

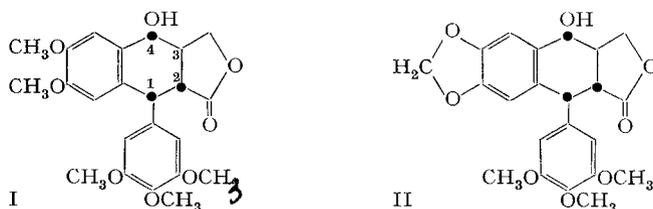
9. Zur Struktur des Sikkimtoxins

I. Synthese von stereoisomeren 6,7-Dimethoxy-Analogen des Podophyllotoxins¹⁾11. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe²⁾

von E. Schreier

(16. XI. 62)

1950 haben CHATTERJEE & DATTA³⁾ aus den Rhizomen von *Podophyllum sikkimensis* R. CHATTERJEE et MUCKERJEE (*Berberidaceae*), einer im Sikkim-Himalaya vorkommenden Verwandten der bekannteren Arten *P. emodi* und *P. peltatum*, einen Inhaltsstoff isoliert, dem sie den Namen Sikkimtoxin gaben. Auf Grund ihrer chemischen Untersuchungen schlugen CHATTERJEE & CHAKRAVARTI⁴⁾ für die neue Verbindung die Struktur I⁵⁾ vor. Sie gehört somit zur Gruppe der *Podophyllum*-Lignane⁶⁾ und unterscheidet sich vom Podophyllotoxin (II), dem Hauptbestandteil des Harzes aus *P. emodi* und *P. peltatum*, lediglich durch den Ersatz der Methylen-dioxygruppe durch zwei Methoxye.



Nach unveröffentlichten Versuchen von LEITER & HARTWELL⁷⁾ soll die Harzfraktion aus *P. sikkimensis*, geprüft am Sarkom 37 der Maus, etwa die gleiche cyto-

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am SYMPOSIUM INTERNATIONAL DE CHIMIE ORGANIQUE in Brüssel, 12.–15. 6. 1962. Vgl. Ind. chim. belge 27, 526 (1962), Nr. 5.

²⁾ 9. und 10. Mitt.: H. EMMENEGGER, H. STÄHELIN & J. RUTSCHMANN, und J. RENZ & A. VON WARTBURG, «Zur Chemie und Pharmakologie der Podophyllum-Glucoside und ihrer Derivate», *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 11, 327, 459 (1961); 8. Mitt.: J. RUTSCHMANN & J. RENZ, *Helv.* 42, 890 (1959).

³⁾ R. CHATTERJEE & D. K. DATTA, *Indian J. Physiol. allied Sci.* 4, 7 (1950).

⁴⁾ R. CHATTERJEE & S. C. CHAKRAVARTI, *J. Amer. pharmac. Assoc.* 41, 415 (1952).

⁵⁾ Die schwarzen Punkte im Formelbild bedeuten, nach einer Konvention von LINSTAD, dass die an den betreffenden C-Atomen sitzenden Wasserstoffatome vor der Tafelenebene liegen. Bei den Racematen stellen die Formeln jeweils eine optisch aktive Form dar. Ar steht in allen Formeln für den 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Rest. Die Aryltetralincarbonensäuren werden nach den Nomenklatur-Regeln der Chemical Abstracts und des Zentralblattes als 1,2,3,4-Tetrahydroderivate der 1-Aryl-2-naphtoesäure bezeichnet. Die Verwendung dieser Numerierung bedingt für die mit Podophyllotoxin verwandten Lignane eine Änderung der von HARTWELL & SCHRECKER eingeführten und von andern Autoren übernommenen Bezeichnung als Derivate der 4-Aryl-3-naphtoesäure.

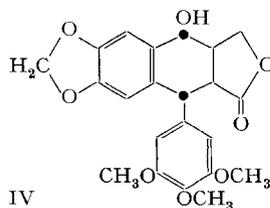
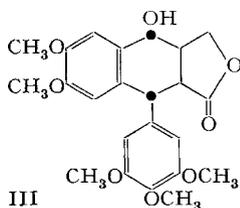
⁶⁾ Vgl. die Zusammenfassung von J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER über die Chemie der *Podophyllum*-Lignane, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* XV, 83–166 (1958), Springer-Verlag, Wien.

⁷⁾ M. G. KELLY & J. L. HARTWELL, *J. nat. Cancer Inst.* 14, 987 (1954), Fussnote.

statische Wirksamkeit zeigen wie Podophyllotoxin. Diese Wirkung wurde dem Sikkimotoxin zugeschrieben.

Im Rahmen eines grösseren Arbeitsprogrammes versuchen wir, durch Variationen an der Molekel des Podophyllotoxins Zusammenhänge zwischen Struktur und antimittotischer Wirksamkeit zu erkennen, worüber in einer späteren Arbeit berichtet werden soll. Unter den zur pharmakologischen Untersuchung vorgesehenen Analogen des Podophyllotoxins befand sich auch das Sikkimotoxin. Da unsere Bemühungen, in den Besitz dieser Verbindung aus natürlichen Quellen zu gelangen, erfolglos blieben, entschlossen wir uns, die für die biologische Untersuchung benötigten Substanzen synthetisch herzustellen.

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir vorerst die Versuche, die zur Synthese einer Verbindung mit der von CHATTERJEE für das Produkt der basenkatalysierten Epimerisierung des natürlichen Sikkimotoxins vorgeschlagenen Struktur III führten. In Abänderung der Nomenklatur der indischen Autoren, die den Namen Isosikkimotoxin verwendeten, schlagen wir vor, diese Substanz, in Anlehnung an die bei den entsprechenden Derivaten der Podophyllotoxin-Reihe übliche Bezeichnungsweise, Pikrosikkimotoxin zu nennen⁸⁾). Die Konstitution der totalsynthetischen Verbindung haben wir auf mehreren, voneinander unabhängigen Wegen eindeutig bewiesen.



Eine direkte Identifizierung des Präparates mit Material natürlicher Herkunft konnten wir leider nicht durchführen, da sich weder authentisches Sikkimotoxin noch die Droge beschaffen liess. Es zeigten sich jedoch beim Vergleich der physikalischen Eigenschaften unserer Verbindung und ihres Acetylderivates mit den für Pikro- und Acetylpikro-sikkimotoxin angegebenen Daten wesentliche Unterschiede in den Schmelzpunkten, während die spezifischen Drehungswerte innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmten. Wir möchten die Diskussion der festgestellten Unterschiede, die gewisse Zweifel an der von CHATTERJEE vorgeschlagenen und durch chemischen Abbau wahrscheinlich gemachten Struktur des Sikkimotoxins oder an dessen Einheitlichkeit aufkommen lassen, aufschieben, bis uns auch totalsynthetisches Sikkimotoxin zur Verfügung steht. Arbeiten in dieser Richtung sind auf zwei Wegen im Gange. Einmal sollte es möglich sein, die von GENSLER¹⁰⁾ gefundene Rückepimerisierung des Pikropodophyllins (IV) zu Podophyllotoxin durch Proto-

⁸⁾ Isosikkimotoxin erhält demzufolge eine andere, sinngemässere Bedeutung, indem darunter das 6,7-Dimethoxy-Analogue des Isopodophyllotoxins zu verstehen ist.

⁹⁾ Ähnliche Anpassungen der bisherigen Nomenklatur an die bei der Podophyllotoxin-Gruppe verwendeten Benennungsprinzipien waren seinerzeit notwendig bei der Podophyllsäure und bei den Pikroformen der Peltatine, α - und β -Peltatin-B, sowie bei den entsprechenden Säuren. Vgl. RUTSCHMANN & RENZ, *loc. cit.*²⁾.

¹⁰⁾ W. J. GENSLER & C. D. GATSONIS, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1748 (1962).

nierung des Enolates von Tetrahydropyran-yl-pikropodophyllin auf Pikrosikkimotoxin zu übertragen. Zweitens sind nicht aussichtslos erscheinende Versuche zur Spaltung der Methylendioxygruppe des Podophyllotoxins selbst und nachfolgender Methylierung des resultierenden phenolischen Produktes in Arbeit. In diesem Zusammenhang möchten wir jedoch schon hier darauf hinweisen, dass wir die direkte Überführung von Pikropodophyllin in Pikrosikkimotoxin, die CHATTERJEE¹¹⁾ gelungen sein soll, unter keinen Umständen durchführen konnten. Mit den angewandten Reagenzien: Natriummethylat, Salzsäure, Phosphorsäure, Aluminiumbromid, Bortrichlorid und Bortribromid, liess sich wohl Spaltung der Methylendioxygruppe erzielen, doch traten gleichzeitig weitgehende, irreversible Veränderungen in andern Teilen der Molekel ein.

Die *cis-trans*-isomeren Pentamethoxybenzhydryliden-, die diastereomeren Benzhydryl-bernsteinsäuren und ihre Cyclisierung zu den cyclischen Ketocarbonsäuren

Für die über 12 Stufen verlaufende Synthese von (–)-Pikrosikkimotoxin, deren Weg durch die von GENSLER^{12a, b)} erfolgreich durchgeführte Synthese des Pikropodophyllins gegeben war, gingen wir aus vom 3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzophenon (VII)¹³⁾ (Schema 1). Dieses wurde in über 85-proz. Ausbeute erhalten bei der FRIEDEL-CRAFTS-Kondensation von Veratrol (V) und Trimethylgallussäurechlorid (VI) mit Zinntetrachlorid in Tetrachloräthan oder in Nitrobenzol. Mit Aluminiumchlorid als Katalysator betrug die Ausbeute 78%.

Die STOBBE-Kondensation des Pentamethoxybenzophenons VII mit Bernsteinsäure-diäthylester und Kalium-*t*-butylat in *t*-Butanol lieferte nach der Verseifung des intermediär gebildeten Halbesters ein aus Essigester kristallisierendes Gemisch vom Smp. 174–180° der beiden *cis-trans* isomeren Benzhydrylidenbernsteinsäuren VIII und IX (86% Ausbeute). Das Mengenverhältnis betrug ungefähr 1:1. Durch mühsame fraktionierte Kristallisation aus Aceton-Methanol gelang es, aus dem Gemisch in mässiger Ausbeute die Komponenten in reiner Form zu isolieren; dabei kristallisierte zuerst die STOBBE-Säure IX, Smp. 193–194°. Aus der Mutterlauge wurde die isomere STOBBE-Säure VIII erhalten, die nach Umkristallisieren bei 196–198° schmolz. Der Misch-Smp. der beiden isomeren Dicarbonsäuren war stark erniedrigt. Die strukturelle Zuordnung der Säuren VIII und IX beruht auf dem Verhalten der entsprechenden Benzhydrylbernsteinsäuren X und XI bei der Cyclisierung zu den Tetraloncarbonsäuren XIV und XV, deren Struktur ermittelt werden konnte.

Die Reduktion der STOBBE-Säure VIII durch katalytische Hydrierung mit Palladiumkohle in Alkohol führte zur einheitlichen Benzhydrylbernsteinsäure X

¹¹⁾ Privatmitt. von R. CHATTERJEE an HARTWELL & SCHRECKER, *loc. cit.* ⁶⁾, S. 133.

¹²⁾ a) W. J. GENSLER, C. M. SAMOUR, S. Y. WANG & F. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1714 (1960); b) W. J. GENSLER & S. Y. WANG, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5890 (1954).

¹³⁾ W. H. PERKIN & C. WEIZMANN, *J. chem. Soc.* **89**, 1649 (1906), und S. v. KOSTANECKI & J. TAMBOR, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **39**, 4022 (1906): Darstellung aus Veratrol und Trimethylgallussäurechlorid mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff, ohne Angabe der Ausbeute; L. H. KLEMM & G. M. BOWER, *J. org. Chemistry* **23**, 344 (1958): Darstellung aus Veratrol und Trimethylgallussäure durch Kondensation mit Polyphosphorsäure (60% Ausbeute); und D. C. AYRES & R. C. DENNEY, *J. chem. Soc.* **1961**, 4506 (95% Ausbeute).

vom Smp. 179–181°, während bei der Reduktion der STOBBE-Säure IX die diastereomere Benzhydrylbernsteinsäure XI vom Smp. 168–169° entstand.

