Hydrazin auf Podophyllotoxin scheinen also zwei Reaktionen nebeneinander zu verlaufen: 1. Basenkatalysierte Epimerisierung zum konfigurativ stabilen *cis*-Lacton, gefolgt von der Hydrazinspaltung desselben, und 2. direkte Aufspaltung des *trans*-Lactonringes durch nucleophilen Angriff des Hydrazins am Carbonyl-Kohlenstoffatom. Da das *trans*-Hydrazid bei weiterer Einwirkung von Hydrazin nicht mehr umgelagert wird, ist das Mengenverhältnis der beiden epimeren Hydrazide im Reaktionsprodukt einfach durch die relativen Geschwindigkeiten der Epimerisierung und der direkten Spaltung bestimmt. Unter den üblichen Bedingungen verläuft die erste Reaktion also ca. viermal schneller. Es schien uns nun denkbar, dass durch Abschwächung der Basizität des Reaktionsmediums die Epimerisierungsreaktion relativ zurückgedrängt und das Verhältnis der epimeren Hydrazide zugunsten der *trans*-Verbindung verschoben werden könnte. Tatsächlich wurde bei der Einwirkung eines Gemisches von gleichen Teilen Hydrazin und Eisessig (molares Verhältnis ca. 2:1) in methanolischer Lösung das einheitliche *trans*-Hydrazid in guter Ausbeute erhalten, womit auf einfache Art zum ersten Mal ein Derivat der *trans*-«Podophyllsäure» zugänglich war.

Die Existenz von Derivaten der konfigurativ dem Podophyllotoxin entsprechenden Hydroxycarbonsäure macht eine Änderung der bisherigen Nomenklatur nötig. Wir möchten vorschlagen, auf Grund der stereochemischen Zusammenhänge die bisher als Podophyllsäure bekannte *cis*-Verbindung von BORSCHÉ & NIEMANN *Pikropodophyllinsäure* (engl. Pikropodophyllinic acid) und die den neuen *trans*-Derivaten zugrunde liegende Säure *Podophyllinsäure* (engl. Podophyllinic acid) zu nennen. Im übrigen folgen wir den von SCHRECKER & HARTWELL⁴⁾ eingeführten Nomenklaturregeln, die durch den Gebrauch der Präfixe Piko-, Epi- und Iso- sämtliche relativen Konfigurationen in der Podophyllotoxin-Reihe eindeutig zu definieren gestatten. Wir möchten schon hier darauf hinweisen, dass wir diese Benennungsprinzipien für Säuren und Säurederivate der Übersichtlichkeit wegen auch auf die entsprechenden Verbindungen der Peltatin-Reihe, die im 2. Abschnitt beschrieben werden, übertragen wollen.

Die ausser der Hydrazinspaltung bisher einzige nicht reduktive Art der Öffnung des Podophyllotoxin-Lactonringes, die Verseifung mit Alkalihydroxyd, liefert ausschliesslich Pikropodophyllinsäure, da anscheinend die hohe Basizität des Reaktionsmediums eine im Vergleich zur Verseifung sehr schnelle Epimerisierung bewirkt. Ausserdem verursacht Alkalilauge, im Gegensatz zum Hydrazin, auch eine Epimerisierung von offenen Podophyllinsäure-Derivaten. So wird bei der alkalischen Verseifung von Podophyllinsäurehydrazid ausschliesslich Pikropodophyllinsäure gebildet. Es ist uns bisher leider nicht gelungen, ausgehend vom neuen *trans*-Hydrazid oder auf eine

⁴⁾ A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2909 (1951); **75**, 5916 (1953); vgl. ³⁾.

andere Art zur freien Podophyllinsäure selbst zu gelangen. Unter stark alkalischen Bedingungen tritt in bisher allen Fällen Epimerisierung zur stabileren *cis*-Konfiguration ein, während in schwach basischem, neutralem oder saurem Bereich die Re-lactonisierung zum Hauptvorgang wird. Wir zweifeln aber nicht daran, dass die freie *trans*-Säure im Prinzip existenzfähig ist und setzen die Versuche zu ihrer Herstellung fort. Die Angaben von AUTERHOFF & MAY⁵⁾, wonach durch alkalische Verseifung von Podophyllotoxin die *trans*-Säure erhalten werden könne, dass diese eine positive optische Drehung zeige und dass sie sich in saurem Medium in die *cis*-Form umlagere, haben sich bei der Nacharbeitung durch uns und durch die Autoren selbst⁶⁾ als unzutreffend erwiesen. Auf Grund der optischen Drehungen der uns bekannten Podophyllin-säure-Derivate und der freien Pikropodophyllinsäure müssen wir annehmen, dass die Podophyllinsäure, wenn sie einmal hergestellt sein wird, eine stark negative Drehung besitzen wird, und dass sie in saurem pH-Bereich konfiguratativ beständig ist. Bei ihrer Lactonisierung ist ebenso wie bei derjenigen ihres Hydrazides und Azides die Bildung von Podophyllotoxin vorauszusehen.

Aus den beiden epimeren Hydraziden haben wir für pharmakologische Unter-suchungen eine grosse Anzahl von Derivaten hergestellt, von denen im experimentellen Teil eine Auswahl beschrieben ist. Bei der Kondensation der Hydrazide mit Alde-hyden und Ketonen werden in glatter Reaktion Acylhydrazone gebildet⁷⁾. Diese sind in der Pikro-Reihe in der Regel kristallisiert, während die Podophyllinsäure-Derivate amorphe Harze darstellen, die aber leicht in reiner Form gewonnen werden können. Die Acylhydrazone können mit Natriumborhydrid oder besser katalytisch mit RANEY-Nickel zu den entsprechenden Alkyl- bzw. Aryl-alkyl-hydraziden hydriert werden. Einige dieser substituierten Hydrazide sind auch durch direkte Alkylierung mit Alkylhalogeniden, z. B. Methyljodid oder Benzylchlorid, zugänglich, wobei unter energischeren Bedingungen auch zwei Reste eingeführt werden können.

Ausserdem werden Alkylhydrazide der Pikropodophyllinsäure bei der Spaltung von Podophyllotoxin mit Alkylhydrazinen gebildet; in der *trans*-Reihe liefert die entsprechende Reaktion, auch in Gegenwart von Eisessig, Isomerengemische, in denen die *cis*-Verbindung überwiegt. Weiter haben wir eine Anzahl von Acylderivaten der Hydrazide dargestellt und schliesslich deren hydrogenolytische Spaltung durch über-schüssiges RANEY-Nickel in siedendem Alkohol⁸⁾ zu Podophyllinsäure-amid (VII) und Pikropodophyllinsäure-amid (VIII) durchgeführt. Auf die Herstellung und die Re-aktionen der Säureazide werden wir weiter unten zurückkommen.

2. Säurehydrazide aus anderen Podophyllum-Lignanen

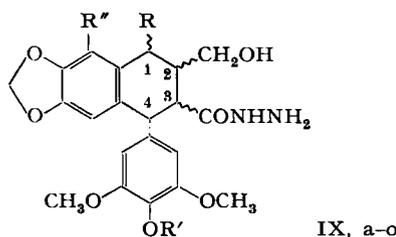
Die bei der Hydrazinolyse des Podophyllotoxins gewonnenen Erfahrungen haben wir auch auf die anderen in *Podophyllum emodi* und *P. peltatum* natürlich vorkom-menden Lignanlactone, sowie auf ihre bei der Behandlung mit Basen entstehenden Pikro-Epimeren und schliesslich auf die bekannten partialsynthetisch zugänglichen Stereoisomeren des Podophyllotoxins und Desoxy-podophyllotoxins angewendet. Eine Zusammenstellung der betreffenden Hydrazide findet sich in Tab. 1.

⁵⁾ H. AUTERHOFF & O. MAY, Arch. Pharmazie **291/63**, 161 (1958).

⁶⁾ Persönliche Mitteilung von Herrn Prof. AUTERHOFF.

⁷⁾ BORSCHÉ & NIEMANN²⁾ geben an, dass sie aus ihrem «Podophyllsäure-hydrazid» keine der-artigen Produkte erhalten haben.

⁸⁾ C. AINSWORTH, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5774 (1954); **78**, 1636 (1956).

Tabelle 1. *Hydrazide*

IX	R	R'	R''	2	3		*)
a	α OH	CH ₃	H	β	α	Podophyllinsäure-hydrazid	1.
b	α OH	CH ₃	H	β	β	Pikropodophyllinsäure-hydrazid	2.
c	α OH	H	H	β	α	Demethyl-podophyllinsäure-hydrazid	15.
d	α OH	H	H	β	β	Demethyl-pikropodophyllinsäure-hydrazid	16.
e	H	CH ₃	OH	β	α	β -Peltatinsäure-hydrazid	19.
f	H	CH ₃	OH	β	β	β -Pikropeltatinsäure-hydrazid	20.
g	H	H	OH	β	α	α -Peltatinsäure-hydrazid	17.
h	H	H	OH	β	β	α -Pikropeltatinsäure-hydrazid	18.
i	β OH	CH ₃	H	β	α	Epi-podophyllinsäure-hydrazid	21.
k	β OH	CH ₃	H	β	β	Epi-pikropodophyllinsäure-hydrazid	21.
l	H	CH ₃	H	β	α	Desoxy-podophyllinsäure-hydrazid	22.
m	H	CH ₃	H	β	β	Desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid	23.
n	H	CH ₃	H	α	β	Iso-desoxy-podophyllinsäure-hydrazid	24.
o	H	CH ₃	H	α	α	Iso-desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid	25.

*) Abschnittnummer im experimentellen Teil.