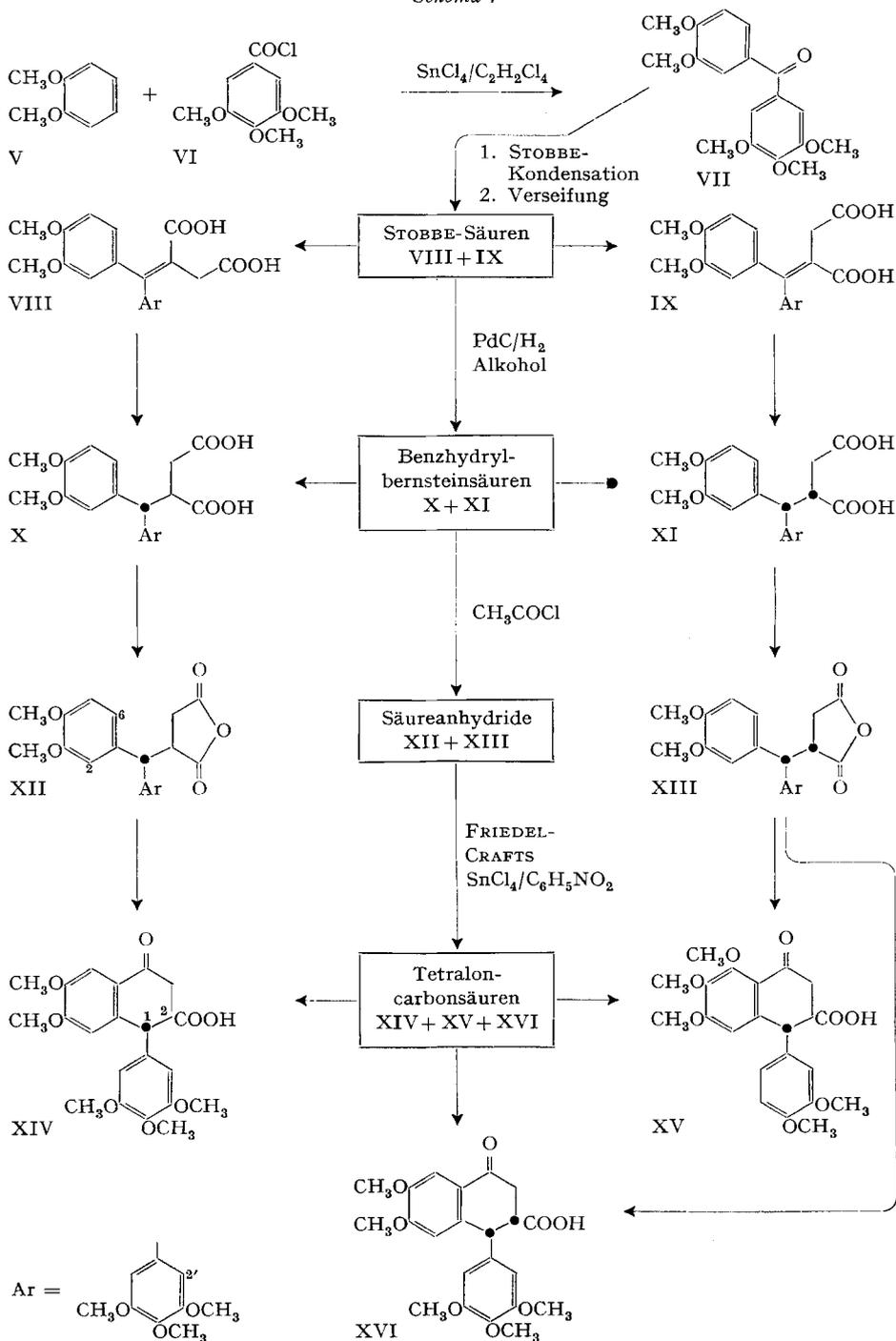
Die Cyclisierung der beiden Benzhydrylbernsteinsäuren zu den Tetraloncarbonsäuren liess sich verwirklichen durch intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung der Dicarbonsäureanhydride XII und XIII. Die Durchführung dieser Reaktionsfolge mit der Säure X ergab nach der Behandlung mit Acetylchlorid ein nicht kristallisierendes, im Hochvakuum destillierbares Anhydrid, das bei der Cyclisierung mit Zinntetrachlorid in Nitrobenzol in 90-proz. Ausbeute eine einheitliche Ketocarbonsäure vom Smp. 241–242° lieferte. Theoretisch können bei der intramolekularen Acylierung aus jedem der beiden diastereomeren Pentamethoxybenzhydrylbernsteinsäureanhydride mindestens sechs Cyclisierungsprodukte entstehen. Der elektrophile Angriff des Acylium-Ions kann einerseits an den drei verschiedenen Zentren 2, 6 und 2' der Phenylkerne erfolgen und andererseits sind die beiden nicht gleichwertigen Carbonylgruppen des Anhydrids befähigt, unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen als substituierendes Agens zu wirken. Somit lassen sich als mögliche Reaktionsprodukte drei racemische Tetraloncarbonsäuren, sowie drei racemische Indanonessigsäuren ableiten, die sich durch die Konfiguration an C-1 und C-2 und durch die Substitution der aromatischen Kerne voneinander unterscheiden. Offensichtlich wird unter den angewandten Reaktionsbedingungen von diesen Möglichkeiten praktisch nur eine ausgewählt. Wie aus der in einem besonderen Abschnitt beschriebenen Strukturermittlung hervorgeht, handelt es sich bei dem aus dem Anhydrid XII in guter Ausbeute isolierten Cyclisierungsprodukt glücklicherweise um die gewünschte 1,2-*trans*-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XIV).

Aus der Struktur der Tetraloncarbonsäure kann der sterische Bau der Vorstufen abgeleitet werden. Die Bildung der Ketocarbonsäure XIV ist nur möglich, wenn die Benzhydrylbernsteinsäure X an den asymmetrischen Zentren die angegebene Konfiguration aufweist. Ferner wird unter der berechtigten Annahme einer *cis*-Addition der Wasserstoffatome bei der katalytischen Hydrierung die Geometrie der STOBBE-Säure VIII gemäss der aufgezeichneten Formel festgelegt. Als weitere Folgerung resultiert daraus die Struktur der stereoisomeren STOBBE-Säure IX und schliesslich der Benzhydrylbernsteinsäure XI.

Zur Bestätigung dieser Befunde haben wir das Verhalten der Benzhydrylbernsteinsäure XI bei der Cyclisierung untersucht. Die Umsetzung des Anhydrids XIII mit Zinntetrachlorid in Nitrobenzol lieferte ein Gemisch von Ketocarbonsäuren, aus dem durch fraktionierte Kristallisation in 70-proz. Ausbeute die 1,2-*trans*-1-(3', 4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5, 6, 7-trimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XV) vom Smp. 173–174° abgetrennt werden konnte. Aus der Mutterlauge dieser Tetraloncarbonsäure kristallisierte als Nebenprodukt eine zweite, isomere Ketocarbonsäure (ca. 5%) vom Smp. 204–205°, der mit grösster Wahrscheinlichkeit die Struktur der 1,2-*cis*-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XVI) zukommen dürfte. Auch in diesem Fall einer intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung wird von den verschiedenen Möglichkeiten der elektrophilen Substitution eine bevorzugt.

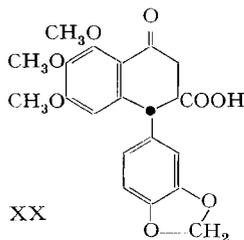
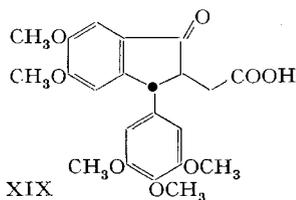
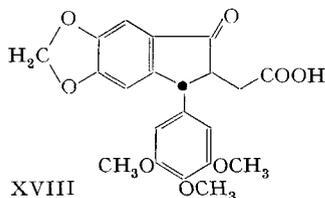
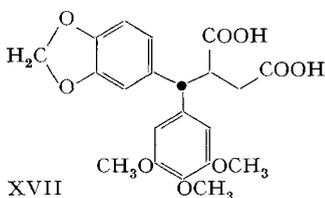
Wie aus den beiden Beispielen hervorgeht, verläuft die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion der Anhydride XII und XIII mit Zinntetrachlorid in Nitrobenzol praktisch aus-

Schema 1



schliesslich unter Bildung von Tetraloncarbonsäuren, nämlich XIV, XV und XVI. Indanone konnten nicht nachgewiesen werden. Als bevorzugte Zentren für die elektrophile Substitution erweisen sich die durch *p*-ständige Methoxygruppen aktivierte Stellungen 6 und 2', wobei von diesen beiden Möglichkeiten je nach Geometrie des Anhydrids diejenige ausgewählt wird, bei der als Hauptprodukt der Reaktion die thermodynamisch stabilste Form der möglichen Tetraloncarbonsäuren entstehen kann. Stellung 2' dürfte infolge sterischer Hinderung gegenüber Stellung 6 etwas weniger begünstigt sein. Demnach gilt für das Anhydrid XII: Acylierung in 6 unter Bildung der Tetraloncarbonsäure XIV mit *trans*-Substitution an C-1 und C-2, keine Cyclisierung in 2', die zum 1,2-*cis*-Isomeren von XV führen müsste, und für das diastereomere Anhydrid XIII: vorwiegende Acylierung in 2' zur Tetraloncarbonsäure XV mit *trans*-Substitution an C-1 und C-2, und als Konkurrenzreaktion Cyclisierung in die stark begünstigte Stellung 6 unter Bildung der Tetraloncarbonsäure XVI mit instabiler 1,2-*cis*-Substitution.

In diesem Zusammenhang ist auf die Beobachtung von GENSLER^{12a)} hinzuweisen, wonach bei der Cyclisierung der (3,4-Methylenedioxy-3',4',5'-trimethoxybenzhydryl)-bernsteinsäure (XVII) mit gleicher Geometrie an den asymmetrischen Zentren wie Säure XI in weniger als 10% Ausbeute die Indanonessigsäure XVIII als einziges kristallisiertes Reaktionsprodukt gebildet wird. Als FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator wurde dabei Aluminiumchlorid verwendet. Mit Zinntetrachlorid in Nitrobenzol liess sich überhaupt keine kristallisierte cyclische Ketocarbonsäure isolieren. Dieser Befund steht im Widerspruch zum Verhalten der Pentamethoxybenzhydrylbernsteinsäure XI.



Wir haben deshalb das Anhydrid XIII aus der Benzhydrylbernsteinsäure XI ebenfalls mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol cyclisiert. Als Hauptprodukt kristallisierte wieder die Tetraloncarbonsäure XV, während als Nebenprodukt nicht die isomere Tetraloncarbonsäure XVI, sondern eine neue Ketocarbonsäure vom Smp. 182–183° isoliert wurde. Bei dieser Säure handelt es sich mit Sicherheit um ein Indanon, für das die zu GENSLER's Indanonessigsäure XVIII analoge Struktur der 1,2-*trans*-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-3-oxo-5,6-dimethoxy-indan-2-essigsäure

(XIX) wahrscheinlich gemacht werden konnte. Wir vermuten deshalb, dass bei der Cyclisierung der (3,4-Methylenedioxy-3',4',5'-trimethoxy-benzhydryl)-bernsteinsäure (XVII) sowohl mit Aluminiumchlorid als auch mit Zinntetrachlorid die zu XV analoge 3',4'-Methylenedioxyphenyl-tetraloncarbonsäure XX gebildet wird, dass aber die experimentelle Isolierung und Reinigung offenbar Schwierigkeiten bereitet.

Der kristallisierte Methylester von XX konnte vor kurzem von SMISSMAN¹⁴⁾ erhalten werden bei der Cyclisierung des Halbestersäurechlorids der Benzhydrylbernsteinsäure XVII mit Zinntetrachlorid.

Die Isolierung eines Indanons bei der Cyclisierung von XI und XVII mit Aluminiumchlorid zeigt, dass im Gegensatz zum Zinntetrachlorid, Aluminiumchlorid auch diejenige Carbonylgruppe des entsprechenden Bernsteinsäureanhydrids zu aktivieren vermag, die zur Bildung von fünfgliedrigen cyclischen Ketonen führt.

Zur Überführung des bei der STOBBE-Kondensation erhaltenen Gemisches der Benzhydrylidenbernsteinsäuren VIII und IX (vgl. Schema 1) in die für die Synthese von Pikrosikkimotoxin benötigte Tetraloncarbonsäure XIV wurde präparativ am besten so vorgegangen, dass mit dem Gemisch die ganze Reaktionsfolge bis zu den cyclischen Ketocarbonsäuren durchgeführt und erst auf dieser Stufe die Trennung der Cyclisierungsprodukte durch fraktionierte Kristallisation vorgenommen wurde. Die gewünschte Tetraloncarbonsäure XIV liess sich dabei leicht durch Kristallisation aus Methanol in reiner Form isolieren (Ausbeute 42%). Aus der Mutterlauge dieser Säure konnte dann durch Kristallisation aus Essigester die isomere Tetraloncarbonsäure XV in 29-proz. Ausbeute abgetrennt werden. Die dritte cyclische Ketocarbonsäure, nämlich XVI bei Cyclisierungen mit Zinntetrachlorid oder XIX bei Verwendung von Aluminiumchlorid, konnte durch Umkristallisation der nach längerem Stehen erhaltenen Mutterlaugeprodukte in Ausbeuten < 5% gewonnen werden.

Die ebenfalls versuchte Trennung des Gemisches der diastereomeren Benzhydrylbernsteinsäuren X und XI durch fraktionierte Kristallisation war mühsam und lieferte die reinen Komponenten nur in unbefriedigender Ausbeute.

Die Struktur der cyclischen Ketocarbonsäuren

Die bei der intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung der Benzhydrylbernsteinsäureanhydride XII und XIII in reiner Form isolierten cyclischen Ketocarbonsäuren (vgl. Schema 1) entsprechen alle der Bruttoformel $C_{22}H_{24}O_8$ und enthalten je fünf Methoxygruppen.

Die UV.-Spektren der Tetraloncarbonsäuren XIV und XVI sind praktisch identisch und zudem gleich wie dasjenige von GENSLER's Tetraloncarbonsäure XXVI ($R = H$)¹⁵⁾ (Schema 2), mit Maxima bei 235, 278 und 315 $m\mu$, während die Ketocarbonsäure XV im Unterschied dazu kein Maximum bei 315 $m\mu$ aufweist und das Maximum bei 279 $m\mu$ durch eine höhere Extinktion ausgezeichnet ist. Bei der Indanoneisigsäure XIX¹⁶⁾ mit ähnlichem Kurvenverlauf wie XIV ist das mittlere Maximum um 10 $m\mu$ nach kürzeren Wellenlängen verschoben. Das gleiche gilt auch

¹⁴⁾ E. E. SMISSMAN, P. S. PORTOGHESE & R. A. MODE, J. org. Chemistry 26, 3628 (1961).

¹⁵⁾ UV.- und IR.-Spektrum (eigene Messungen): Säure: $\lambda_{\max}^{MeOH} / \log \epsilon = 236/4,44; 276/3,92$ und $318/3,87$; Methylester: $\nu_{cm^{-1}} = 1732$ (COOR) und 1680 (CO) (in CH_2Cl_2).

¹⁶⁾ Formel Seite 80.

für das 6,7-Methylenedioxy-Analoge XVIII¹⁷⁾ von GENSLER. Das spektrale Verhalten im UV. erlaubt, den drei Ketocarbonsäuren XIV, XVI und XIX das Chromophor einer 3,4-Dimethoxybenzoyl-Verbindung zuzuordnen.