Aus 4'-Demethyl-podophyllotoxin⁹⁾ wurde bei der Behandlung mit Hydrazin und Eisessig das nicht kristallisierte 4'-Demethyl-podophyllinsäure-hydrazid (IXc) erhalten, während aus dem entsprechenden Pikro-lacton mit Hydrazin allein die epimerere Verbindung (IXd) entstand. Analog wurden aus α - und β -Peltatin und deren Pikroformen, α -Peltatin-B und β -Peltatin-B¹⁰⁾, die vier Säurehydrazide hergestellt. Die beiden von α - und β -Peltatin-B abgeleiteten freien *cis*-Säuren und das Hydrazid der β -Verbindung sind bereits von HARTWELL und Mitarbeitern¹¹⁾ beschrieben und α - und β -Peltatic acid bzw. β -Peltatic acid hydrazide genannt worden. Wegen der Existenz der *trans*-Säuren in Form der Hydrazide wird nun auch hier eine Anpassung der Nomenklatur notwendig, und wir schlagen vor, in Anlehnung an die Bezeichnungen in der Podophyllotoxin-Gruppe die beiden neuen *trans*-Hydrazide (IXg und IXe) α - und β -Peltatinsäure-hydrazid (engl. -peltatinic acid hydrazide) und die *cis*-Verbindungen (IXh und IXf) α - und β -Pikropeltatinsäure-hydrazid (engl. -pikro-

⁹⁾ M. V. NAJKARNI, J. L. HARTWELL, P. B. MAURY & J. LEITER, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1308 (1953).

¹⁰⁾ J. L. HARTWELL & W. E. DETTY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 246 (1950); J. BARTEK, H. POTESILOVA, V. MASINOVA & F. SANTAVY, Chem. Listy **49**, 1550 (1955); Collect. czech. chem. Commun. **21**, 392 (1956).

¹¹⁾ J. L. HARTWELL, A. W. SCHRECKER & G. Y. GREENBERG, J. Amer. chem. Soc. **74**, 6285 (1952); J. L. HARTWELL & W. E. DETTY, *ibid.* **72**, 246 (1950).

peltatinic acid hydrazide) zu nennen. Um Verwechslungen zu vermeiden, werden somit die bisher verwendeten Ausdrücke «peltatic acid», ebenso wie «podophyllinic acid» und «Podophyllsäure», aufgegeben.

Die Hydrazinspaltung des Epi-podophyllotoxins¹²⁾ lieferte auch in Gegenwart von Essigsäure ein Gemisch von *trans*- und *cis*-Hydrazid, in dem das erstere allerdings überwog. Die beiden Verbindungen konnten durch fraktionierte Kristallisation leicht getrennt werden. Das *cis*-Isomere liess sich durch Vergleich mit einem Präparat aus Epi-pikropodophyllin als solches kennzeichnen.

Endlich haben wir noch die Hydrazinspaltung der vier stereoisomeren Desoxy-podophyllotoxine¹³⁾ durchgeführt, wobei im Falle der beiden alkalilabilen Isomeren, des Desoxy-podophyllotoxins (Silicicolins) selbst und des Iso-desoxy-pikropodophyllins, wieder das Hydrazin-Eisessig-Gemisch zur Anwendung kam. Von den vier stereoisomeren Hydraziden (IXI-o) konnte die Iso-pikro-Verbindung nicht in kristallisierter Form isoliert, aber durch ihr Isopropyliden-Derivat charakterisiert werden.

3. Die epimeren Podophyllinsäure-azide und ihr CURTIUS-Abbau

Aus den beiden Hydraziden haben wir, im Gegensatz zu den Angaben von BORSCHÉ & NIEMANN²⁾ über ihr «Podophyllsäurehydrazid», durch Behandlung mit Nitrit in saurer Lösung Verbindungen erhalten, die zwar ihrer Veränderlichkeit wegen nicht in reiner Form isoliert, aber durch ihre Reaktionen eindeutig als die beiden epimeren Säureazide X und XV gekennzeichnet werden konnten.

Die Umsetzungen der beiden Verbindungen, die als Dihydroxy-säureazide mannigfache Möglichkeiten für intra- und intermolekulare Reaktionen bieten, verlaufen in den meisten Fällen äusserst uneinheitlich und führen zu komplizierten Substanzgemischen. Beim Versuch, die Azide zu den entsprechenden Säuren zu hydrolysieren, wurden in saurem und in neutralem Medium nur die Lactone, Podophyllotoxin und Pikropodophyllin, erhalten. In schwach alkalischem Milieu entstand in beiden Fällen nur Pikropodophyllin, während in stärkerem Alkali die Pikropodophyllinsäure das gemeinsame Produkt bildete. Die bei der Reaktion der Azide mit Methanol in An- oder Abwesenheit säurebindender Mittel resultierenden Substanzgemische, die nach den IR.-Spektren die Methylester zu enthalten schienen, konnten bisher nicht in einheitliche Komponenten aufgetrennt werden. Die Umsetzung der beiden Azide mit Äthylamin ergab, wieder neben grösseren Mengen von Pikropodophyllin, eine Verbindung, deren Analyse und optische Drehung auf Pikropodophyllinsäure-äthylamid passt. Die Struktur eines ebenfalls aus beiden Aziden entstandenen Nebenproduktes mit der gleichen Summenformel ist noch unbekannt. Alle hier angedeuteten Reaktionen der Podophyllinsäure-azide bedürfen einer weiteren Bearbeitung.

Klarere Resultate erhielten wir beim CURTIUS-Abbau der beiden Säureazide. Pikropodophyllinsäure-azid (X) lieferte beim Verkochen mit verdünnter Mineralsäure¹⁴⁾ neben einem Gemisch von Neutralsubstanzen, aus dem β -Apo-pikropodophyllin (XI) und Pikropodophyllin (IV) isoliert werden konnten, ein weitgehend ein-

¹²⁾ J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2909 (1951).

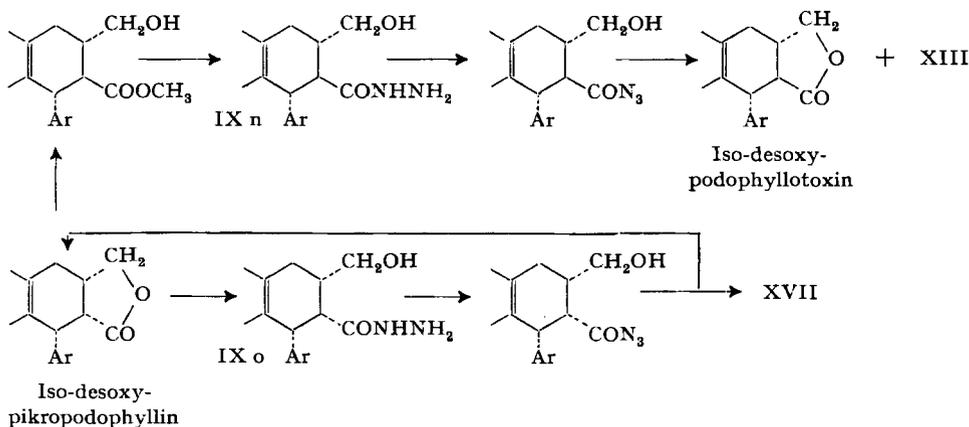
¹³⁾ J. L. HARTWELL, J. M. JOHNSTON, D. B. FITZGERALD & M. BELKIN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4470 (1952); A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, *ibid.* **75**, 5916 (1953).

¹⁴⁾ Vgl. z. B. A. HOFMANN, Helv. **30**, 44 (1947), wo auch weitere Literaturzitate zu dieser Ausführungsform des CURTIUS-Abbaus aufgeführt sind.

heitliches, kristallisiertes Amin, das durch Analyse und UV.-Spektrum unzweifelhaft als die unter Wasserabspaltung an C-1 entstandene α -Apo-Verbindung gekennzeichnet war. Da der CURTIUS-Abbau unter vollständiger Erhaltung der Konfiguration zu verlaufen pflegt¹⁵⁾, musste es sich um die Verbindung XII handeln, die wir α -Apo-pikropodophyllamin nennen wollen.

In analoger Weise, aber etwas weniger einheitlich, lieferte die CURTIUS-Reaktion des Podophyllinsäure-azids (XV) neben Neutralstoffen, darunter wesentlichen Mengen von Podophyllotoxin, ein isomeres Amin, dem nach seinen Eigenschaften die Formel XVI des α -Apo-podophyllamins zuzuschreiben ist.

Die katalytische Hydrierung des α -Apo-podophyllamins (XVI) führte unter Aufnahme von ca. $1\frac{1}{2}$ Moläquivalenten Wasserstoff bei teilweiser reduktiver Eliminierung der allylständigen Hydroxygruppe¹⁶⁾ zu einem Gemisch der beiden Verbindungen XVII und XVIII. Die nach den sterischen Gegebenheiten vermutete, durch Hydrierung auf der den Substituenten in 3- und 4-Stellung abgewendeten Seite der Molekel¹⁷⁾ resultierende Konfiguration der beiden Produkte konnte durch CURTIUS-Abbau von Iso-desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid (IX o), der dasselbe Hydroxy-amin ergab (XVII), bewiesen werden. Die Verbindungen XVII und XVIII können als Iso-desoxy-pikropodophyllamin und Iso-bisdesoxy-pikropodophyllamin bezeichnet werden.



Analog lieferte die katalytische Hydrierung von XII die beiden im Ring B gesättigten Amine XIII und XIV, deren Konfiguration ebenfalls durch CURTIUS-Abbau des sterisch entsprechenden Säurehydrazids, des Iso-desoxy-podophyllinsäure-hydrazids (IX n), zu XIII bewiesen wurde. Massgebend für den sterischen Verlauf der Hydrierung scheint hier also die Blockierung der α -Seite der Molekel durch den grossen Arylsubstituenten zu sein, so dass die Anlagerung des Wasserstoffs an die Doppelbindung von der β -Seite her erfolgt. Die β -ständige Aminogruppe scheint nicht sterisch

¹⁵⁾ Vgl. z. B. D. J. CRAM, in: *Steric Effects in Organic Chemistry*, S. 251; M. S. NEWMAN edit. (Wiley, New York 1956).

¹⁶⁾ A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5916 (1953), fanden bei der Hydrierung des α -Apo-pikropodophyllins als Nebenprodukt Bisdesoxy-pikropodophyllinsäure.

¹⁷⁾ R. P. LINSTAD und Mitarbeiter, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 1985–2026 (1942); *J. chem. Soc.* **1950**, 1423, und weitere Arbeiten dazwischen.

hindernd zu wirken. Modellbetrachtungen zeigen, dass in den Verbindungen XIII und XIV alle Substituenten des Ringes B eine weitgehend äquatoriale Lage einnehmen, während in XVII und XVIII die Aminogruppe axial steht.

Es bleibt hier noch beizufügen, dass der CURTIUS-Abbau der vier Desoxy-podophyllinsäure-hydrazide IX1-o (Tab. 1) nur minimale Ausbeuten der Amine liefert, die aber sterisch ganz einheitlich sind. Die Hauptreaktion, die beim Verkochen der Azide eintritt, ist die Lactonisierung, die aber bei diesen Verbindungen, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den Podophyllinsäure-hydraziden, wegen des Fehlens der durch die 1-Hydroxy-Gruppe bedingten Nebenreaktionen mit guter Ausbeute zu den ursprünglichen, isomeren Desoxy-podophyllotoxinen zurückführt.

Durch die Synthese der beschriebenen Amine haben wir das eingangs erwähnte Ziel der Untersuchung weitgehend erreicht. Die im Zuge der Arbeit hergestellten zahlreichen Verbindungen wurden in unserem pharmakologischen Laboratorium (Leitung Dr. A. CERLETTI) auf ihre physiologischen Eigenschaften, insbesondere antimitotische bzw. cytotostatische Wirkung, geprüft, worüber an anderer Stelle berichtet werden wird. Ein Teil der neuen Verbindungen bildet den Gegenstand von Patentanmeldungen.

Wir danken den Herren Dr. A. VON WARTBURG und Dr. E. ANGLIKER für einige der benutzten Ausgangsmaterialien und für anregende Diskussionen. Ebenso sind wir den Pharmakologen Dr. H. EMMENEGGER und Dr. H. STÄHELIN für mancherlei Anregungen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Wir danken Hrn. K. BÜHLER, der den grössten Teil der Versuche durchgeführt hat, und Hrn. CH. BRÜGGER für ihre ausgezeichnete Mitarbeit.

Die Mikroanalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) und die UV.- und IR.-Spektren den Herren Dr. H. G. LEMANN und Dr. M. KOHLER.

Die Smp. sind korrigiert. Für die Analyse und die Bestimmung der optischen Drehung wurden alle Verbindungen bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

1. *Podophyllinsäure-hydrazid* (V). 50 g Podophyllotoxin werden mit einer Mischung von 10 ml Eisessig, 10 ml wasserfreiem Hydrazin und 50 ml Methanol 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die klare, farblose Lösung wird im Vakuum zum Sirup eingedampft und dieser durch Zusatz der 20fachen Menge Methanol zur Kristallisation gebracht. Man erhält die Verbindung in Form dünner Prismen, die, evtl. nach erneutem Umkristallisieren aus Methanol, den Smp. 198–199° und die optische Drehung $[\alpha]_D = -206^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol) zeigen.

$C_{22}H_{26}O_8N_2$	Ber. C 59,2	H 5,9	O 28,7	N 6,3%
(446,4)	Gef. „ 59,3	„ 5,8	„ 28,5	„ 6,2%

Das N-Monoacetyl-Derivat, hergestellt mit der molaren Menge Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur, kristallisiert aus wasserhaltigem Essigester. Smp. unscharf bei 140–150°, $[\alpha]_D = -263^\circ$ ($c = 0,4$ in Äthanol).

$C_{24}H_{28}O_9N_2$	Ber. C 59,0	H 5,8	O 29,5	N 5,7	COCH ₃ 8,8%
(488,5)	Gef. „ 59,2	„ 5,9	„ 29,7	„ 5,9	„ 8,5%

Das Triacetylderivat, erhalten durch Umsatz mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin, kristallisiert aus Essigester. Smp. 140–141°, $[\alpha]_D = -222^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol).

$C_{28}H_{32}O_{11}N_2$	Ber. C 58,7	H 5,6	O 30,7	N 4,9	COCH ₃ 22,6%
(572,6)	Gef. „ 58,3	„ 5,7	„ 30,3	„ 4,7	„ 22,3%

Das N-Lauroyl-podophyllinsäure-hydrazid entsteht durch Reaktion mit der molaren Menge Laurinsäurechlorid in Pyridin. Es ist amorph und wird durch Fällen aus benzolischer Lösung mit Petroläther rein erhalten. Smp. ca. 100°.

$C_{34}H_{48}O_9N_2$	Ber. C 64,9	H 7,7	O 22,9	N 4,5%
(628,7)	Gef. „ 64,6	„ 7,6	„ 23,0	„ 5,0%

Analog der vorhergehenden Verbindung wird das 3',4',5'-Trimethoxybenzoyl-Derivat, das aus Methanol kristallisiert, erhalten. Smp. 233–234°.

$C_{32}H_{36}O_{12}N_2$	Ber. C 60,0	H 5,7	O 30,0	N 4,4%
(640,6)	Gef. „ 59,8	„ 5,6	„ 29,9	„ 4,5%

Das ebenfalls aus dem Hydrazid mit der molaren Menge p-Nitrobenzolsulfochlorid in Pyridin erhaltene amorphe Sulfonylderivat liefert bei der katalytischen Hydrierung mit RANEY-Nickel in Äthanol das amorphe p-Aminobenzoyl-podophyllinsäure-hydrazid.

$C_{28}H_{31}O_{10}N_3S$	Ber. C 55,9	H 5,2	O 26,6	N 7,0	S 5,3%
(601,6)	Gef. „ 56,1	„ 5,1	„ 26,6	„ 6,8	„ 5,2%

Aus wasserhaltigem Methanol kristallisiert es als Monohydrat. Smp. 231–235° (Zers.)

$C_{28}H_{33}O_{11}N_3S$	Ber. C 54,3	H 5,4	O 28,4	N 6,8	S 5,2%
(619,6)	Gef. „ 54,5	„ 5,7	„ 28,1	„ 6,8	„ 5,2%

2. *Pikropodophyllinsäure-hydrazid (VI)*. 50 g Pikropodophyllin werden mit 10 ml wasserfreiem Hydrazin in 100 ml Methanol 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampft man im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert aus der 20fachen Menge Wasser. Das Hydrazid bildet rhombische Blättchen, Smp. 152–154°, $[\alpha]_D = -106^\circ$ (c = 0,4 in Äthanol).

$C_{22}H_{26}O_8N$	Ber. C 59,2	H 5,9	O 28,7	N 6,3%
(446,4)	Gef. „ 58,9	„ 6,0	„ 28,8	„ 6,8%

3. *Podophyllotoxin aus Podophyllinsäure-hydrazid (V → III)*. 2,0 g Podophyllinsäure-hydrazid werden mit 25 ml 0,1-n Salzsäure 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Das ausgeschiedene Harz wird mit Chloroform aufgenommen und der Eindampfdruckstand der Chloroformlösung auf 100 g Silicagel chromatographiert. Mit Chloroform, das 1,5% Methanol enthält, werden 550 mg Substanz eluiert, die aus wasserhaltigem Benzol in den für das solvatisierte Podophyllotoxin typischen Nadeln kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhält man die in allen Eigenschaften mit einem authentischen Präparat identische reine Verbindung. Smp. 180–183°, $[\alpha]_D = -130^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform), Ausbeute etwa 20%.

4. *Pikropodophyllinsäure aus Podophyllinsäure-hydrazid*. 1,0 g Podophyllinsäure-hydrazid werden mit 50 ml 1-n.-Natronlauge 30 Min auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Ansäuern bei 0° in Gegenwart von Chloroform kristallisiert die Pikropodophyllinsäure aus. Sie zeigt dieselben physikalischen Eigenschaften wie Präparate, die durch alkalische Verseifung von Pikropodophyllin, Podophyllotoxin oder Pikropodophyllinsäure-hydrazid gewonnen werden. Smp. 155–156°, $[\alpha]_D = -98^\circ$ (c = 0,5 in Äthanol). Die IR.-Spektren der aus den verschiedenen Ausgangsmaterialien hergestellten Säurepräparate sind vollkommen identisch.

5. *Podophyllinsäure-hydrazid und Hydrazin*. Nach einstündigem Erwärmen des Hydrazids mit der 10fachen Menge wasserfreiem Hydrazin auf 95° kann die Verbindung vollständig und unverändert zurückgewonnen werden.