Im IR. zeigen die Methylester der Säuren XIV, XV und XVI neben der Ester-carbonylbande die erwartete Tetraloncarbonylabsorption bei 1672–1680 cm^{-1} (in CH_2Cl_2). Die Absorptionsbande bei 1700 cm^{-1} (CH_2Cl_2) des Methylesters der Indanon-essigsäure XIX spricht für das Vorliegen einer α,β -ungesättigten Cyclopentenon-carbonylgruppe.

Der oxydative Abbau der Tetraloncarbonsäure XIV ($\text{R} = \text{H}$), (Schema 2) mit Kaliumpermanganat lieferte als Abbauprodukte die Trimethylgallussäure, identifiziert als Methylester XXII, und eine Benzophenoncarbonsäure vom Smp. 213–214° mit der sehr wahrscheinlichen, aber nicht gesicherten Struktur der 2-(3',4',5'-Trimethoxybenzoyl)-4,5-dimethoxy-benzoesäure (XXIII, $\text{R} = \text{H}$). Der mit Diazomethan erhaltene Methylester schmilzt bei 145–146°. Die gleiche Säure XXIII¹⁸⁾ ist auch beim Abbau von Sikkimotoxin zu erwarten.

Beim entsprechenden Abbau der Tetraloncarbonsäure XV konnte nach der Veresterung der sauren Anteile des Oxydationsgemisches der Veratrumsäure-methylester (XXIX) identifiziert und der Methylester (Smp. 134°) einer zur Trimethoxybenzoyl-dimethoxybenzoesäure XXIII ($\text{R} = \text{H}$) isomeren Säure isoliert werden. Bei diesem Ester handelt es sich vermutlich um das Derivat der Dimethoxybenzoyl-trimethoxybenzoesäure XXVIII.

Die Abbauprobe zeigen, dass sich die Tetraloncarbonsäuren XIV und XV durch die Substitution an den aromatischen Ringen unterscheiden, und zwar trägt XIV an C-1 eine 3,4,5-Trimethoxyphenylgruppe und XV den 3,4-Dimethoxyphenylrest.

Die Struktur der Ketocarbonsäure XIV konnte schliesslich sichergestellt werden durch Verknüpfung mit GENSLER's Zwischenprodukt der Pikropodophyllin-Synthese, der 6,7-Methylenedioxy-tetraloncarbonsäure XXVI ($\text{R} = \text{H}$)^{12a)}.

Zu diesem Zweck wurde bei den Methylestern der beiden Ketocarbonsäuren XIV und XXVI die Ketogruppe heraufhydriert, und nach der Verseifung des Esters XXVII die Methylenedioxytetraloncarbonsäure XXIV durch Spaltung der Methylenedioxy-äthergruppe und nachfolgende Methylierung des phenolischen Spaltproduktes mit Diazomethan in Methanol in die 6,7-Dimethoxyverbindung XXI übergeführt. Die speziell entwickelte Methode zur spezifischen Spaltung von aromatischen Methylen-dioxygruppen bestand in der Behandlung des Äthers mit einem Gemisch von 85-proz. Phosphorsäure in Eisessig und Phenol bei 100–120°. Die in diesem Fall erreichte Ausbeute betrug über 60%.

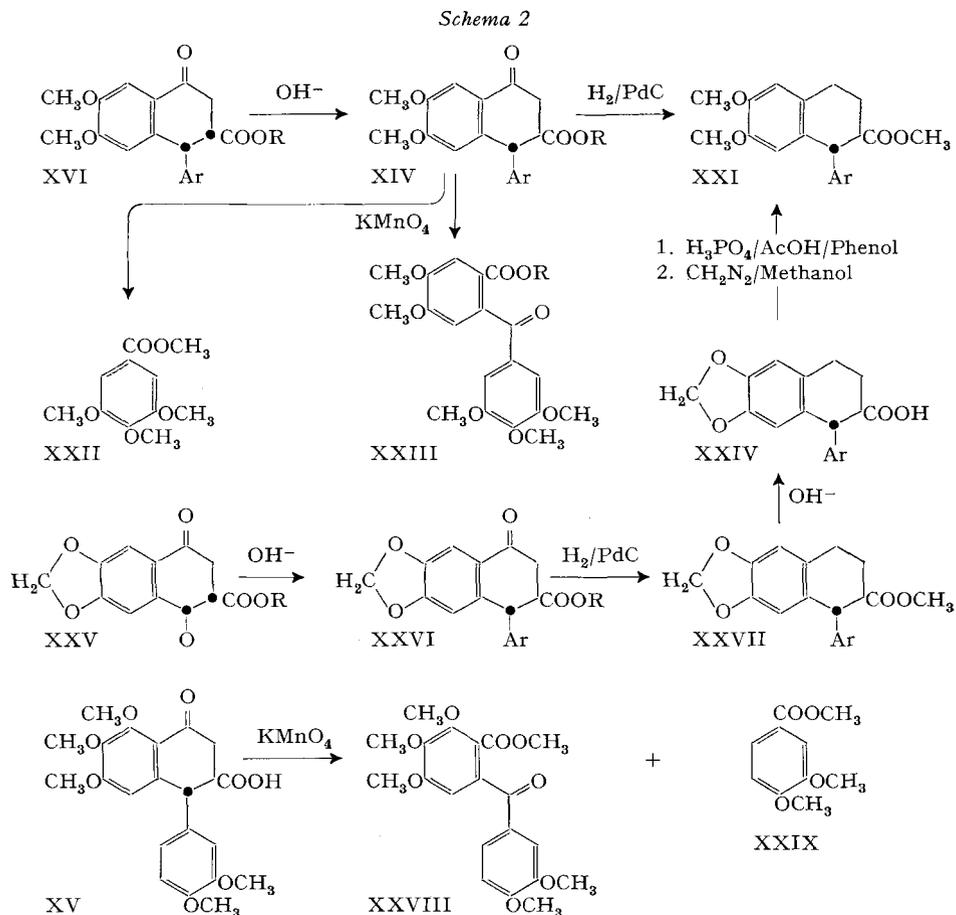
Die *trans*-Anordnung der Substituenten an C-1 und C-2 der beiden Tetralon-carbonsäuren XIV und XV ergab sich aus dem Verhalten ihrer Methylester bei der alkalischen Verseifung. Die Reaktion verlief ohne Epimerisierung an C-2 und lieferte die den Estern zugrunde liegenden Ausgangssäuren.

Die Struktur der *cis*-Tetraloncarbonsäure XVI beruht auf dem Verhalten der Säure und ihres Methylesters bei der Behandlung mit Alkali. Die dabei isolierte Säure war identisch mit der *trans*-Tetraloncarbonsäure XIV.

¹⁷⁾ Formel Seite 80. UV.- und IR.-Spektrum (eigene Messungen): Säure: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}/\log \epsilon = 232/4,49; 268/3,95$ und $317/3,98$; Methylester: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1735$ (COOR) und 1700 (CO) (in CH_2Cl_2).

¹⁸⁾ CHATTERJEE⁴⁾ gibt für XXIII aus Sikkimotoxin den Smp. 210–211° an.

Unseres Wissens stellt die Bildung von XVI eines der ersten Beispiele einer intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Benzhydrylbernsteinsäureanhydriden dar, bei der die Isolierung und Charakterisierung von cyclischen Ketocarbonsäuren mit *cis*-Anordnung der Substituenten an C-1 und C-2 gelang. In diesem Zu-



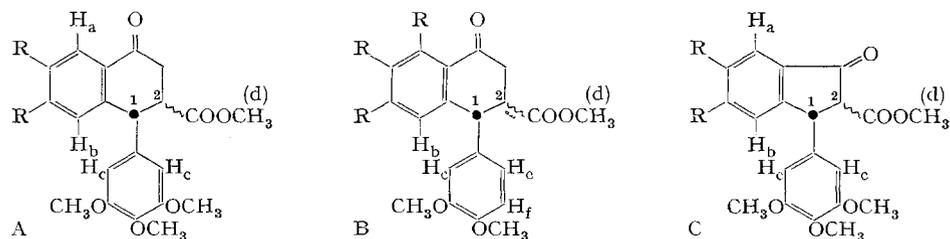
sammenhang ist auf ein weiteres Beispiel hinzuweisen. Die 1,2-*cis*-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-tetraloncarbonsäure-(2) (XXV)¹⁹⁾ erhielten wir in < 10-proz. Ausbeute bei der Cyclisierung des Anhydrids der Benzhydrylbernsteinsäure XVII²⁰⁾ mit Zinntetrachlorid in Nitrobenzol. Die alkalische Verseifung des Methylesters lieferte unter Epimerisierung an C-2 die *trans*-Tetraloncarbonsäure XXVI.

¹⁹⁾ Smp. 250–252° (Methanol); UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}/\log \epsilon = 235/4,48; 275/3,95$ und $318/3,86$; IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1730$ und 1672 (in Nujol). Methyl ester: dimorph, Smp. 167–168° und 188–189° (Methanol); UV.-Spektrum wie Säure; IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1740$ (COOR) und 1674 (CO) (in CH_2Cl_2).

²⁰⁾ Formel Seite 30. Vgl. GENSLER *et al.*^{12a)}.

Schliesslich blieb noch die Geometrie an C-1 und C-2 der Indanonessigsäure XIX abzuklären. Für die *trans*-Anordnung spricht die ohne Epimerisierung verlaufende alkalische Verseifung ihres Methylesters.

Tabelle 1. NMR.-Daten²¹⁾ der cyclischen Ketocarbonsäure-methylester



Typ Nr.	R	Geometrie H _{C-1} : H _{C-2}	δ-Werte (ppm) und Zuordnung der Protonensignale					
			H _a	H _b	H _c	H _d	H _{C-1}	
			S (1H)	S (1H)	S (2H)	S (3H)	D (1H)	J
A/XIV	CH ₃ O	<i>trans</i>	7,61	6,50	6,34	3,63	4,62	6,5
A/XVI	CH ₃ O	<i>cis</i>	7,62	6,63	6,20	3,70	4,72	4,5
A/XXVI	OCH ₂ O	<i>trans</i>	7,53	6,47	6,35	3,61	4,54	6,5
A/XXV	OCH ₂ O	<i>cis</i>	7,55	6,63	6,19	3,69	4,69	4,5
B/XV	CH ₃ O	<i>trans</i>	—	6,69 oder 6,33	S (1H) 6,33 oder 6,69	3,59	4,56	7,0
C/XIX	CH ₃ O	<i>trans</i>	7,28	6,67	6,37	3,62	ca. 4,3	
C/XVIII	OCH ₂ O	<i>trans</i>	7,17	6,63	6,38	3,60	4,13	4,0

S = Singlett D = Dublett J = Kupplungskonstante cps

Die Ergebnisse der Strukturermittlung der cyclischen Ketocarbonsäuren wurden noch durch Aufnahme und Interpretation der NMR.-Spektren ihrer Methylester (Tabelle 1) gestützt. Zum Vergleich sind in der Tabelle auch die Daten der Methylenedioxy-Analoga XVIII, XXV und XXVI aufgeführt. Die im Frequenzbereich aromatischer Protonen (Anzahl: 4) auftretenden Signale lassen sich nicht nur in eindeutiger Weise zuordnen, sondern bestätigen auch die für die fünf Methoxygruppen angegebene Lage in den beiden aromatischen Ringen. Bei den epimeren Paaren der 6,7-Dimethoxy- und 6,7-Methylenedioxy-tetraloncarbonsäureestern vom Typ A zeigen die *cis*- gegenüber den *trans*-Verbindungen gleichartige Verschiebungen der Protonensignale. Die Protonen an C-1 geben zum Teil unscharfe Signale mit relativ breiter Basis; dennoch lässt das Dublett einen Unterschied der Kupplungskonstanten zwischen *cis*- und *trans*-Verbindungen erkennen.

Beim Methylester der Tetraloncarbonsäure XV (Typ B) sind die Verhältnisse im Bereich aromatischer Protonen komplizierter. Das Spektrum weist neben einem

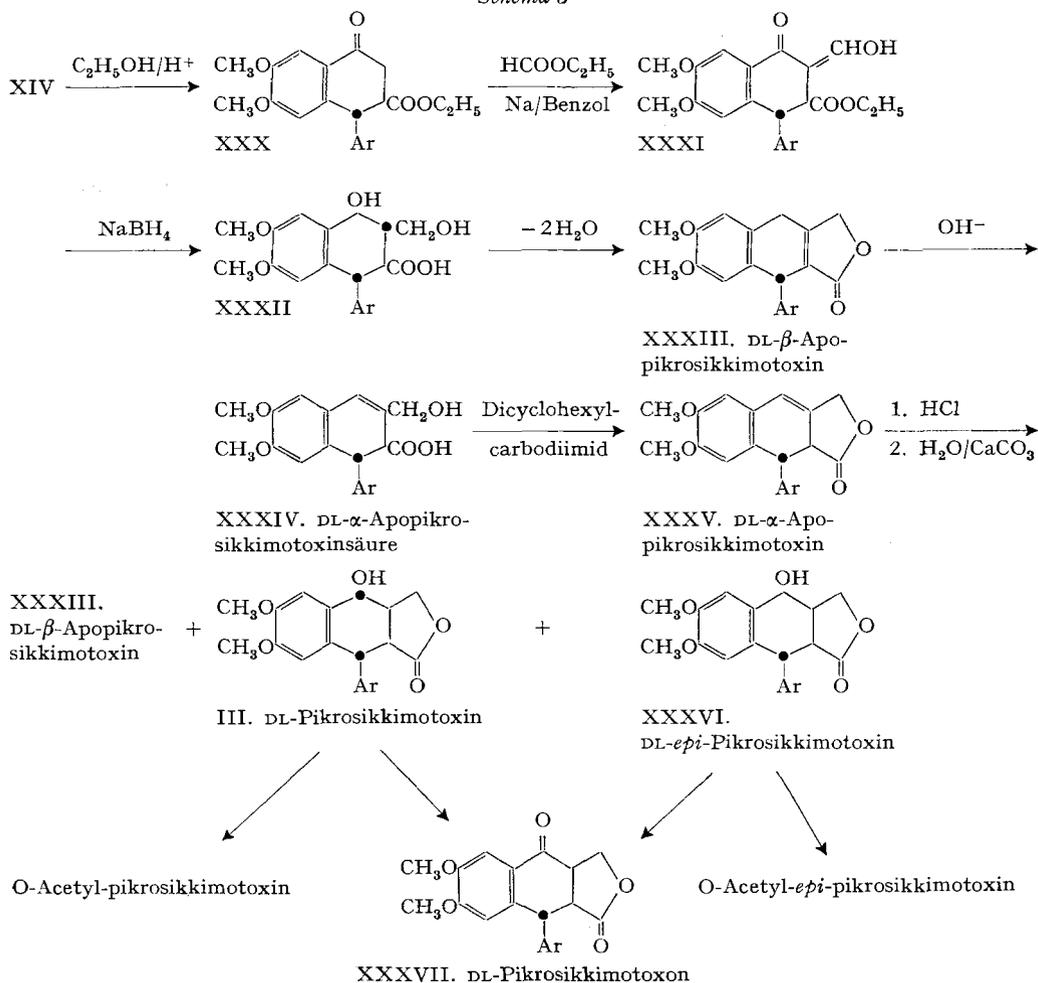
²¹⁾ Die NMR.-Spektren wurden in CDCl₃ mit einem VARIAN-Spektrometer Mod. A 60 bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in δ-Werten (ppm) angegeben. Als internes Bezugssignal diente Tetramethylsilan (δ = 0). Die Interpretation der Spektren verdanken wir Herrn PETER BOMMER, ETH.