6. *Podophyllinsäure-hydrazid und Carbonylverbindungen*. Bei der Reaktion von Podophyllinsäure-hydrazid mit Aldehyden oder Ketonen bilden sich unter den verschiedensten Bedingungen leicht die entsprechenden Acyl-hydrazone. Man erwärmt z. B. molare Mengen der Reaktionspartner in benzolischer Lösung einige Min. auf dem Wasserbad, fällt dann das Produkt durch Zusatz von Äther oder Petroläther aus und reinigt es durch Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Petroläther. Die meisten Derivate dieser Reihe sind amorphe Pulver, die in der Regel bei etwa 120° zusammenschmelzen. Es sind im folgenden nur wenige Beispiele aus der grossen Zahl der hergestellten Verbindungen aufgeführt.

a) *Benzyliden-podophyllinsäure-hydrazid*. $[\alpha]_D = -317^\circ$ (dieser und alle übrigen Drehwerte dieser Gruppe sind in Äthanol, c = 0,5, bestimmt).

$C_{29}H_{30}O_8N_2$	Ber. C 65,2	H 5,7	O 24,0	N 5,2%
(534,6)	Gef. „ 65,6	„ 5,6	„ 24,1	„ 5,3%

b) *Furfuryliden-podophyllinsäure-hydrazid*. $[\alpha]_D = -347^\circ$.

$C_{27}H_{28}O_8N_2$	Ber. C 61,8	H 5,4	O 27,5	N 5,3%
(524,5)	Gef. „ 61,5	„ 5,3	„ 27,1	„ 5,5%

c) *Thenyliden-podophyllinsäure-hydrazid*. $[\alpha]_D = -340^\circ$.

$C_{27}H_{28}O_8N_2S$	Ber. C 60,0	H 5,2	O 23,7	N 5,2	S 5,9%
(540,6)	Gef. „ 59,8	„ 5,4	„ 23,7	„ 5,4	„ 6,2%

d) *n*-Hexyliden-podophyllinsäure-hydrazid. $[\alpha]_D = -259^\circ$.

$C_{28}H_{36}O_8N_2$	Ber. C 63,6	H 6,9	O 24,2	N 5,3%
(528,6)	Gef. „ 63,7	„ 6,8	„ 23,6	„ 5,6%

e) *n*-Dodecyliden-podophyllinsäure-hydrazid. $[\alpha]_D = -224^\circ$.

$C_{34}H_{48}O_8N_2$	Ber. C 66,6	H 7,9	O 20,9	N 4,6%
(612,7)	Gef. „ 66,8	„ 7,8	„ 20,6	„ 5,2%

f) (2'-Phenyl-äthyliden)-podophyllinsäure-hydrazid. $[\alpha]_D = -270^\circ$.

$C_{30}H_{32}O_8N_2$	Ber. C 65,7	H 5,9	O 23,3	N 5,1%
(548,6)	Gef. „ 65,5	„ 6,0	„ 23,0	„ 5,0%

g) *Isopropyliden-podophyllinsäure-hydrazid*. Durch Erwärmen des Hydrazids mit Aceton und Kristallisation aus Aceton-Wasser. Smp. 128–130°, $[\alpha]_D = -265^\circ$.

$C_{26}H_{30}O_8N_2$	Ber. C 61,7	H 6,2	O 26,3	N 5,8	OCH ₃ 19,1%
(486,5)	Gef. „ 61,1	„ 6,4	„ 26,3	„ 5,9	„ 18,7%

h) *Cyclohexyliden-podophyllinsäure-hydrazid*. Aus Methanol-Wasser, Smp. 157–159°, $[\alpha]_D = -271^\circ$.

$C_{26}H_{34}O_8N_2$	Ber. C 63,9	H 6,5	O 24,3	N 5,3%
(526,6)	Gef. „ 63,5	„ 6,6	„ 24,0	„ 5,3%

i) *Na-Salz des (m-Sulfo-benzyliden)-podophyllinsäure-hydrazids*. Durch Reaktion des Hydrazids mit etwas weniger als der molaren Menge *m*-Benzaldehyd-sulfonsaurem Natrium in Methanol und Fällen mit Isopropanol. $[\alpha]_D = -259^\circ$.

$C_{29}H_{29}O_{11}N_2SNa$	Ber. C 54,7	H 4,6	N 4,4	S 5,0%
(636,6)	Gef. „ 54,8	„ 4,9	„ 4,4	„ 4,9%

7. *N-Alkyl-podophyllinsäure-hydrazide durch Hydrierung der Acylhydrazone*. Die Verbindungen des vorhergehenden Abschnittes können durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkyl-Derivate des Podophyllinsäure-hydrazids übergeführt werden. RANEY-Nickel ist der am besten geeignete Katalysator. In der Regel muss 2- bis 3mal frischer Katalysator zugefügt werden, um die Reaktion zu Ende zu führen, da das Nickel wahrscheinlich durch in einer Nebenreaktion, der hydrogenolytischen Spaltung des Hydrazids, gebildetes Alkylamin desaktiviert wird. Merkwürdigerweise kann die Hydrierung durch Erhöhung des H₂-Druckes nicht beschleunigt werden.

a) *Benzyl-podophyllinsäure-hydrazid*. 5,0 g Benzyliden-podophyllinsäure-hydrazid (vgl. 6a) werden mit 1 g frisch hergestelltem RANEY-Nickel in 25 ml 70-proz. Äthanol hydriert (Raumtemperatur und Normaldruck). Man gibt noch zweimal frischen Katalysator zu, wenn die Wasserstoffaufnahme nach einigen Std. sehr langsam wird und prüft zum Schluss in einer Probe, ob sich mit salzsaurer Dinitrophenylhydrazin-Lösung kein Aldehydhydrazon mehr bildet. Wenn die Hydrierung beendet ist, filtriert man vom Nickel ab, verdünnt mit Wasser und schüttelt die Lösung mit Äther aus. Hierbei bleibt das als Nebenprodukt gebildete Podophyllinsäure-amid (siehe unter 13) in der wässrigen Phase. Die ätherische Lösung wird eingedampft und das Hydrierungsprodukt durch Fällen aus Chloroform mit Petroläther als amorphes Pulver isoliert. $[\alpha]_D = -118^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform).

$C_{29}H_{32}O_8N_2$	Ber. C 64,9	H 6,0	O 23,9	N 5,2	OCH ₃ 17,3%
(536,6)	Gef. „ 64,5	„ 6,1	„ 23,6	„ 5,0	„ 17,5%

b) *n*-Hexyl-podophyllinsäure-hydrazid. Herstellung wie 7a. $[\alpha]_D = -119^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

$C_{28}H_{38}O_8N_2$	Ber. C 63,4	H 7,2	O 24,1	N 5,3%
(530,6)	Gef. „ 63,6	„ 7,3	„ 24,3	„ 5,2%

c) *n*-Dodecyl-podophyllinsäure-hydrazid. $[\alpha]_D = -107^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform).

$C_{34}H_{60}O_8N_2$	Ber. C 66,4	H 8,2	O 20,8	N 4,6%
(614,8)	Gef. „ 66,6	„ 8,3	„ 20,8	„ 5,0%

d) *Isopropyl-podophyllinsäure-hydrazid*. Hydrierung wie unter 7a. Die Verbindung kristallisiert aus Wasser, Smp. 82–84° unter Verlust von Kristallwasser. $[\alpha]_D = -155^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform, im Hochvakuum bei 100° getrocknet).

$C_{25}H_{32}O_8N_2$	(488,5)	Ber. C 61,5	H 6,6	N 5,7%	Gef. C 61,4	H 6,8	N 5,4%
----------------------	---------	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

e) *Cyclohexyl-podophyllinsäure-hydrazid*. Hydrierung wie oben. Aus Methanol-Wasser, Smp. 120–125°, $[\alpha]_D = -126^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{28}H_{36}O_8N_2$	Ber. C 63,6	H 6,9	O 24,2	N 5,3%
(528,6)	Gef. „ 63,3	„ 7,2	„ 24,3	„ 5,0%

f) (*2'-Phenyl-äthyl*)-*podophyllinsäure-hydrazid*. Herstellung analog 7a. $[\alpha]_D = -111^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{30}H_{34}O_8N_2$	Ber. C 65,4	H 6,2	O 23,2	N 5,1%
(550,6)	Gef. „ 65,5	„ 6,4	„ 22,9	„ 4,9%

8. *Benzyl- und Dibenzyl-podophyllinsäure-hydrazid*. 2,23 g Podophyllinsäure-hydrazid, 0,7 ml Benzylchlorid, 1,0 g Calciumcarbonat und 20 ml Methanol werden zusammen 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird filtriert und die Lösung nach Verdünnen mit Wasser mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand der Chloroformauszüge wird an 50 g Silicagel chromatographiert. Beim Waschen mit Chloroform, das 5% Methanol enthält, werden 2 gut getrennte Fraktionen erhalten, von denen die erste das Dibenzyl-podophyllinsäure-hydrazid darstellt. Es wird aus Chloroform-Petrolen umgefällt. $[\alpha]_D = -150^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{36}H_{38}O_8N_2$	Ber. C 69,0	H 6,1	O 20,4	N 4,5%
(626,7)	Gef. „ 68,5	„ 6,0	„ 20,7	„ 4,4%

Die zweite Fraktion ist das Benzyl-podophyllinsäure-hydrazid, das in allen Eigenschaften dem Präparat 7a entspricht. $[\alpha]_D = -116^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

$C_{28}H_{32}O_8N_2$	Ber. C 64,9	H 6,0	O 23,9	N 5,2%
(536,6)	Gef. „ 65,1	„ 6,3	„ 23,4	„ 5,0%

9. *Pikropodophyllinsäure-hydrazid und Carbonylverbindungen*. Die folgenden Verbindungen wurden analog wie ihre Epimeren (siehe unter 6) erhalten. Im Gegensatz zu jenen sind sie in der Regel kristallisierbar.

a) *Benzyliden-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Aus Methanol, Smp. 218–220°, $[\alpha]_D = -81^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol, ebenso die folgenden).