Singlett (1 H, $\delta = 6,33$ ppm) ein weiteres, durch ein Dublett gestörtes Singlett (ca. 1 H, $\delta = 6,69$ ppm) und zwei von einem AB-System herrührende, bei 6,62 ppm und 6,83 ppm zentrierte Dublette (2 H; $J = 8$ cps; $J_{AB}/(\delta_B - \delta_A) = 0,63$) auf. Das bei höhern Feldstärken liegende Dublett ($\delta = 6,62$ ppm) kann dem Proton H_c zugeordnet werden, da es eine schwache Aufspaltung ($J \sim 2$ cps) zeigt, die vermutlich vom *meta*-ständigen Proton H_e verursacht wird. Das zweite Dublett ($\delta = 6,83$ ppm) entspricht demnach dem Proton H_f . Je eines der beiden Singlette ist entweder H_b oder H_c zuzuordnen.

DL-Pikro- und DL-*epi*-Pikrosikkimotoxin

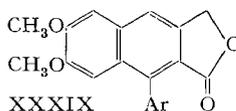
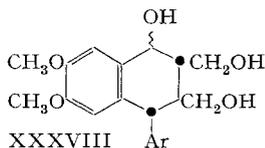
Der nächste Schritt in der Synthese von Pikrosikkimotoxin bestand in der Formylierung der Tetraloncarbonsäure XIV zur 3-Hydroxymethylenverbindung XXXI durch Kondensation des Äthylesters XXX mit Ameisensäure-äthylester und

Schema 3



Natrium in Benzol (70% Ausbeute). Bei Verwendung des Methylesters der Keto-carbonsäure XIV verlief die Reaktion unter Umesterung zum gleichen Formylierungsprodukt (Schema 3). Für die folgende Stufe brauchte die Formylverbindung nicht durch Kristallisation gereinigt zu werden. Die Reduktion von XXXI mit Natriumborhydrid in Methanol lieferte nach der Verseifung des Esters die kristallisierte DL-Isosikkimotoxinsäure (XXXII) (68% Ausbeute). Die Frage der Konfiguration an den neu gebildeten Asymmetriezentren C-3 und C-4 wird im folgenden Kapitel behandelt. Sie ist für den weiteren Verlauf der Synthese nicht von Bedeutung. Als Nebenprodukt der Reduktion wurde eine neutrale Verbindung isoliert, die im IR. ausser einer Hydroxylbande keine Absorption im Gebiet von Ester- und Keton-carbonyl aufweist. Bei der Acetylierung entstand ein kristallisiertes Triacetyl-derivat. Auf Grund der Analyse handelt es sich um ein Triol der wahrscheinlichen Struktur XXXVIII. Seine Bildung aus XXXI zeigt, dass Natriumborhydrid unter den angewandten Bedingungen offenbar auch Esterfunktionen anzugreifen vermag.

Beim Kochen der Dihydroxysäure XXXII in einer Mischung von Eisessig, Acetanhydrid und Natriumacetat wurde unter Lactonisierung, Abspaltung einer zweiten Molekel Wasser und Wanderung der neu entstandenen Doppelbindung aus der Konjugation zum aromatischen Kern in die α,β -Stellung zur Carboxylgruppe das kristallisierte DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII) gebildet (80% Ausbeute), wobei die Asymmetrie an C-2, C-3 und C-4 aufgehoben wurde. Bei der Überführung des Tetraloncarbonsäureesters XXX in das DL- β -Apolacton in einem Zuge, ohne Isolierung kristallisierter Zwischenprodukte, betrug die Ausbeute 40–50%. Das spektrale Verhalten des DL- β -Apolactons XXXIII im UV. und IR. ist in bester Übereinstimmung mit dem des β -Apopikropodophyllins²²⁾. Das IR.-Spektrum in Chloroformlösung zeigt die für β -Apopodophylline charakteristische Absorption bei 1756 cm^{-1} (Lactoncarbonyl) und 1694 cm^{-1} ($\Delta^{2,3}$ -Doppelbindung).



Aus den vereinigten Mutterlaugen des DL- β -Apopikrosikkimotoxins verschiedener Dehydratisierungsansätze liessen sich nach Reinigung durch Chromatographie und fraktionierte Kristallisation in geringer Menge drei Nebenprodukte in reiner Form isolieren und identifizieren: O-Acetyl-DL-isosikkimotoxin (XLIV)²³⁾, O-Acetyl-DL-*epi*-isosikkimotoxin (XLIII)²³⁾ und Dehydroanhydrosikkimotoxin (XXXIX). Die Strukturbestimmung von XXXIX beruht auf der Elementaranalyse und dem Vergleich der UV.- und IR.-Spektren mit denjenigen von Dehydroanhydropikropodophyllin^{24a, b)}. Die UV.-Absorptionskurven der beiden Verbindungen sind praktisch

²²⁾ A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 74, 5676 (1952).

²³⁾ Struktur und Eigenschaften vgl. Kapitel «Reaktionen und Struktur der DL-Isosikkimotoxinsäure».

²⁴⁾ a) A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 75, 5925 (1953). UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 257/4,75; 311/4,03 \text{ und } 350/3,75$; IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1762$ (Lacton) (eigene Messung in CHCl_3). – b) HARTWELL & SCHRECKER, loc. cit. ⁶⁾, S. 139ff., Tabelle 13.

identisch. Im IR. erscheint die Lactoncarbonylbande des Dehydroanhydrosikkimotoxins bei 1758 cm^{-1} (in CH_2Cl_2).

Die nicht aromatische Doppelbindung im β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII) liegt ungünstig, denn für dessen Hydratisierung zu Pikrosikkimotoxin sollte sie in der zum aromatischen Kern konjugierten 3,4-Stellung sein. Ihre Verschiebung im gewünschten Sinne liess sich verwirklichen durch Verseifung des β -Apolactons XXXIII zur DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure (XXXIV) und nachfolgende Lactonisierung der Säure zum DL- α -Apopikrosikkimotoxin (XXXV), entweder durch Erwärmen mit verdünnter Mineralsäure (53% Ausbeute), oder besser unter milden Bedingungen durch Reaktion mit Dicyclohexyl-carbodiimid in Methylenchlorid (90% Ausbeute). Durch milde basische Katalyse oder beim Erhitzen über den Smp. lagerte sich das α -Apolacton in das β -Apolacton um. Die thermische Umwandlung der α - in die β -Apolacton-Verbindung konnte bei der Smp.-Bestimmung beobachtet werden. Der nach Sintern bei $190\text{--}200^\circ$ beobachtete Smp. von $222\text{--}223^\circ$ stimmte auf das β -Apolacton. Das kristallisierte Produkt, das nach dem Abkühlen der Schmelze erhalten wurde, sinterte nicht mehr bei 200° und gab mit dem β -Apolacton keine Depression des Misch-Smp. Beide Apolactone lieferten bei der Verseifung die gleiche Säure, nämlich α -Apopikrosikkimotoxinsäure (XXXIV). α -Apolacton und α -Aposäure stimmten in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften bestens überein mit den entsprechenden bekannten, optisch aktiven Verbindungen aus der Pikropodophyllin-Reihe^{6) 22)}: α -Apopikropodophyllin und α -Apopikropodophyllinsäure. Im IR.-Spektrum des α -Apolactons XXXV fehlt bei 1694 cm^{-1} die --C=C-- Banden des β -Apolactons, und die Lactoncarbonylabsorption ist nach grösseren Wellenzahlen verschoben (1780 cm^{-1} , in CH_2Cl_2). Die UV.-Spektren von α - und β -Apolacton sind erwartungsgemäss verschieden; der Kurvenverlauf des α -Apolactons XXXV ist jedoch gleich wie bei der α -Aposäure XXXIV und sehr ähnlich der Absorption von α -Apopikropodophyllin.

Die Hydratisierung der α -ständigen Doppelbindung im α -Apopikrosikkimotoxin erfolgte in zwei Schritten, indem zuerst Salzsäure angelagert und hierauf das instabile Zwischenprodukt ohne Isolierung hydrolysiert wurde. Das Reaktionsgemisch liess sich durch Chromatographie an Silicagel auftrennen in eine Apolacton-Fraktion und eine Hydroxylacton-Fraktion. Die zuerst durchlaufende Apolacton-Fraktion bestand aus einem nicht trennbaren Gemisch der α - und β -Isomeren. Durch Destillation im Hochvakuum wurde daraus reines DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII) gewonnen (10–15% Ausbeute).

Die beim Chromatographieren mit Chloroform – 1% Methanol durchlaufende Hydroxylacton-Fraktion lieferte nach der Trennung durch fraktionierte Kristallisation als Hauptprodukt das DL-Pikrosikkimotoxin (III) vom Smp. $178\text{--}179^\circ$ (45% Ausbeute) und aus der Mutterlauge das epimere DL-*epi*-Pikrosikkimotoxin (XXXVI) vom Smp. $191\text{--}192^\circ$ (Ausbeute $< 10\%$).

Beide Hydroxylactone gaben bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin kristallisierte, einheitliche und voneinander verschiedene Acetylderivate.

Die UV.-Spektren der Hydroxylactone sowie der Acetylverbindungen sind alle gleich und ähnlich dem Pikropodophyllin-Spektrum^{24b)}, mit einem um $10\text{ m}\mu$ nach kürzeren Wellenlängen verschobenen Maximum bei $280\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,65$). Die IR.-Spektren entsprechen den Erwartungen; die konfigurative Zuordnung beruht auf

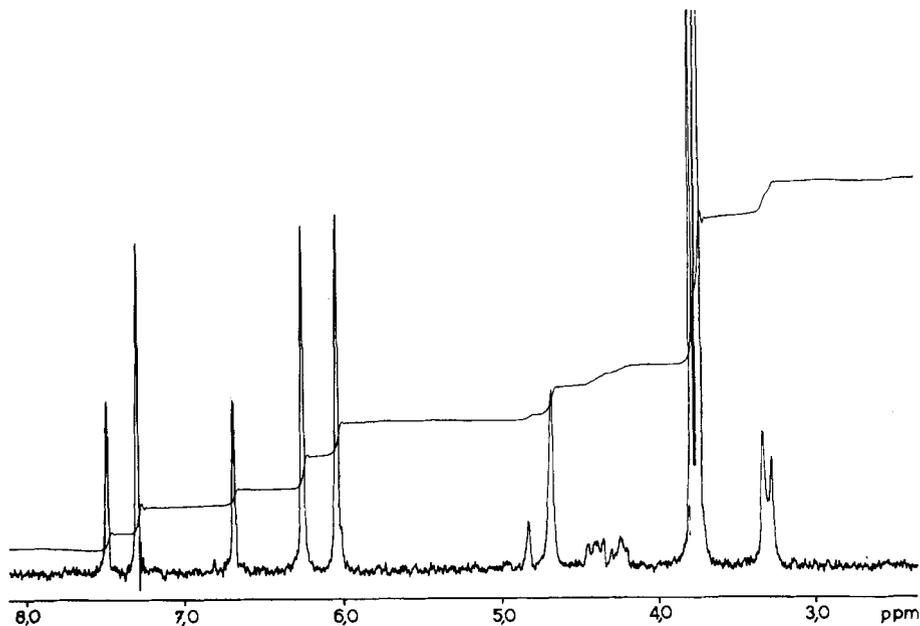


Fig. 1. NMR.-Spektrum²¹) von *Pikropodophyllon*

Absorptions- und integriertes Spektrum. δ -Werte (ppm) und Zuordnung der Signale: 7,49 (S, 1H) HC-5; 7,30 (CHCl₃); 6,68 (S, 1H) HC-8; 6,26 (S, 2H) HC-2', HC-6'; 6,05 (S, 2H) HOCH₂O; 4,85-4,20 (3H) HOCH₂, HC-1; 3,80 und 3,75 (2S, 9H) HOCH₃; 3,34 und 3,28 (2H) HC-2, HC-3.

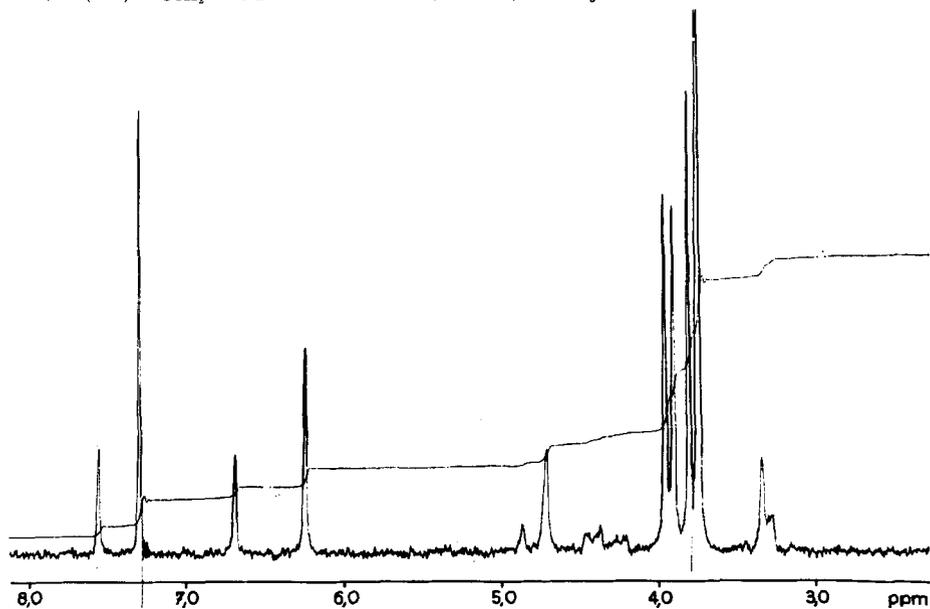


Fig. 2. NMR.-Spektrum²¹) von DL-*Pikrosikkimotoxon* (XXXVII)

Absorptions- und integriertes Spektrum. δ -Werte (ppm) und Zuordnung der Signale: 7,55 (S, 1H) HC-5; 7,30 (CHCl₃); 6,68 (S, 1H) HC-8; 6,24 (S, 2H) HC-2', HC-6'; 4,85-4,20 (3H) HOCH₂, HC-1; 3,96; 3,91; 3,81 und 3,74 (15H) HOCH₃; 3,35 und 3,28 (2H) HC-2, HC-3.

Nach Untersuchungen von SCHRECKER & HARTWELL²⁷⁾ gehen Podophylline mit *cis*-Verknüpfung des Lactonringes und *trans*-1,2-Substitution, z. B. Pikropodophyllin (IV) und *epi*-Pikropodophyllin ($H_{C-3}: H_{C-4-cis}$), im Gegensatz zu den diastereomeren Verbindungen mit *trans*-Lactonring und *cis*-1,2-Substitution, z. B. Podophyllotoxin (II) und *epi*-Podophyllotoxin, bei der Behandlung mit Säure Dehydratisierung zu β -Apopikropodophyllin oder säurekatalysierte Epimerisierung an C-4 ein. In Übereinstimmung damit lieferte DL-Pikrosikkimotoxin (III) mit gleicher Konfiguration wie Pikropodophyllin bei der Einwirkung von verd. Mineralsäure in Aceton ein Gemisch von DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII), DL-*epi*-Pikrosikkimotoxin (XXXVI) und unverändertem Ausgangsmaterial.

Reaktionen und Struktur der DL-Isosikkimotoxinsäure

Die bei der Reduktion des Hydroxymethylen-ketocarbonsäureesters XXXI gebildete Dihydroxysäure (DL-Isosikkimotoxinsäure) XXXII weist auf Grund der Synthese *trans*-(1,2)-Substitution auf. Die sterische Anordnung der Substituenten an den neuen Asymmetriezentren C-3 und C-4 ist offen und lässt sich nicht mit Sicherheit voraussagen. Durch chemische Umwandlung der Säure XXXII und Interpretation der NMR.-Spektren geeigneter Abwandlungsprodukte gelang schliesslich die Ermittlung der Konfiguration dieser Asymmetriezentren.

Die Lactonisierung der Dihydroxysäure XXXII zum DL-Isosikkimotoxin (XLI) liess sich am besten durchführen mit Dicyclohexyl-carbodiimid in Dimethylformamid-Dioxan (77% Ausbeute) (Schema 4). Das auf diese Weise gebildete Hydroxylacton ist eindeutig verschieden von DL-Pikrosikkimotoxin (III) und DL-*epi*-Pikrosikkimotoxin (XXXVI). Die Behandlung von XLI mit Acetanhydrid in Pyridin bei 20° und bei 100°, oder Kochen von XLI mit Acetanhydrid allein, lieferte das O-Acetyl-DL-isosikkimotoxin (XLIV) vom Smp. 240–241°. Bei der Verseifung des Hydroxylactons und der Acetylverbindung entstand wieder die Dihydroxysäure XXXII. Das bei der Mangandioxid-Oxydation von XLI isolierte DL-Isosikkimotoxon (XLII) erwies sich ebenfalls als isomer zum DL-Pikrosikkimotoxon (XXXVII). Unter der begründeten Annahme einer *trans*-(1,2)-Anordnung der Substituenten ergibt sich aus der Verschiedenheit der beiden Ketolactone für XLII die *trans*-Verknüpfung des Lactonringes, womit die Konfiguration an C-3 festgelegt ist.

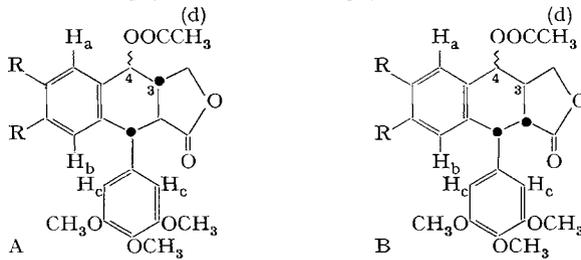
Weitere Versuche zur Lactonisierung von DL-Isosikkimotoxinsäure (XXXII) lieferten im Vergleich zur Dicyclohexyl-carbodiimid-Methode schlechtere Resultate. Die durch thermische Wasserabspaltung erzielte Ausbeute an Hydroxylacton XLI betrug im besten Fall 56%. Bei der Behandlung der Dihydroxysäure mit verdünnter Schwefelsäure wurde unter optimalen Reaktionsbedingungen ein chromatographisch zerlegbares Gemisch von DL-Isosikkimotoxin (XLI) (42%) und DL- β -Apopikrosikkimotoxin XXXIII (23,5%) erhalten. Durch Untersuchung des Rohprodukts im UV. ging hervor, dass das β -Apolacton erst beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches aus dem nicht in reiner Form isolierbaren DL- α -Apopikrosikkimotoxin (XXXV) gebildet wird. Aus der Mutterlauge des Hydroxylactons XLI konnte nach der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin das offenbar durch säurekatalysierte Epimerisierung an C-4 entstandene O-Acetyl-DL-*epi*-isosikkimotoxin (XLIII) (10%) vom Smp. 190–191° isoliert werden. Das gleiche Acetylderivat wurde neben O-Acetyl-DL-isosikki-

²⁷⁾ A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 76, 752 (1954).

motoxin (XLIV) auch gebildet bei der Behandlung des Hydroxylactons XLI mit Eisessig in Acetanhydrid. Die Verseifung von XLIII führte zur DL-*epi*-Isosikkimotoxinsäure (XLV). Beide Acetylverbindungen ergaben bei der Pyrolyse in guter Ausbeute das DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII).

Die Interpretation der NMR.-Spektren der beiden epimeren Acetylisosikkimotoxine (Tabelle 2, Nr. 1 und 2) erlaubte die Bestimmung der sterischen Verhältnisse

Tabelle 2. NMR.-Daten der acetylierten, an C-4 epimeren Paare des Isosikkimotoxins, Isopodophyllotoxins und Podophyllotoxins



Typ	Nr.	R	Geometrie H _{C-3} :H _{C-4}	Verbindung
A	1	CH ₃ O	<i>trans</i>	O-Acetyl-DL-isosikkimotoxin
A	2	CH ₃ O	<i>cis</i>	O-Acetyl-DL- <i>epi</i> -isosikkimotoxin
A	3	OCH ₂ O	<i>trans</i>	O-Acetyl-DL-isopodophyllotoxin
A	4	OCH ₂ O	<i>cis</i>	O-Acetyl-DL- <i>epi</i> -isopodophyllotoxin
B	5	OCH ₂ O	<i>trans</i>	O-Acetyl-podophyllotoxin
B	6	OCH ₂ O	<i>cis</i>	O-Acetyl- <i>epi</i> -podophyllotoxin

Nr.	15-proz. Lösung in	δ -Werte (ppm) und Zuordnung der Protonensignale							H _{CH₃O}	H _{OCH₂O} (2H)
		H _a S (1H)	H _b S (1H)	H _c S (2H)	H _d S (3H)	H _{C-4}		H _{CH₃O}		
						D (1H)	J			
1	CDCl ₃	6,74	6,35	6,41	2,24	6,17	9,0	S (3H) 3,87 S (3H) 3,85 S (6H) 3,81 S (3H) 3,63	—	
2	CDCl ₃	6,91	6,43	6,50	2,16	6,12	2,5	S (3H) 3,89 S (3H) 3,86 S (6H) 3,83 S (3H) 3,66	—	
3	C ₅ D ₅ N	7,05	6,66	6,89	2,19	6,42	9,5	S (3H) 3,89 S (6H) 3,73	D 5,98	
4	C ₅ D ₅ N	7,11	6,68	6,85	2,15	6,26	3,0	S (3H) 3,88 S (6H) 3,74	D 5,97	
5	CDCl ₃	6,81	6,56	6,43	2,20	~5,92	> 7	S (3H) 3,84 S (6H) 3,80	S 6,01	
6	CDCl ₃	6,90	6,58	6,30	2,13	6,17	3,0	S (3H) 3,81 S (6H) 3,75	S 5,99	

S = Singlett D = Dublett J = Kupplungskonstante (cps)

an C-4. Das bei 6,17 ppm zentrierte Dublett des Protons an C-4 der höher schmelzenden Verbindung XLIV (Nr. 1) zeigt eine Kupplungskonstante von 9,0 cps, während das entsprechende Dublett des diastereomeren, tiefer schmelzenden Derivats XLIII (Nr. 2) bei 6,12 ppm erscheint und eine Kupplungskonstante von 2,5 cps aufweist. Aus Betrachtungen am DREIDING-Stereomodell geht hervor, dass der anellierte Benzolkern und der *trans*-verknüpfte Lactonring dem Cyclohexenring eine starre Sesselkonformation aufzwingen. Der am Modell abgeschätzte Winkel zwischen den beiden Ebenen, die gebildet werden durch die C(-3)-C(-4)-Bindung und je eines der beiden daran sitzenden H-Atome, beträgt bei der *trans*-Verbindung ca. 170° und bei der *cis*-Verbindung ca. 55°. Auf Grund der Erfahrung ist bei starren Systemen die Konstante der Spin-Spin-Kopplung vicinaler Protonen eine Funktion des Winkels, und zwar lassen die abgeschätzten Winkelwerte die folgenden Kupplungskonstanten erwarten: J_{trans} ca. 9 cps und J_{cis} ca. 2 cps²⁸⁾. Der bedeutende Unterschied der bei den Acetylisosikkimotoxinen beobachteten Kupplungskonstanten und ihre Übereinstimmung mit den Erfahrungswerten ermöglichen es, der Verbindung XLIII die *cis*- und der Verbindung XLIV die *trans*-Anordnung der H-Atome an C-3 und C-4 zuzuschreiben, womit die Konfiguration an C-4 festgelegt ist. Unter der Voraussetzung, dass die Überführung der Dihydroxysäure XXXII in das acetylierte Hydroxylacton XLIV ohne Änderung der sterischen Verhältnisse an den asymmetrischen C-Atomen verläuft, folgt für XXXII die angegebene Konfiguration der Isosikkimotoxinsäure.

GENSLER & JOHNSON²⁹⁾ haben für die zu XXXII analoge 6,7-Methylenedioxydihydroxysäure der Pikropodophyllin-Synthese die Struktur der DL-*epi*-Isopodophyllinsäure wahrscheinlich gemacht. Auf Grund der gleichen Darstellungsweise ist anzunehmen, dass die Stereochemie bei beiden Säuren gleich ist. Die *cis*-(3,4)-Anordnung, bzw. die Konfiguration an C-4 der Methylenedioxydihydroxysäure, steht im Widerspruch zu der für XXXII durch NMR.-Untersuchung ermittelten Geometrie. Nach GENSLER beruht die Konfiguration auf dem Verhalten des DL-Isopodophyllotoxons bei der Reduktion mit Zinkborhydrid zum Hydroxylacton, wobei in Analogie zur entsprechenden Reduktion des Podophyllotoxons und Pikropodophyllons die *trans*-(3,4)-Verbindung gebildet werden sollte (OH am C-4 äquatorial)²⁶⁾. Das bei der Reduktion von DL-Isopodophyllotoxon isolierte Hydroxylacton war nicht identisch, sondern epimer zum Lactonisierungsprodukt der Methylenedioxydihydroxysäure, woraus die *cis*-(3,4)-Anordnung der H-Atome abgeleitet wurde.

Wir haben deshalb zum Vergleich die noch unbekanntenen Acetylderivate³⁰⁾ der beiden an C-4 epimeren DL-Isopodophyllotoxine dargestellt und ihre NMR.-Spektren aufgenommen (Tabelle 2). Das Dublett des C-4 Protons der höher schmelzenden Verbindung (Nr. 3; nach GENSLER das Derivat des DL-*epi*-Isopodophyllotoxins mit *cis*-(3,4)-Anordnung) erscheint bei 6,42 ppm ($J = 9,5$ cps) und dasjenige des tiefer

²⁸⁾ H. CONROY, *Advances org. Chemistry* Vol. II, 311 (1960).

²⁹⁾ Privatmitt. an HARTWELL & SCHRECKER, *loc. cit.*⁶⁾, S. 119, 121.