$C_{28}H_{30}O_8N_2$	Ber. C 65,2	H 5,7	O 24,0	N 5,2%
(534,6)	Gef. „ 65,2	„ 5,5	„ 23,6	„ 5,3%

b) *Furfuryliden-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Aus Essigester, Smp. 211–213°, $[\alpha]_D = -92^\circ$.

$C_{27}H_{28}O_9N_2$	Ber. C 61,8	H 5,4	N 5,3%
(524,5)	Gef. „ 61,7	„ 5,6	„ 5,6%

c) *Thenyliden-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Amorph, aus Benzoläther, $[\alpha]_D = -92^\circ$.

$C_{27}H_{28}O_8N_2S$	Ber. C 60,0	H 5,2	O 23,7	N 5,2	S 5,9%
(540,6)	Gef. „ 60,2	„ 5,6	„ 24,0	„ 5,3	„ 6,0%

d) *n-Hexyliden-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Aus Essigester, Smp. 187–188°, $[\alpha]_D = -72^\circ$.

$C_{28}H_{36}O_8N_2$	Ber. C 63,6	H 6,9	N 5,3%
(528,6)	Gef. „ 63,6	„ 7,1	„ 5,5%

e) *Isopropyliden-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Aus Aceton-Wasser, Smp. 128–130°, $[\alpha]_D = -98^\circ$.

$C_{25}H_{30}O_8N_2$	Ber. C 61,7	H 6,2	O 26,3	N 5,8	OCH ₃ 19,1%
(486,5)	Gef. „ 61,1	„ 6,6	„ 26,4	„ 5,9	„ 18,8%

f) *Cyclohexyliden-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Aus Chloroform-Methanol, Smp. 226–227°, $[\alpha]_D = -30^\circ$.

$C_{28}H_{34}O_8N_2$	Ber. C 63,9	H 6,5	N 5,3%
(526,6)	Gef. „ 63,7	„ 6,3	„ 5,5%

g) *Na-Salz des (m-Sulfo-benzyliden)-pikropodophyllinsäure-hydrazids*. Herstellung wie 6i. Amorph, aus Methanol-Isopropanol, $[\alpha]_D = -44^\circ$.

$C_{29}H_{29}O_{11}N_2SNa, H_2O$	Ber. C 53,2	H 4,8	N 4,3	S 4,9%
(654,6)	Gef. „ 53,6	„ 4,9	„ 4,3	„ 4,8%

10. *N-Alkyl-pikropodophyllinsäure-hydrazide durch Hydrierung*. Bei der Hydrierung der Verbindungen des Abschnitts 9 werden auf die gleiche Weise, wie unter 7 beschrieben, Alkylhydrazide erhalten. Die folgenden Derivate mögen als Beispiele dienen.

a) *n*-Hexyl-pikropodophyllinsäure-hydrazid. Amorph, aus Chloroform-Petroläther, $[\alpha]_D = -57^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

$C_{28}H_{38}O_8N_2$	Ber. C 63,4	H 7,2	O 24,1	N 5,3%
(530,6)	Gef. „ 63,1	„ 7,0	„ 23,9	„ 5,4%

b) Isopropyl-pikropodophyllinsäure-hydrazid. Amorph, aus Chloroform-Petroläther, $[\alpha]_D = -81^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{25}H_{32}O_8N_2$	Ber. C 61,5	H 6,6	O 26,2	N 5,7%
(488,5)	Gef. „ 61,1	„ 7,0	„ 26,4	„ 5,6%

11. *Benzylisierung von Pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Bei dieser Reaktion, ausgeführt wie unter 8 beschrieben, entstehen nebeneinander das *Dibenzyl-pikropodophyllinsäure-hydrazid*, amorph, aus Chloroform-Petroläther, $[\alpha]_D = +18^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{36}H_{38}O_8N_2$	Ber. C 69,0	H 6,1	O 20,4	N 4,5%
(626,7)	Gef. „ 69,4	„ 6,1	„ 20,4	„ 4,1%

und das *Benzyl-pikropodophyllinsäure-hydrazid*, ebenfalls aus Chloroform-Petroläther, $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{29}H_{32}O_8N_2$	Ber. C 64,9	H 6,0	O 23,9	N 5,2%
(536,6)	Gef. „ 65,2	„ 6,4	„ 24,0	„ 5,4%

12. *Spaltung von Pikropodophyllin mit substituierten Hydrazinen*. – a) *Pikropodophyllinsäure-methylhydrazid*. 1,0 g Pikropodophyllin wird mit 1 ml Methylhydrazin (Sdp. 85–86°) bis zur Lösung erwärmt. Dann setzt man 5 ml Methanol zu und kocht 1 Std. unter Rückfluss. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird das Produkt in Benzol aufgenommen, wobei sich ein nicht deutlich kristalliner weisser Niederschlag bildet, der einen unscharfen Smp. bei ca. 110° zeigt. $[\alpha]_D = -61^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

$C_{23}H_{28}O_8N_2$	Ber. C 60,0	H 6,1	N 6,1	(N)CH ₃ 3,3%
(460,5)	Gef. „ 60,2	„ 6,2	„ 6,0	„ 3,0%

b) *Pikropodophyllinsäure-n-butylhydrazid*. 1,0 g Pikropodophyllin und 1 ml *n*-Butylhydrazin werden zuerst allein, dann mit etwas Methanol 2 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, und der nach dem Eindampfen der Lösung verbleibende Rückstand aus Benzollösung durch Petroläther umgefällt. $[\alpha]_D = -61^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{26}H_{34}O_8N_2$	Ber. C 62,1	H 6,8	O 25,5	N 5,6%
(502,6)	Gef. „ 61,9	„ 6,8	„ 25,9	„ 5,2%

13. *Podophyllinsäure-amid*. Nach der Methode von AINSWORTH⁸⁾ zur hydrogenolytischen Spaltung von Hydrazinderivaten kocht man 2,0 g Podophyllinsäure-hydrazid mit 5 g frisch hergestelltem RANEY-Nickel in einer Mischung von 50 ml Äthanol und 10 ml Essigester (zum Abstumpfen von auf dem Nickel evtl. vorhandenem Alkali) 2 Std. unter Rückfluss. Man dampft nach dem Filtrieren im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol. Smp. 222–223°, $[\alpha]_D = -213^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol).

$C_{22}H_{25}O_8N$	Ber. C 61,2	H 5,8	O 29,7	N 3,2	OCH ₃ 21,5%
(431,4)	Gef. „ 61,2	„ 5,9	„ 29,9	„ 3,6	„ 21,5%

Die Verbindung wird erwartungsgemäss auch bei der Hydrierung von Alkylden-podophyllinsäure-hydraziden nach 7. als Nebenprodukt zu etwa 10–30% d. Th. gebildet.

14. *Pikropodophyllinsäure-amid*. Diese Verbindung wird genau wie ihr Epimeres (13) hergestellt. Sie kristallisiert aus feuchtem Essigester, Smp. 133–134°, $[\alpha]_D = -98^\circ$ ($c = 0,4$ in Äthanol).

$C_{22}H_{25}O_8N$	Ber. C 61,2	H 5,8	O 29,7	N 3,2%
(431,4)	Gef. „ 61,1	„ 6,0	„ 29,1	„ 3,2%

Beim Behandeln mit Acetanhydrid in Pyridin entsteht das Di-O-acetyl-Derivat, krist. aus Essigester, Smp. 219–220°.

$C_{26}H_{29}O_{10}N$	Ber. C 60,6	H 5,7	O 31,0	N 2,7%
(515,5)	Gef. „ 60,7	„ 5,7	„ 31,0	„ 3,0%

15. *Demethyl-podophyllinsäure-hydrazid*. Demethyl-podophyllotoxin wird mit Hydrazin-Eisessig-Mischung analog 1 behandelt. Das entstandene Hydrazid kristallisiert nicht. Durch Aus-

schütteln der nach dem Eindampfen der Reaktionsmischung mit Wasser erhaltenen Lösung mittels Chloroform-Isopropanol 2:1 kann es aber isoliert und durch Fällen aus Chloroform mit Petroläther cinigermassen gereinigt werden. $[\alpha]_D = -165^\circ$ ($c = 0,5$ in Alkohol, wahrscheinlich sterisch nicht ganz einheitlich).

$C_{21}H_{24}O_8N_2$ (432,4)	Ber. C 58,3 Gef. ,, 57,9	H 5,6 ,, 5,8	N 6,5 ,, 6,2	OCH_3 14,3% ,, 14,0%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------------

Durch Erwärmen mit Aceton entsteht das *Isopropyliden-Derivat*, das aus Wasser kristallisiert, Smp. 156–158°, $[\alpha]_D = -257^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{24}H_{28}O_8N_2$ (472,5)	Ber. C 61,0 Gef. ,, 61,3	H 6,0 ,, 6,0	O 27,1 ,, 26,7	N 5,9 ,, 6,2	OCH_3 13,1% ,, 13,1%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

Mit Laurinaldehyd wird analog 6 das *Demethyl-dodecyliden-hydrazid* erhalten. Amorph, aus Chloroform-Petroläther, $[\alpha]_D = -179^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{33}H_{46}O_8N_2$ (598,7)	Ber. C 66,2 Gef. ,, 65,8	H 7,7 ,, 7,4	N 4,7 ,, 4,6	OCH_3 10,4% ,, 10,7%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------------

Beim Hydrieren entsprechend 7 entsteht daraus die *Dodecylverbindung*, $[\alpha]_D = -88^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{33}H_{48}O_8N_2$ (600,7)	Ber. C 66,0 Gef. ,, 65,7	H 8,2 ,, 8,1	O 20,8 ,, 21,1	N 4,6 ,, 4,8	OCH_3 10,3% ,, 10,2%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

16. *Demethyl-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Aus Demethyl-pikropodophyllin mit Hydrazin in Methanol. Krist. aus Wasser, Smp. 181°, $[\alpha]_D = -156^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol).