³⁰⁾ O-Acetyl-DL-isopodophyllotoxin: Smp. 273–274° (CHCl₃-Alkohol); UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/ \log \epsilon = 290/3,59$; IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1780$ (Lacton), 1738 (Acetoxy) (in CH₂Cl₂). O-Acetyl-DL-*epi*-isopodophyllotoxin: Smp. 228–229° (Alkohol); UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/ \log \epsilon = 288/3,63$; IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1780$ (Lacton), 1736 (Acetoxy) (in CH₂Cl₂).

schmelzenden Isomeren (Nr. 4; nach GENSLER das Derivat des DL-Isopodophyllotoxins mit *trans*-(3,4)-Anordnung) bei 6,26 ppm ($J = 3,0$ cps). Die beobachteten Kupplungskonstanten widersprechen ganz offensichtlich der von GENSLER vorgeschlagenen Zuordnung, so dass der Methylenedioxy-dihydroxysäure viel wahrscheinlicher die Struktur der DL-Isopodophyllinsäure zukommen dürfte.

Diese Befunde werden zusätzlich durch die NMR.-Spektren der bekannten Acetylderivate von Podophyllotoxin und *epi*-Podophyllotoxin (Tabelle 2) gestützt. Die beiden Verbindungen weisen ebenfalls starre Sesselkonformation²⁷⁾ auf, die Winkelverhältnisse zwischen den Substituenten an C-3 und C-4 sind gleich wie bei den Iso-Formen. Das Derivat mit der *epi*-Konfiguration zeigt ein dem C-4-Proton zuschreibbares Dublett bei 6,17 ppm ($J = 3,0$ cps), während beim Acetylpodophyllotoxin mit *trans*-(3,4)-Substitution das entsprechende Dublett in deuteriertem Chloroform und Pyridin zum Teil durch das Signal der Methylenedioxy-Protonen verdeckt wird. Die Kupplungskonstante kann nicht genau ermittelt werden, sie ist aber grösser als 7 cps.

Wenn die aus der Interpretation der NMR.-Spektren für die Stereochemie der Hydroxylactone gezogenen Folgerungen richtig sind, ergibt sich daraus für die Überführung der Ketolactone in die Hydroxylactone, dass – im Gegensatz zum Pikropodophyllon und Podophyllotoxin – beim Isopodophyllotoxin und Isosikkimotoxin die bei der Reduktion gebildete, sekundäre Hydroxylgruppe abnormale, (pseudo)axiale Lage (*epi*-Konfiguration) einnehmen muss, d. h. der Verlauf der Reduktion deutet auf eine sterische Hinderung der Ketonfunktion hin. Bei allen untersuchten Ketolactonen scheint demnach das Reduktionsmittel (Hydrid-Ion) die polarisierte Carbonylgruppe von der Gegenseite des raumerfüllenden Trimethoxyphenylrestes her anzugreifen.

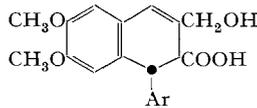
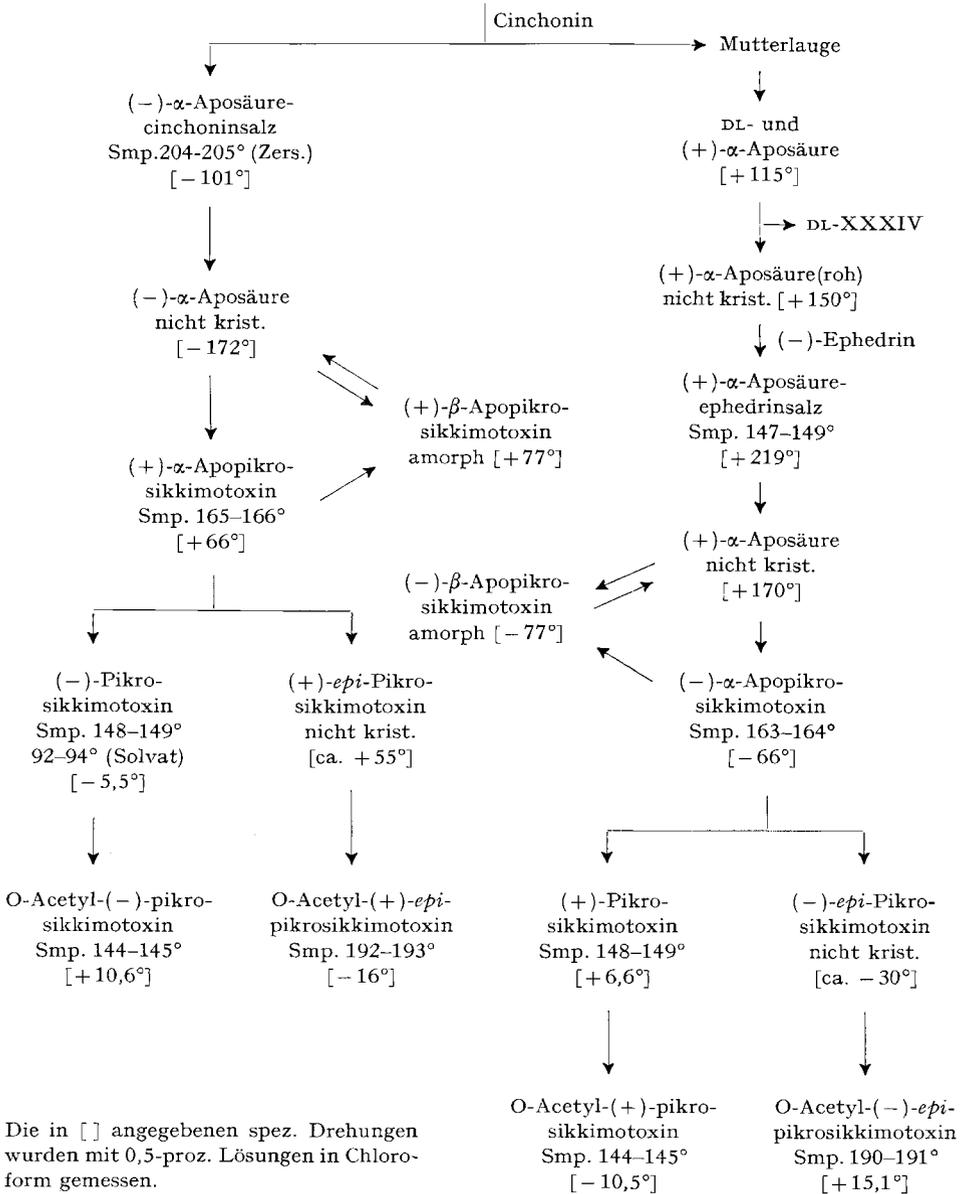
Schliesslich ist noch die Umsetzung der Dihydroxysäure XXXII mit Diazomethan zu erwähnen, die ein Gemisch von DL-Isosikkimotoxinsäure-methylester (XL) (65%) und DL-Isosikkimotoxin (XLI) (4%) lieferte. Der Ester XL wurde durch das kristallisierte Diacetylderivat charakterisiert.

Die enantiomorphen Pikro- und *epi*-Pikro-sikkimotoxine

Um die synthetischen Hydroxylactone III und XXXVI mit natürlichem Pikrosikkimotoxin vergleichen zu können, bedurfte es noch der optischen Spaltung der synthetischen Racemate. Diese Spaltung in Antipoden liess sich auf der Stufe der α -Apopikrosikkimotoxinsäure (XXXIV) mit Hilfe von Cinchonin und Ephedrin verwirklichen (Schema 5). Die (+)- und (–)- α -Aposäuren wurden in die entsprechenden Hydroxylactone, wie bei den racemischen Verbindungen, über die optisch aktiven α -Apopikrosikkimotoxine durch Hydratisierung der α -ständigen Doppelbindung übergeführt. Die enantiomorphen Pikrosikkimotoxine kristallisierten aus Alkohol-Wasser mit einer Mol. Kristallwasser und aus Alkohol-Äther lösungsmittelfrei, während die epimeren *epi*-Pikrosikkimotoxine bis anhin nicht kristallisierten. Alle Hydroxylactone gaben bei der Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin kristallisierte Derivate.

Die konfigurative Zuordnung der an C-4 epimeren, optisch aktiven Hydroxylactone beruht auf dem Vergleich der spezifischen Drehungen mit denjenigen entsprechender Verbindungen bekannter Konfiguration aus der Pikropodophyllin-

Schema 5

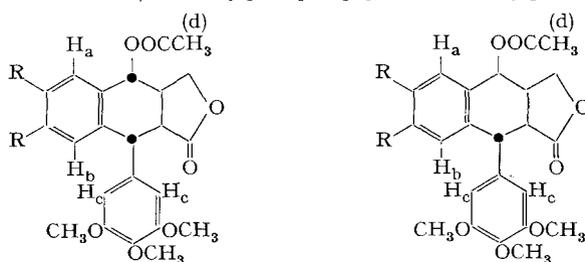
Optische Spaltung der DL- α -ApopikrosikkimotoxinsäureXXXIV. DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure

Reihe. Aus der Gegenüberstellung der unten aufgeführten spezifischen Drehwerte der Podophylline mit den im Schema 5 für die Sikkimtoxine angegebenen Daten geht hervor, dass das (-)-drehende synthetische Pikrosikkimotoxin konfiguratив dem natürlichen Pikropodophyllin entsprechen muss.

	$[\alpha]_D$ (CHCl ₃)		$[\alpha]_D$ (CHCl ₃)
Pikropodophyllin	- 2° ± 2°	O-Acetylpikropodophyllin	+ 19°
<i>epi</i> -Pikropodophyllin	+ 84°	O-Acetyl- <i>epi</i> -pikropodophyllin	+ 7°

Zum gleichen Ergebnis führte uns auch die Interpretation der NMR.-Spektren der Acetylderivate von (-)-Pikrosikkimotoxin, (+)-*epi*-Pikrosikkimotoxin, Pikropodophyllin und *epi*-Pikropodophyllin (Tabelle 3). Die angegebene Zuordnung der Acetylderivate der diastereomeren Pikrosikkimtoxine stützt sich dabei auf die parallel laufenden Verschiebungen der δ -Werte im Vergleich zu den Resonanzfrequenzen entsprechender Protonen der an C-4 epimeren Acetylpikropodophylline. Mit Ausnahme von Acetyl-*epi*-pikropodophyllin ist bei allen Verbindungen das Proton an C-4 durch ein deutliches Dublett charakterisiert. Das Dublett beim Acetyl-*epi*-pikropodophyllin wird durch das -OCH₂O-Singlett verdeckt. Die *cis*- und *trans*-Anordnung der H-Atome an C-3 und C-4 bleibt interessanterweise ohne merkbaren Einfluss auf die Kupplungskonstante ($J = 3,5-4,5$ cps) des H_{C-4}-Dubletts.

Tabelle 3. NMR.-Daten²¹⁾ der Acetylpikropodophylline und Acetylpikrosikkimtoxine



R = CH₃O- : O-Acetylpikrosikkimotoxin (Acetyl-PS) O-Acetyl-*epi*-pikrosikkimotoxin (Acetyl-EPS)
 R = -OCH₂O- : O-Acetylpikropodophyllin (Acetyl-PP) O-Acetyl-*epi*-pikropodophyllin (Acetyl-EPP)

Verbindung	δ -Werte (ppm) und Zuordnung der Protonensignale							
	H _a S (1H)	H _b S (1H)	H _c S (2H)	H _d S (3H)	H _{C-4}		HCH ₃ O 4 S (15H)	HOCH ₃ O S (2H)
					D (1H)	J		
Acetyl-PS	6,81	6,63	6,39	1,95	5,78	~3,5	3,79; 3,80 3,82; 3,89	-
Acetyl-EPS	6,89	6,56	6,45	2,13	6,07	~3,5	3,74; 3,82 3,86; 3,89	-
Acetyl-PP	6,76	6,57	6,41	1,99	5,73	~4,5	2 S (9H) 3,81; 3,83	5,95
Acetyl-EPP	6,86	6,53	6,45	2,13	6,01	~4,0	3,81; 3,84	5,95

S = Singlett D = Dublett J = Kupplungskonstante (cps)