$C_{21}H_{24}O_8N_2$ (432,4)	Ber. C 58,3 Gef. ,, 58,7	H 5,6 ,, 5,9	O 29,6 ,, 29,6	N 6,5 ,, 6,8	OCH_3 14,3% ,, 14,1%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

17. *α -Peltatinsäure-hydrazid*. Analog 1 aus α -Peltatin mit Eisessig-Hydrazin. Krist. aus Methanol-Wasser, Smp. 154–156°, $[\alpha]_D = -218^\circ$ ($c = 0,5$ in Alkohol).

$C_{21}H_{24}O_8N_2$ (432,4)	Ber. C 58,3 Gef. ,, 57,9	H 5,6 ,, 5,8	O 29,6 ,, 29,6	N 6,5 ,, 6,7	OCH_3 14,3% ,, 14,5%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

Das *Dodecyliden-Derivat* zeigt $[\alpha]_D = -232^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{33}H_{46}O_8N_2$ (598,7)	Ber. C 66,2 Gef. ,, 66,0	H 7,7 ,, 7,5	O 21,4 ,, 21,1	N 4,7 ,, 5,0	OCH_3 10,4% ,, 10,6%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

Die *Dodecylverbindung*, wie die vorhergehende amorph aus Chloroform-Petroläther, zeigt $[\alpha]_D = -159^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{33}H_{48}O_8N_2$ (600,7)	Ber. C 66,0 Gef. ,, 66,0	H 8,2 ,, 8,0	O 21,3 ,, 21,3	N 4,6 ,, 5,0	OCH_3 10,3% ,, 10,6%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

18. *α -Pikropeltatinsäure-hydrazid*. Aus α -Peltatin-B mit Hydrazin in Methanol. Umkristallisieren durch Lösen in Methanol und etwas Salzsäure und Zugabe von Ammoniak in der Wärme. Smp. 247–248°, $[\alpha]_D = -166^\circ$ ($c = 0,4$ in Pyridin).

$C_{21}H_{24}O_8N_2$ (432,4)	Ber. C 58,3 Gef. ,, 58,3	H 5,6 ,, 5,4	O 29,6 ,, 29,5	N 6,5 ,, 6,4	OCH_3 14,3% ,, 14,4%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

19. *β -Peltatinsäure-hydrazid*. Analog 1 und 17 hergestellt. Kristallisation aus Methanol-Wasser, Smp. 150–151°, $[\alpha]_D = -200^\circ$ ($c = 0,4$ in Äthanol).

$C_{22}H_{26}O_8N_2$ (446,4)	Ber. C 59,2 Gef. ,, 59,1	H 5,9 ,, 6,3	N 6,3 ,, 6,5	OCH_3 20,8% ,, 20,7%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------------

Das *Dodecyliden-Derivat* zeigt $[\alpha]_D = -220^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{34}H_{48}O_8N_2$ (612,7)	Ber. C 66,6 Gef. ,, 67,0	H 7,9 ,, 7,8	O 20,9 ,, 20,8	N 4,6 ,, 5,0	OCH_3 15,2% ,, 15,2%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

Die *Dodecylverbindung* besitzt $[\alpha]_D = -151^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{34}H_{50}O_8N_2$ (614,8)	Ber. C 66,4 Gef. ,, 66,0	H 8,2 ,, 8,3	O 20,8 ,, 20,6	N 4,6 ,, 4,9	OCH_3 15,2% ,, 15,2%
---------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	-----------------	---------------------------

20. *β-Pikropeltatinsäure-hydrazid*¹⁸⁾. Aus *β*-Peltatin-B mit Hydrazin in Methanol und Kristallisation wie 18. Smp. 220–221°, $[\alpha]_D = -151^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{22}H_{26}O_8N_2 \cdot H_2O$ (454,5)	Ber. C 56,9 H 6,1 O 31,0 N 6,0 OCH ₃ 20,0%
Gef. „ 57,1 „ 5,8 „ 31,1 „ 6,4 „ 20,3%	

21. *Epi-podophyllinsäure-hydrazid und Epi-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. 5,0 g Epi-podophyllotoxin werden mit 5 ml Methanol, 1 ml Eisessig und 1 ml wasserfreiem Hydrazin 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Man verdünnt mit 50 ml Wasser und lässt einige Std. in der Kälte stehen. Der Niederschlag ist ein Gemisch der beiden epimeren Hydrazide, das durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden kann. Das Rohhydrazid wird zuerst aus Methanol kristallisiert, wobei sich ca. 600 mg einer schwerlöslichen Verbindung abscheiden, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol den Smp. 199° und $[\alpha]_D = -28^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol) zeigt, und sich mit dem aus Epi-pikropodophyllin nach 2 erhältlichen Epi-pikropodophyllinsäure-hydrazid als identisch erweist.

$C_{22}H_{26}O_8N_2$ (446,4)	Ber. C 59,2 H 5,9 O 28,7 N 6,3%
Gef. „ 59,2 „ 5,9 „ 28,3 „ 6,5%	

Die Mutterlagen werden eingedampft und der Rückstand zweimal aus heissem Wasser und schliesslich aus wenig Methanol kristallisiert. Das so rein erhaltene Epi-podophyllinsäure-hydrazid hat den Smp. 154–155° und $[\alpha]_D = -174^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol).

$C_{22}H_{26}O_8N_2$ (446,4)	Ber. C 59,2 H 5,9 N 6,3%
Gef. „ 59,5 „ 6,0 „ 6,4%	

22. *Desoxy-podophyllinsäure-hydrazid*. Das Desoxy-podophyllotoxin wird wie in vorstehendem Beispiel mit Hydrazin-Eisessig behandelt. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und das Hydrazid durch Zusatz von Chloroform in solvatisierter Form zur Kristallisation gebracht. Smp. ca. 150° (Aufschäumen), $[\alpha]_D = -180^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol).

$C_{22}H_{26}O_7N_2$ (430,4)	Ber. C 61,4 H 6,1 O 26,0 N 6,5%
Gef. „ 60,8 „ 5,9 „ 25,8 „ 6,4%	

23. *Desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. Aus Desoxy-pikropodophyllin mit Hydrazin in Methanol. Das sehr schwer lösliche Produkt wird durch Lösen in 2-n. Salzsäure, Verdünnen mit Methanol und Fällen mit Ammoniak in Form von kleinen kugeligen Kristallaggregaten rein gewonnen. Smp. 224–225°, $[\alpha]_D = -133^\circ$ ($c = 0,5$ in Pyridin).

$C_{22}H_{26}O_7N_2$ (430,4)	Ber. C 61,4 H 6,1 O 26,0 N 6,5%
Gef. „ 61,2 „ 6,1 „ 25,9 „ 6,7%	

24. *Iso-desoxy-podophyllinsäure-hydrazid*. 500 mg Iso-desoxy-podophyllinsäure-methylester¹⁸⁾ werden mit 2 ml Hydrazin und 5 ml Methanol bis zur Lösung und dann noch 30 Min. gekocht. Man kristallisiert zuerst aus Methanol und dann wie bei 23 aus Salzsäure-Methanol-Ammoniak. Smp. 224–226°, $[\alpha]_D = -39^\circ$ ($c = 0,4$ in Äthanol).

$C_{22}H_{26}O_7N_2$ (430,4)	Ber. C 61,4 H 6,1 O 26,0 N 6,5%
Gef. „ 61,2 „ 6,0 „ 25,9 „ 6,7%	

25. *Iso-desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid*. 250 mg Iso-desoxy-pikropodophyllin werden mit 0,2 ml Hydrazin, 0,2 ml Eisessig und 1 ml Methanol 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Da das gebildete Hydrazid wegen seiner ausgesprochenen Neigung zur Gallertenbildung nicht kristallisiert werden kann, wird es durch Erwärmen mit Aceton direkt in das *Isopropyliden-Derivat* übergeführt. Dieses kristallisiert aus Aceton-Wasser, Smp. 119–120°, $[\alpha]_D = +101^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{26}H_{30}O_7N_2$ (470,5)	Ber. C 63,8 H 6,4 O 23,8 N 6,0%
Gef. „ 63,8 „ 6,6 „ 23,8 „ 5,9%	

26. *Podophyllinsäure-azid und Pikropodophyllinsäure-azid*. 22,4 g des betreffenden Hydrazids werden in 125 ml Eisessig und 25 ml konz. Salzsäure gelöst. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren lässt man 50 ml n.-Nitritlösung zulaufen und rührt dann noch 2 Min. Wenn diese saure Lösung des Azids nicht direkt verwendet werden kann, verdünnt man sie mit Wasser, schüttelt

¹⁸⁾ Diese Verbindung ist bereits von J. L. HARTWELL & W. E. DETTY, J. Amer. chem. Soc. 72, 246 (1950), in wahrscheinlich noch nicht ganz einheitlicher Form beschrieben worden. Die Autoren geben Smp. 211–212° und $[\alpha]_D = -141^\circ$ (Pyridin) an.

dreimal mit Chloroform aus, wäscht die Auszüge mit viel Eiswasser und zum Schluss mit Hydrogencarbonat säurefrei, worauf die Lösung im Vakuum bei niedriger Temperatur eingengt werden kann.

27. CURTIUS-Abbau von *Podophyllinsäure-azid*, α -Apo-podophyllamin. Die aus 22,4 g Podophyllinsäure-hydrazid nach 26 erhaltene saure Azidlösung wird in 1,25 l kräftig kochende n.-Salzsäure gegossen. Man lässt noch 2 Min. im Sieden, kühlt dann schnell ab, macht mit Pottasche alkalisch und schüttelt mit Essigester aus. Durch Ausschütteln der Essigesterlösung mit Wasser, das 3% Natriumacetat und 1% Essigsäure enthält, trennt man die Neutralstoffe von den Basen, welche nach erneutem Alkalisieren der wässrigen Auszüge mit Essigester aufgenommen werden.

Der Neutralteil beträgt 9–10 g und erweist sich beim Chromatographieren an Aluminiumoxyd als kompliziertes Gemisch, aus dem sich etwas β -Apo-pikropodophyllin und wesentliche Mengen an Podophyllotoxin isolieren lassen. Bei einem Ansatz mit ^{14}C -markiertem Ausgangsmaterial haben wir durch Verdünnungsanalyse der Produkte zeigen können, dass kein Pikropodophyllin gebildet wird.

Die Basenfraction, die ca. 6 g wiegt, wird an 250 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Chloroform-2%-Methanol werden etwa 50% der Substanz eluiert, die aus Essigester kristallisieren.

Das α -Apo-podophyllamin zeigt den Smp. 158–159° und $[\alpha]_{\text{D}} = +127^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 65,4	H 6,0	O 24,9	N 3,6%
(385,4)	Gef. „ 65,3	„ 6,1	„ 25,1	„ 3,7%

Mit der molaren Menge Salzsäure in Aceton entsteht daraus das aus Aceton kristallisierende Hydrochlorid mit dem Smp. 146–149° und $[\alpha]_{\text{D}} = +131^\circ$ ($c = 0,4$ in Äthanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{NCl}$	Ber. C 59,8	H 5,7	O 22,8	N 3,3	Cl 8,4%
(421,9)	Gef. „ 60,0	„ 6,2	„ 22,5	„ 3,1	„ 8,5%

Aus den durch Zusatz von mehr Methanol zur Elutionsflüssigkeit aus der Säule gewaschenen Basenanteilen, die eine negative optische Drehung zeigen und in denen möglicherweise das Podophyllamin (IIa) enthalten ist, haben wir bisher keine definierte Verbindung isolieren können.

28. CURTIUS-Abbau von *Pikropodophyllinsäure-azid*, α -Apo-pikropodophyllamin. Die Reaktion wird entsprechend 27 mit einer nach 26 aus Pikropodophyllinsäure-hydrazid gewonnenen Azidlösung durchgeführt und ergibt 10–11 g Neutralfraktion und 7–8 g Base.

Der Neutralteil enthält β -Apo-pikropodophyllin und ziemlich viel Pikropodophyllin, daneben in kleinerer Menge eine Verbindung, die ihrer Zusammensetzung nach ein aus dem intermediär auftretenden Isocyanat durch intramolekulare Reaktion entstandenes cyclisches Urethan sein könnte. Smp. 212–213°, aus Essigester.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 61,5	H 5,4	O 29,8	N 3,3%
(429,4)	Gef. „ 61,2	„ 5,5	„ 29,4	„ 3,3%

Die Basenfraction ist im Gegensatz zum Produkt aus dem *trans*-Azid praktisch einheitlich. 5,0 g des rohen Amins werden in 15 ml heissem Methanol gelöst und mit einer Lösung von 3,3 g Dilitursäure in 50 ml heissem Wasser versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Diliturat des α -Apo-pikropodophyllamins in schönen, gelblichen Nadeln aus. Ausbeute 6,75 g reines Produkt.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{N}_4$	Ber. C 53,8	H 4,7	O 31,5	N 10,0%
(558,5)	Gef. „ 54,0	„ 5,0	„ 31,1	„ 9,7%

Zur Freisetzung der Base aus dem Diliturat schlämmt man 5 g des Salzes in 150 ml 2-n. Soda-lösung auf und schüttelt dreimal mit je 250 ml Essigester aus. Der Essigester hinterlässt ca. 2,9 g α -Apo-pikropodophyllamin, das aus Essigester umkristallisiert Nadeln vom Smp. 138–139° bildet. $[\alpha]_{\text{D}} = -142^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 65,4	H 6,0	N 3,6%
(385,4)	Gef. „ 65,5	„ 6,2	„ 3,8%

Das Hydrochlorid kristallisiert nach dem Neutralisieren der Base mit der berechneten Menge Salzsäure aus Aceton. Smp. 146–149°, $[\alpha]_{\text{D}} = -138^\circ$ ($c = 0,4$ in Äthanol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{NCl}$	Ber. C 59,8	H 5,7	O 22,8	Cl 8,4%
(421,9)	Gef. „ 60,0	„ 6,0	„ 22,9	„ 8,4%

Aus dem Hydrochlorid kann die Ausgangsbasc unverändert zurückgewonnen werden. Bei der Verwendung von überschüssiger Salzsäure hingegen entstehen aus dem Apo-amin, wahrscheinlich unter Anlagerung von Salzsäure an die Doppelbindung, chlorreichere Produkte, aus denen nur noch wenig des ursprünglichen Amins freigesetzt werden kann.

Durch Reaktion des Amins mit Diäthylcarbamylochlord in Pyridin bei Zimmertemperatur erhält man das Diäthylcarbamy- α -apo-pikropodophyllamin mit dem Smp. 172–173° (aus Benzol).

$C_{26}H_{32}O_7N_2$	Ber. C 64,4	H 6,7	O 23,1	N 5,8%
(484,5)	Gef. „ 64,6	„ 6,8	„ 23,0	„ 5,4%

29. *Hydrierung von α -Apo-podophyllamin, Iso-desoxy-pikropodophyllamin (XVII) und Iso-bisdesoxy-pikropodophyllamin (XVIII)*. 1,93 g α -Apo-podophyllamin werden in einer Mischung von 20 ml Eisessig und 5 ml Wasser mit 200 mg Platinkatalysator bei Normalbedingungen hydriert. Es werden 200 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, dampft im Vakuum ein und schüttelt mit Chloroform und Sodalösung aus. Der Eindampfrückstand der Chloroformlösung wird an 100 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Zuerst werden mit Chloroform-1/2%-Methanol 1,1 g amorphes Harz eluiert, das mit Acetanhydrid in Pyridin das Acetylderivat des Iso-bisdesoxy-pikropodophyllamins liefert. Es kristallisiert aus Methanol. Smp. 253–254°, $[\alpha]_D = +49^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform).

$C_{23}H_{27}O_6N$	Ber. C 66,8	H 6,6	O 23,2	N 3,4%
(413,5)	Gef. „ 66,5	„ 6,3	„ 23,2	„ 3,5%

Durch Chloroform-1 1/2%-Methanol werden 750 mg Substanz aus der Säule gewaschen, die ebenfalls nicht kristallisiert und in das Diacetylderivat übergeführt wird. Dieses, das O, N-Diacetyl-iso-desoxypikropodophyllamin, kristallisiert aus Essigester, Smp. 212–214°, $[\alpha]_D = +49^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform). Die Verbindung ist identisch mit dem Acetylderivat des Abbaumins aus Iso-desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid (vgl. 32).

$C_{25}H_{29}O_8N$	Ber. C 63,7	H 6,2	O 27,1	N 3,0%
(471,5)	Gef. „ 63,9	„ 6,2	„ 27,3	„ 3,2%

30. *Hydrierung von α -Apo-pikropodophyllamin, Iso-desoxypodophyllamin (XIII) und Iso-bisdesoxy-podophyllamin (XIV)*. 3,85 g α -Apo-pikropodophyllamin werden in 40 ml Eisessig und 10 ml Wasser mit 500 mg Platinkatalysator bei Normalbedingungen hydriert. Es werden innerhalb von 2 Std. 375 ml Wasserstoff aufgenommen. Man arbeitet wie im vorhergehenden Beispiel auf und chromatographiert das Produkt an 200 g Aluminiumoxyd. Aus der mit Chloroform-1/2%-Methanol eluierten Fraktion (1,4 g) erhält man durch mehrmalige Krist. aus Methanol 850 mg Iso-bisdesoxy-podophyllamin mit dem Smp. 179–180° und $[\alpha]_D = +21^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

$C_{29}H_{35}O_5N$	Ber. C 67,9	H 6,8	O 21,5	N 3,8%
(371,4)	Gef. „ 68,2	„ 6,6	„ 21,6	„ 3,9%

Das Acetylderivat kristallisiert aus Methanol, Smp. 258°, $[\alpha]_D = -17^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

$C_{23}H_{27}O_6N$	Ber. C 66,8	H 6,6	O 23,2	N 3,4%
(413,5)	Gef. „ 67,1	„ 6,2	„ 23,4	„ 3,6%

Das Diäthylcarbamylderivat, aus Essigester-Äther kristallisiert, zeigt den Smp. 164–165°.

$C_{26}H_{34}O_6N_2$	Ber. C 66,4	H 7,3	O 20,4	N 6,0%
(470,55)	Gef. „ 66,1	„ 7,3	„ 20,7	„ 6,0%

Mit Chloroform-2 1/2%-Methanol werden aus der Säule weitere 1,8 g Substanz eluiert, aus der durch Kristallisation aus Methanol 1,25 g Iso-desoxy-podophyllamin, identisch mit der nach 31 erhaltenen Verbindung, gewonnen wird. Smp. 182–183°, $[\alpha]_D = +6^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform).