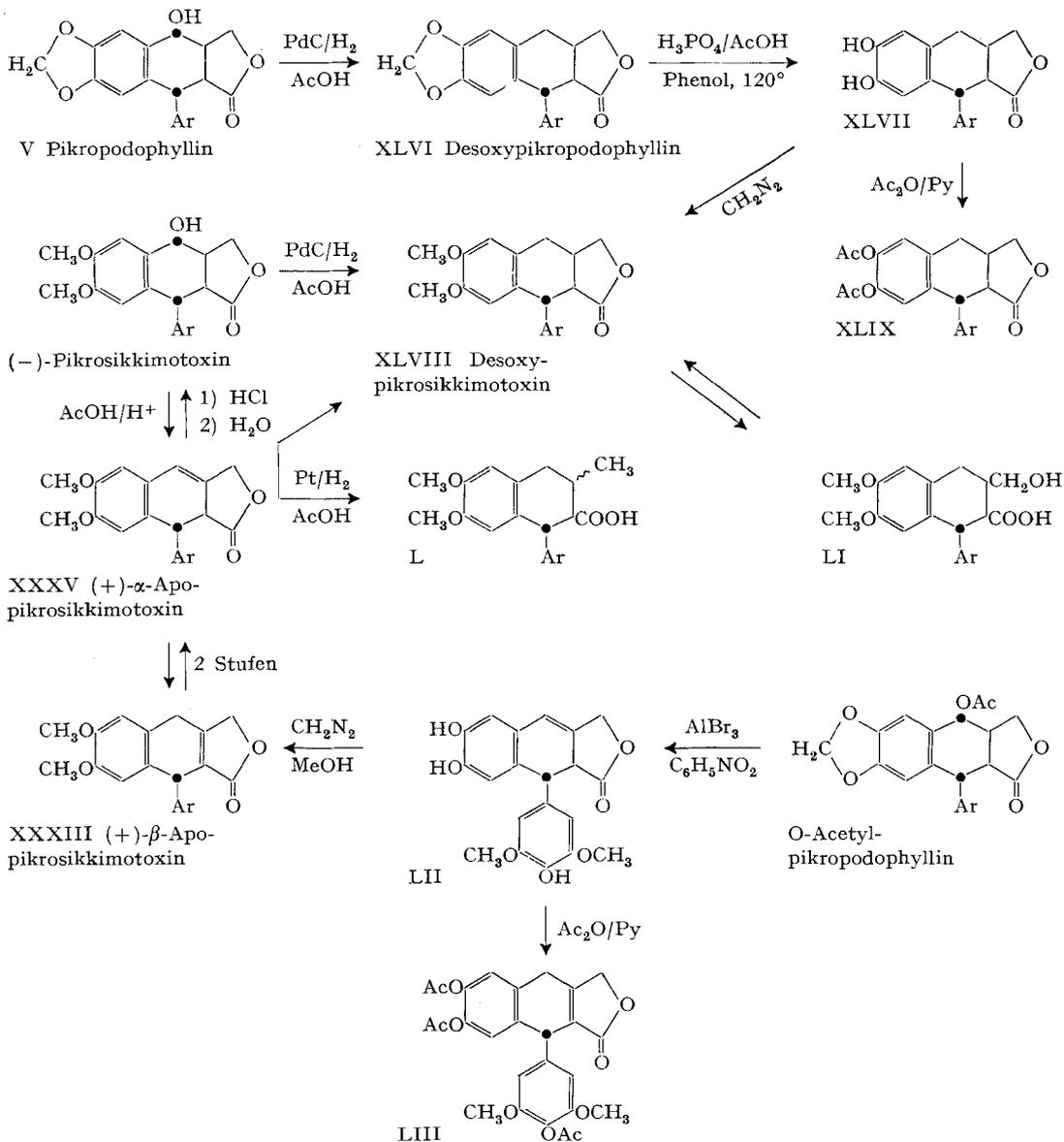
Durch eine Reihe von Umsetzungen konnte das synthetische (–)-Pikrosikkimotoxin mit Pikropodophyllin (IV) verknüpft werden (Schema 6). Die katalytische Hydrierung der beiden Hydroxylactone mit Palladiumkohle in Eisessig bei 50–60° lieferte die entsprechenden 4-Desoxyverbindungen XLVI und XLVIII. Durch Spaltung der 6,7-Methylenedioxy-äthergruppe im Desoxypikropodophyllin (XLVI) mit Phosphorsäure-Eisessig in Gegenwart von Phenol wurde eine einheitliche phenolische Dihydroxyverbindung XLVII gebildet (55% Ausbeute), die bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin ein kristallisiertes Diacetylderivat XLIX ergab, das noch drei Methoxygruppen enthält. Das NMR.-Spektrum von XLIX in CDCl_3 zeigt als charakteristische Signale Singlette für das Proton an C-5 (1 H, $\delta = 7,07$ ppm), das Proton an C-8 (1 H, $\delta = 6,79$ ppm) und die beiden gleichwertigen Protonen an C-2' und C-6' (2 H, $\delta = 6,43$ ppm). Die Methoxyprotonen erscheinen als 2 Singlette (3 H, $\delta = 3,84$ und 6 H, $\delta = 3,80$ ppm). Für die spezifische Spaltung des Methylenedioxyäthers spricht das Fehlen des entsprechenden Protonensignals bei $\delta \sim 6$ ppm. Die Protonen der phenolischen Acetoxygruppen bilden zwei Singlette ($\delta = 2,26$ und $2,22$ ppm). Die Methylierung von Demethylen-desoxypikropodophyllin (XLVII) mit Diazomethan in Gegenwart von Methanol lieferte eine Pentamethoxyverbindung, die mit Desoxypikrosikkimotoxin (XLVIII) in jeder Hinsicht identisch war. Damit ist die relative Konfiguration an C-1, C-2 und C-3 in (–)-Pikrosikkimotoxin festgelegt.

Da zudem die absolute Konfiguration des Podophyllotoxins durch Arbeiten von SCHRECKER & HARTWELL³¹⁾ ermittelt worden ist, ergibt sich aus der angeführten stereochemischen Verknüpfung von synthetischem (–)-Pikrosikkimotoxin mit Pikropodophyllin auch die absolute Konfiguration der Sikkimotoxine.

Eine weitere Verknüpfung der Pikropodophyllin- mit der Pikrosikkimotoxin-Reihe gelang durch die Überführung von O-Acetylpikropodophyllin in (+)- α -Apo-pikrosikkimotoxin XXXV, ein Zwischenprodukt der Synthese. Der entscheidende Schritt bei dieser Reaktionsfolge war die bei Raumtemperatur mit Aluminiumbromid in Nitrobenzol durchführbare Spaltung des Methylenedioxyäthers im Acetylpikropodophyllin. Die Spaltmethode mit Phosphorsäure-Eisessig-Phenol erwies sich in diesem Fall als unbrauchbar. Das kristallisierte, optisch aktive Spaltprodukt LII, dem auf Grund des UV.-Spektrums die Struktur eines α -Apolactons zukommen

³¹⁾ A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 79, 3827 (1957). Podophyllotoxin weist an C-2 die gleiche absolute Konfiguration auf wie L-Dopa = (–)- β -(3,4-Dihydroxyphenyl)-alanin, wobei die Lactoncarbonylgruppe und das H-Atom des Lignans der Carboxylgruppe und dem H-Atom der Aminosäure, und die C-1-Gruppe dem β -ständigen C-Atom im Dopa entspricht. Gemäss der Konvention von KLYNE und McCASLAND und der von uns gewählten Numerierung des Aryltetralin-Systems weisen die asymmetrischen Zentren im Podophyllotoxin die Konfiguration 1L, 2L, 3D, 4L auf. Für die an C-2 epimeren Pikro-Formen, Pikropodophyllin und (–)-Pikrosikkimotoxin, lautet die Bezeichnung 1L, 2D, 3D, 4L. Da die meisten chemischen Reaktionen die Konfiguration an C-1 des Podophyllotoxins unverändert lassen, können die Verbindungen in bezug auf dieses Asymmetrie-Zentrum in eine D- und eine L-Reihe eingeordnet werden. Demnach gehören Podophyllotoxin, Pikropodophyllin, die entsprechenden *epi*-, Apo- und Desoxy-Verbindungen, natürliches Sikkimotoxin, (–)-Pikrosikkimotoxin, (+)-*epi*-Pikrosikkimotoxin und die entsprechenden optisch aktiven Zwischenprodukte der Synthese zur L-Reihe, während die optischen Antipoden (+)-Pikrosikkimotoxin und (–)-*epi*-Pikrosikkimotoxin der D-Reihe zuzuordnen sind (vgl. Schema 5). Die Formelbilder stellen die absolute Konfiguration der Verbindungen aus der L-Reihe dar.

Schema 6



muss, weist drei phenolische Hydroxylgruppen auf, die durch Acetylierung nachgewiesen wurden. Die Bildung von LII aus O-Acetyl-pikropodophyllin verläuft demnach unter Eliminierung von Essigsäure. Die α -ständige Doppelbindung ist sehr labil und wanderte bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin und bei der Methylierung mit Diazomethan in die α, β -Stellung zur Carboxylgruppe. Die dabei gebildeten β -Apolactone LIII und XXXIII zeigen im UV. und IR. die erwartete Ab-

sorption. Das NMR.-Spektrum der Acetylverbindung LIII erlaubt die Ermittlung der Äthergruppen, die gespalten worden waren. Das für Methylendioxy-Protonen charakteristische Signal bei ca. 6 ppm fehlt, womit zwei Spaltstellen festgelegt sind. Da ferner die Protonen der beiden Methoxyle als scharfes Singlett erscheinen, nehmen die in der Molekel noch vorhandenen Äthergruppen gleichwertige Lage ein, d. h. für die dritte Acetoxygruppe bleibt nur noch Stellung 4' übrig.

Das aus dem phenolischen Spaltprodukt LII erhaltene Pentamethoxy- β -apolacton erwies sich als identisch mit dem totalsynthetisch dargestellten (+)- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII). Da sich beide Verbindungen nur amorph erhalten liessen, wurde das Methylierungsprodukt von LII zur (-)- α -Aposäure verseift und diese ebenfalls nicht kristallisierte Verbindung mit Dicyclohexyl-carbodiimid zum (+)- α -Apopikrosikkimotoxin XXXV lactonisiert und mit authentischem Material identifiziert.

Eine weitere Darstellungsweise des (+)- α -Apolactons XXXV bestand in der Dehydratisierung von (-)-Pikrosikkimotoxin durch Behandlung mit konz. Salzsäure in Eisessig bei Raumtemperatur.

Das partial- und das totalsynthetische α -Apolacton XXXV zeigen im Vergleich zum entsprechenden α -Apopikropodophyllin³²⁾ eine anormale, positive spezifische Drehung.

Die α -ständige Doppelbindung von XXXV liess sich leicht katalytisch hydrieren. Das mit Platin in Eisessig erhaltene Reduktionsprodukt bestand aus einem Gemisch von Desoxypikrosikkimotoxin (XLVIII) und einer Säure der wahrscheinlichen Struktur L. Das auf diese Weise erhaltene XLVIII war auf Grund von Smp., spezifischer Drehung und IR.-Spektrum nicht ganz einheitlich. Das rohe Hydrierungsprodukt liess sich aber reinigen durch Verseifung zur kristallisierten Desoxypikrosikkimotoxinsäure (LI) und nachfolgende Lactonisierung der Säure durch Erhitzen über den Smp. Es ist anzunehmen, dass bei der Hydrierung des α -Apolactons XXXV auch das an C-3 epimere Lacton von XLVIII, das Desoxy-isosikkimotoxin mit *trans*-verknüpftem Lactonring, gebildet werden kann³³⁾. Die Versuche zur Isolierung dieser noch unbekanntes Verbindung blieben erfolglos.

Den Herren Dres. J. RENZ und J. RUTSCHMANN, welche die vorliegende Arbeit angeregt haben, danke ich für wertvolle Ratschläge und Diskussionen.

Experimenteller Teil³⁴⁾

DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII)

1. **3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzophenon (VII).** – 1.1. *Trimethylgallussäure*³⁵⁾. In die Lösung von 400 g Ätznatron in 2,5 l Wasser werden unter Rühren und Kühlen mit Eis in Stick-

³²⁾ $[\alpha]_D = -18^\circ$ (Chloroform); cf. SCHRECKER & HARTWELL²²⁾ 27).

³³⁾ Vgl. die Hydrierung der Apopikropodophylline: A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 75, 5916 (1953).

³⁴⁾ Die Smp. sind im offenen Röhrchen auf dem Apparat nach TOTTOLI bestimmt und nicht korrigiert. Die Elementaranalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. SCHÖNIGER) und die Aufnahme der UV.- und IR.-Spektren unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Dres. H. G. LEEMANN und M. KOHLER). – Für die Analyse, die Bestimmung der optischen Drehung und die Aufnahme der Spektren wurden alle Verbindungen bei 100° im Hochvakuum getrocknet. – Den Herren K. BÜHLER, R. BUR, H. LEDIG und C. WEBER danken wir für ihre ausgezeichnete experimentelle Mitarbeit.

³⁵⁾ Org. Synth. Coll. Vol. I, 537 (1956); modifizierte Vorschrift.

stoffatmosphäre 250 g Gallussäure · 1 aq (1,33 Mol) eingetragen. Nachdem die Gallussäure in Lösung gegangen ist, tropft man 670 ml Dimethylsulfat so zu, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 5° steigt. Über Nacht wird das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt, hierauf zum Sieden erhitzt, nach 2 Std. mit einer Lösung von 100 g Ätznatron in 150 ml Wasser versetzt und nochmals 2 Std. gekocht. Nach der Zugabe von 10 g Aktivkohle wird die Lösung heiss filtriert und unter Rühren das noch heisse Filtrat mit 500 ml halbkonz. Salzsäure kongosauer gestellt. Nach dem Abkühlen wird die auskristallisierte Säure abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 80° getrocknet. Smp. 164–166°. Ausbeute: 240–250 g. Die rohe Säure wird zur Reinigung destilliert: Sdp. 215–220°/12 Torr, Smp. 166–168°; 240 g bzw. 85% (Mittel aus 10 Ansätzen).

1.2. *Trimethylgallussäurechlorid (VI)*³⁶⁾. 240 g Trimethylgallussäure werden mit 250 ml Thionylchlorid zum Sieden erwärmt. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, kocht man noch 1 Std. unter Rückfluss. Hierauf werden die flüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum verjagt und das Säurechlorid im CLAISEN-Kolben destilliert: Sdp. 168–170°/12 Torr. Das Destillat kristallisiert beim Abkühlen: Smp. 75–76°. Ausbeute: 230 g bzw. 88% (Mittel aus 4 Ansätzen).

1.3. *FRIEDEL-CRAFTS-Kondensation von Veratrol (V) mit Trimethylgallussäurechlorid*. – 1.3.1. *Mit Zinntetrachlorid in Tetrachloräthan*. Zur eisgekühlten Lösung von 138 g Veratrol (1 Mol) in 1 l Tetrachloräthan fügt man 120 ml Zinntetrachlorid (1 Mol), tropft hierauf eine Lösung von 230 g Trimethylgallussäurechlorid (1 Mol) in 400 ml Tetrachloräthan zu und hält das Gemisch unter Rühren 6 Std. bei Raumtemperatur. Der Komplex wird unter Kühlen mit Eis mit 250 ml halbkonz. Salzsäure zersetzt, das Tetrachloräthan durch Wasserdampfdestillation angetrieben und der Sumpf mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird mit verd. Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Pentamethoxybenzophenon VII kristallisiert aus Aceton-Methanol: Smp. 122–123°; 290 g bzw. 87% (Mittel aus 4 Ansätzen). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 312/4,15$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}(\text{CO}) = 1650 (\text{CH}_2\text{Cl}_2)$, 1638 (Nujol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6$	Ber. C 65,1	H 6,1	O 28,9	OCH_3 46,7%
(332,34)	Gef. „ 65,3	„ 6,0	„ 29,3	„ 45,9%

1.3.2. *Mit Aluminiumchlorid in Tetrachloräthan*. Die mit 1 Mol Aluminiumchlorid wie oben durchgeführte Kondensation von 1 Mol Veratrol mit 1 Mol Trimethylgallussäurechlorid liefert das gleiche Pentamethoxybenzophenon. Ausbeute: 258 g bzw. 78%.