$C_{21}H_{25}O_6N$	Ber. C 65,1	H 6,5	O 24,8	N 3,6%
(387,4)	Gef. „ 65,0	„ 6,3	„ 24,6	„ 3,9%

Durch Erwärmen mit Pyridin und Acetanhydrid entsteht das O, N-Diacetyl-Derivat, Smp. 233–234°, $[\alpha]_D = -16^\circ$ (c = 0,4 in Chloroform).

$C_{25}H_{29}O_8N$	Ber. C 63,7	H 6,2	O 27,1	N 3,0%
(471,5)	Gef. „ 63,5	„ 6,0	„ 27,2	„ 3,3%

Daraus wird beim Erwärmen mit verdünnter, wässrig-alkoholischer Lauge das N-Monoacetyl-Derivat gebildet, das aus Methanol krist. und den Smp. 243–244° zeigt.

$C_{23}H_{27}O_7N$	Ber. C 64,3	H 6,3	O 26,1	N 3,3%
(429,5)	Gef. „ 64,3	„ 6,4	„ 26,0	„ 3,4%

31. CURTIUS-Abbau von *Iso-desoxy-podophyllinsäure-hydrazid (IXn)*. 2,9 g des Hydrazids werden wie unter 26 in 25 ml Eisessig und 5 ml konz. Salzsäure mit 10 ml n. Nitritlösung in das Azid übergeführt und die Lösung mit 250 ml n. Salzsäure nach 27 verköcht. Man trennt wie dort beschrieben in neutrale und basische Anteile. Die Aminfraktion beträgt nur 60 mg, erweist sich aber als praktisch reines *Iso-desoxy-podophyllamin*, Smp. 183–184° nach Krist. aus Methanol, $[\alpha]_D = +5^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform). Der Misch-Smp. mit dem Präparat aus 30 zeigt keine Depression und die IR.-Spektren sind identisch.

Die Neutralfraktion ergibt bei der Krist. aus Essigester 2,2 g *Iso-desoxy-podophyllotoxin*.

32. CURTIUS-Abbau von *Iso-desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid (IXo)*. 4,0 g *Iso-desoxy-pikropodophyllin* werden mit 4 ml Eisessig, 4 ml Hydrazin und 20 ml Äthanol 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Der Eindampfrückstand der Chloroformlösung, der im wesentlichen aus dem *Iso-desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid* besteht, aber noch etwas Hydrazin bzw. Acetylhydrazid enthält, wird wie oben in 25 ml Eisessig und 5 ml konz. Salzsäure mit insgesamt 17 ml n. Nitrit behandelt, bis KJ-Stärke-Papier deutlich gebläut wird. Dann wird die Lösung des Azids verköcht und das Produkt wieder in neutrale und saure Bestandteile getrennt. Man erhält 350 mg Base, die nach Behandlung mit Pyridin-Acetanhydrid 230 mg krist. O,N-Diacetyl-*iso-desoxy-pikropodophyllamin*, identisch mit der Verbindung aus α -Apo-podophyllamin (29), liefert. Smp. 213–214°, $[\alpha]_D = +49^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

33. CURTIUS-Abbau von *Desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid (IXm)*. 2,4 g *Desoxy-pikropodophyllinsäure-hydrazid (IXm)* werden wie in den vorstehenden Abschnitten beschrieben abgebaut. Man erhält neben 1,55 g *Desoxy-pikropodophyllin* 80 mg einer basischen Fraktion, die aus 50-proz. Methanol 55 mg einer Verbindung mit dem Smp. 129–130° und $[\alpha]_D = -36^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform) liefert. Es handelt sich zweifellos um das *Desoxy-pikropodophyllamin*.

$C_{21}H_{25}O_8N$	Ber. C 65,1	H 6,5	O 24,8	N 3,6%
(387,4)	Gef. „ 64,7	„ 6,7	„ 24,5	„ 4,0%

34. CURTIUS-Abbau von *Desoxy-podophyllinsäure-hydrazid (IXl)*. Die bei dieser Reaktion analog den vorhergehenden entstehende Base haben wir bisher weder in freier Form noch als Derivat krist. können. Auch hier besteht die Neutralfraktion des Produktes im wesentlichen aus dem Ausgangslacton, dem *Desoxy-podophyllotoxin*.

35. *Pikropodophyllinsäure-äthylamid*. Eine nach 26 aus 8,9 g Hydrazid gewonnene Lösung von *Pikropodophyllinsäure-azid* in Chloroform wird mit 10 ml Äthylamin 48 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man schüttelt mit Wasser aus und kristallisiert nach dem Eindampfen der Lösung den Hauptteil des entstandenen *Pikropodophyllins* aus Methanol (1,3 g). Die Mutterlaugenprodukte werden auf 250 g Silicagel chromatographiert. Nach Auswaschen von unidentifizierten Estern und Lactonen mit Chloroform + 2 1/2% Methanol werden nach Zusatz von 5% Methanol zum Chloroform nacheinander 2 Substanzen isoliert. Die erste, deren Struktur noch nicht gesichert ist, hat den Smp. 239–240° (aus Essigester) und $[\alpha]_D = -21^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{24}H_{29}O_8N$	Ber. C 62,7	H 6,4	O 27,9	N 3,0%
(459,5)	Gef. „ 62,6	„ 6,4	„ 27,8	„ 3,2%

Die zweite Substanz ist aller Wahrscheinlichkeit nach das *Pikropodophyllinsäure-äthylamid*. Es kristallisiert aus Essigester, Smp. 205–206°, $[\alpha]_D = -92^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol). Ausbeute 1,3 g reine Substanz.

$C_{24}H_{29}O_8N$	Ber. C 62,7	H 6,4	O 27,9	N 3,0%
(459,5)	Gef. „ 62,6	„ 6,5	„ 27,8	„ 3,3%

Die gleichen Reaktionsprodukte erhält man auch ausgehend vom *Podophyllinsäure-azid*. Die Ausbeuten an definierten Verbindungen ist hier aber noch geringer. Wird die Umsetzung des *Pikropodophyllinsäure-azids* mit dem Amin statt in Chloroform in Essigesterlösung ausgeführt, so steigt die Ausbeute an *Pikropodophyllin* auf ca. 5 g an; die übrigen Produkte sind aber dieselben.

Zusammenfassung

Ausgehend vom *Podophyllotoxin*, *Demethyl-podophyllotoxin*, *Desoxy-podophyllotoxin* und deren bekannten Stereoisomeren sowie von den *Peltatinen* konnten

zahlreiche unsubstituierte und substituierte Säurehydrazide mit gleicher Konfiguration wie die Ausgangslactone dargestellt werden. Die einfachen Hydrazide lassen sich entweder direkt oder über die entsprechenden Azide wieder in die ursprünglichen Lactone überführen. So entsteht aus dem neuen Podophyllinsäure-hydrazid das Podophyllotoxin, ein Beweis, dass unter gewissen Bedingungen die Öffnung des *trans*-Lactonringes bei der Hydrazinspaltung ohne Konfigurationsänderung stattfinden kann. Die sich aus der Existenz dieser erstmals hergestellten Derivate der Podophyllinsäure (=2,3-*trans*-Säure) ergebenden Konsequenzen für die Nomenklatur werden diskutiert.

Der CURTIUS-Abbau einer Anzahl der aus den Hydraziden hergestellten Azide wird beschrieben, und der sterische Verlauf der Hydrierung der dabei erhaltenen ungesättigten Amine (α -Apo-podophyllamin und α -Apo-pikropodophyllamin) aufgeklärt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium SANDOZ, Basel

101. Beiträge zur Chemie des Indols

2. Mitteilung¹⁾

Über eine neue Aufbaumethode von γ -Carbolinen²⁾

von J. Kebrle, A. Rossi und K. Hoffmann

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(14. III. 59)

SHIRLEY & ROUSSEL³⁾ haben gezeigt, dass beim Behandeln von 1-Methylindol mit Butyl-lithium eine Metallierung des Indols ausschliesslich in 2-Stellung stattfindet. Das 2-Lithium-1-methylindol lässt sich in guter Ausbeute herstellen und verhält sich chemisch wie eine reaktionsfähige metallorganische Verbindung, wodurch neue oder nur wenig bekannte 2-substituierte Indol-Derivate zugänglich werden. Die synthetischen Möglichkeiten mit solchen 2-Indolyl-Abkömmlingen sind gross, und wir haben ihr Studium auf breiterer Basis in Angriff genommen. In der vorliegenden Arbeit wird über einen neuartigen Aufbau des C-Ringes von γ -Carbolin berichtet.

Durch Umsetzung von 2-Lithium-1-methylindol (I) mit Diäthylamino-aceton entsteht die Base II, die mit Formaldehyd und Dimethylamin das Gramin-Derivat III liefert. Behandelt man III mit Methyljodid, so entsteht ausschliesslich das Monojodmethylat IV. Wie eine pK-Studie zeigte (s. Experimenteller Teil, Tab.), lässt sich die selektive Methylierung durch die schwächere Basizität des Diäthylaminoäthanolstickstoffes gegenüber dem Dimethylaminomethyl-Stickstoff erklären.

Das Jodmethylat IV spaltet bei kurzem Kochen in wässriger Lösung quantitativ Trimethylamin ab. Kühlt man darauf die klare wässrige Lösung, so kristallisiert das

¹⁾ 1. Mitt.: J. KEBRLE & K. HOFFMANN, Helv. **39**, 116 (1956).

²⁾ Vorgetragen am XVI. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie, Paris, Juli 1958.

³⁾ D. A. SHIRLEY & P. A. ROUSSEL, J. Amer. chem. Soc. **75**, 375 (1953).