2. **(3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzhydryliden)-bernsteinsäuren VIII und IX**. – 2.1. *STOBBE-Kondensation und Verseifung des Gemisches der Halbester*. 60 g Kalium (1,5 g-Atom) werden unter Rühren in Stickstoffatmosphäre in 650 ml *t*-Butanol durch Kochen unter Rückfluss gelöst (Ölbad 120°, Dauer ca. 3 Std.). Hierauf fügt man eine Lösung von 332 g 3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzophenon (1 Mol) und 260 g Bernsteinsäure-diäthylester (1,5 Mol) in 800 ml *t*-Butanol zu und kocht 2 Std. unter Rühren und Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird unter Kühlen mit Eis und Rühren mit 500 ml 2N Salzsäure neutralisiert, die Hauptmenge des *t*-Butanols im Vakuum abgedampft, die resultierende wässrige Phase mit halbkonz. Salzsäure kongosauer gestellt und viermal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird erschöpfend mit 2N Natronlauge (viermal 500 ml) ausgeschüttelt, der alkalische Auszug über Nacht unter Rückfluss gekocht und hierauf die abgekühlte wässrige Lösung in Gegenwart von 3 l Chloroform und 1 kg Eis durch Zutropfen von 500 ml konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Nach dem Durchschütteln trennt man die organische Phase ab, wäscht sie zweimal mit 600 ml Wasser und dampft nach dem Trocknen mit Natriumsulfat das Chloroform im Vakuum ab. Durch Kristallisation aus Essigester wird ein Gemisch der STOBBE-Säuren VIII und IX erhalten: 330 g, Smp. 176–180°, und aus der Mutterlauge noch 32 g, Smp. 177–180°, und 13 g, Smp. 174–176°. Die Ausbeute beträgt insgesamt 375 g bzw. 86% (Mittel aus 3 Ansätzen).

2.2. *Auftrennung des Gemisches der STOBBE-Säuren*. Das rohe Gemisch der STOBBE-Säuren aus einem Mol-Ansatz kann durch mühsame fraktionierte Kristallisation aus Aceton-Methanol teilweise in die reinen Komponenten zerlegt werden. Zuerst kristallisiert die STOBBE-Säure IX, die durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol-Aceton gereinigt wird. Smp. 193–194° (gelbe

³⁶⁾ J. Koo, J. Amer. chem. Soc. 75, 721 (1953).

Schmelze), 92 g bzw. 21%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max m\mu}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 286/4,10$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (COOH) = 1712, 1684 (Nujol), 1710, 1680 (KBr).

$C_{22}H_{24}O_9$	Ber. C 61,1	H 5,6	O 33,3	OCH_3 35,8%
(432,42)	Gef. „ 61,0	„ 5,5	„ 33,3	„ 36,3%

Aus der Mutterlauge wird durch Kristallisation aus Methanol die isomere STOBBE-Säure VIII erhalten. Zur Reinigung wird sie aus Essigester, Alkohol und Aceton umkristallisiert: Smp. 196–198° (gelbe Schmelze); 20 g bzw. 9,2%. Die Mischprobe mit der isomeren Säure IX gibt eine starke Smp.-Depression. UV.-Spektrum: wie das von IX. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (COOH) = 1712, 1682 (Nujol).

$C_{22}H_{24}O_9$	Ber. C 61,1	H 5,6	O 33,3	OCH_3 35,8%
(432,42)	Gef. „ 61,1	„ 5,7	„ 32,9	„ 36,0%

Durch Kristallisation der vereinigten Mutterlaugen aus Essigester werden noch 250 g (58%) Gemisch der STOBBE-Säuren vom Smp. 176–178° erhalten.

3. (3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzhydryl)-bernsteinsäuren X und XI. – 3.1. *Katalytische Hydrierung des Gemisches der STOBBE-Säuren VIII und IX.* Eine Lösung von 150 g (3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzhydryliden)-bernsteinsäure-Gemisch in 1,5 l Feinsprit wird nach der Zugabe von 7,5 g 10-proz. Palladiumkohle in einer 3-l-Hydrierente bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach der Aufnahme von 8,7 l Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das rohe, als pulverisierbares farbloses Glas anfallende Gemisch der Benzhydrylbernsteinsäuren kann direkt zur Cyclisierung verwendet werden. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max m\mu}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 278,5/3,62$.

$C_{22}H_{26}O_9$ (434,45)	Ber. C 60,8	H 6,0	O 33,2%	Gef. C 60,5	H 6,3	O 32,8%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

Das Gemisch der Dihydrosäuren lässt sich kristallisieren, indem man das Rohprodukt in wenig Methanol löst und die Lösung mit 1 l Äther verdünnt: 90 g mit Smp. 165–167° und 47 g mit Smp. 155–158°, insgesamt 137 g bzw. 90%.

Durch mühsame fraktionierte Kristallisation gelingt es, aus dem Gemisch die beiden isomeren Säuren in reiner Form zu isolieren.

Säure X: kristallisiert aus Aceton-Äther, Smp. 179–180° (farblose Schmelze). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max m\mu}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 278/3,63$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (COOH) = 1728, 1702 (Nujol), 1715 (CH_2Cl_2). Die Säure ist identisch mit dem Hydrierungsprodukt aus der STOBBE-Säure VIII.

$C_{22}H_{26}O_9$	Ber. C 60,8	H 6,0	O 33,1	OCH_3 35,7%
(434,45)	Gef. „ 60,6	„ 6,2	„ 32,9	„ 35,8%

Säure XI: kristallisiert aus Methanol-Äther, Smp. 168–169° (farblose Schmelze). UV.-Spektrum: wie bei X. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (COOH) = 1732, 1698 (Nujol), 1715 (CH_2Cl_2). Misch-Smp. mit der isomeren Säure X deutlich erniedrigt. Die Säure ist identisch mit dem Hydrierungsprodukt der STOBBE-Säure IX.

$C_{22}H_{26}O_9$	Ber. C 60,8	H 6,0	O 33,1	OCH_3 35,7%
(434,45)	Gef. „ 61,0	„ 6,1	„ 32,8	„ 36,4%

3.2. *Katalytische Hydrierung von STOBBE-Säure VIII.* 10 g (3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzhydryliden)-bernsteinsäure werden in 120 ml Feinsprit mit 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme von 550 ml Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft und die *hydrierte Säure X* aus Äther kristallisiert: Smp. 179–181°; 9,5 g bzw. 95%.

3.3. *Katalytische Hydrierung von STOBBE-Säure IX.* 90 g (3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzhydryliden)-bernsteinsäure in 1 l Feinsprit werden mit 5 g 10-proz. Palladiumkohle bei Normalbedingungen hydriert. Nach der Aufnahme von 5,1 l Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und die *Dihydrosäure XI* aus Äther kristallisiert: Smp. 167–168°; nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Äther, Smp. 168–169°; 86 g bzw. 94%.

4. 1,2-trans-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XIV). – 4.1. *Cyclisierung des Gemisches der (3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzhydryl)-bernsteinsäuren X und XI.*

4.1.1. *Anhydrid.* 100 g rohes oder kristallisiertes Gemisch der Benzhydrylbernsteinsäuren werden in 200 ml frisch destilliertem Acetylchlorid unter Rühren 2 Std. zum Sieden erhitzt. Hierauf

wird die klare Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Benzollösung mit kalter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Eiswasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Eine Probe des rohen Anhydrids wird zur Analyse im Kugelrohr destilliert: Sdp. 220–230°/0,005 Torr. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Anhydrid) = 1860, 1780 (CH_2Cl_2).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (416,43) Ber. C 63,5 H 5,8 O 30,7% Gef. C 63,6 H 6,0 O 29,4%

4.1.2. FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit Zinntetrachlorid in Nitrobenzol. Zur Lösung des rohen Anhydrids (ca. 0,23 Mol) in 300 ml Nitrobenzol wird unter Kühlen mit Eis und Rühren eine Lösung von 60 ml Zinntetrachlorid (0,5 Mol) in 100 ml Nitrobenzol getropft, das Gemisch unter Auftauenlassen der Kühlung über Nacht gerührt, hierauf 400 ml verd. Salzsäure zugegeben und mit 500 ml Äther extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit verd. Salzsäure und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, dann erschöpfend mit verd. Natronlauge extrahiert, der alkalische Auszug kongosauer gestellt, die sauren Anteile in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch fraktionierte Kristallisation wird das rohe Cyclisierungs-gemisch in die Komponenten zerlegt. Aus Methanol kristallisiert zuerst die schwerlösliche 1,2-trans-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(2) (XIV), Smp. 239–241°; nach dem Umkristallisieren aus Alkohol, Smp. 242–243°; 40 g bzw. 42%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 210/4,66; 235/4,47; 277/4,08$ und $315/3,88$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (CO, COOH) = 1732 (Nujol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8$ Ber. C 63,5 H 5,8 O 30,7 OCH_3 37,3%
(416,43) Gef. „ 63,6 „ 5,7 „ 30,7 „ 37,2%

Semicarbazon: Das aus der Ketocarbonsäure XIV mit Semicarbazid-hydrochlorid und Natriumacetat erhaltene Semicarbazon kristallisiert aus Alkohol; Smp. 256–258° (Zers.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{N}_3$ Ber. C 58,3 H 5,7 O 27,0 N 8,9%
(473,47) Gef. „ 58,2 „ 5,7 „ 27,1 „ 9,2%

Nebenprodukte der Cyclisierung: Tetraloncarbonsäuren XV und XVI. Die im Vakuum eingedampfte Mutterlauge der Ketocarbonsäure XIV wird in Essigester aufgenommen, wobei die isomere, tiefer schmelzende 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5,6,7-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(2) (XV) kristallisiert: Smp. 170–172°. Die durch Umkristallisieren aus Essigester gereinigte Ketocarbonsäure schmilzt bei 173–174°. Ausbeute: 28 g bzw. 29%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Methanol}}/\log \epsilon = 232,5/4,48$ und $279/4,26$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1680$ (C=O), 1740 (COOH) (in Nujol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8$ Ber. C 63,5 H 5,8 O 30,7 OCH_3 37,3%
(416,43) Gef. „ 63,3 „ 5,7 „ 30,7 „ 37,3%

Methylester von XV: Die Suspension von 10 g Ketocarbonsäure XV in 150 ml Methanol und 10 ml konz. Schwefelsäure wird 6 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen der heissen Lösung kristallisiert der Methylester. Nach einigem Stehen wird das Produkt abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 80° getrocknet. Smp. 158–159°; 9,3 g bzw. 90%. UV.-Spektrum: wie das von XV. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1740$ (COOR), 1684 (C=O) (CH_2Cl_2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$ Ber. C 64,2 H 6,1 O 29,7 OCH_3 43,3%
(430,45) Gef. „ 64,2 „ 6,0 „ 29,8 „ 43,7%

Verseifung des Methylesters von XV: Die Suspension von 1 g Methylester in 20 ml 1N Natronlauge wird unter Rühren 3 Std. rückfließend gekocht, hierauf die Lösung abgekühlt, mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt, die Säure mit Essigester extrahiert, der organische Auszug gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die aus Essigester kristallisierende Säure (Smp. 171–172°; 870 mg) ist nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5,6,7-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(2) (XV).

Äthylester von XV: Der auf übliche Weise durch Veresterung der Ketocarbonsäure XV mit Alkohol und konz. Schwefelsäure erhaltene Äthylester kristallisiert aus Alkohol: Smp. 137–138°. Ausbeute: 90%. UV.-Spektrum: wie das von XV. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1728$ (COOR), 1678 (C=O) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$ Ber. C 64,8 H 6,4 O 28,8 OCH_3 41,9%
(444,46) Gef. „ 65,0 „ 6,1 „ 28,7 „ 40,4%

Aus der Mutterlauge der Ketocarbonsäure XV kann in geringer Menge als drittes Cyclisierungsprodukt die 1,2-cis-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-

naphthoesäure-(2) (XVI) isoliert werden. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol, Alkohol und Essigester, Smp. 204–205°. UV.-Spektrum: wie das von XIV. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (CO, COOH) = 1715, 1670 (CHCl₃), 1738, 1648 (Nujol).

C ₂₂ H ₂₄ O ₈	Ber. C 63,5	H 5,8	O 30,7	OCH ₃ 37,3%
(416,43)	Gef. „ 64,0	„ 5,7	„ 31,0	„ 37,0%

Methylester von XVI: Der aus der Ketocarbonsäure XVI mit Diazomethan erhaltene Methylester kristallisiert aus Methanol: Smp. 149–150°. UV.-Spektrum: wie das von XVI. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ = 1738 (COOR), 1670 (C=O) (in CH₂Cl₂).

C ₂₃ H ₂₆ O ₈	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH ₃ 43,3%
(430,45)	Gef. „ 64,3	„ 6,0	„ 29,5	„ 42,9%

Verseifung des Methylesters von XVI: Die Suspension von 100 mg Methylester in 5 ml 2N Natronlauge wird 3 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht, die Lösung hierauf mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt, die Säure mit Essigester extrahiert, der organische Auszug mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die aus Alkohol kristallisierende Säure (Smp. 242–243°; 80 mg) ist nach Smp. und Mischprobe identisch mit 1,2-trans-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(2) (XIV). Die Säure liefert bei der Veresterung mit Diazomethan den aus Methanol kristallisierenden Ester: Smp. 172–173°; nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit dem Methylester von XIV.

Äthylester von XVI: Die Veresterung der Ketocarbonsäure mit Alkohol und konz. Schwefelsäure liefert den aus Alkohol kristallisierenden Äthylester: Smp. 173–174°. UV.-Spektrum: wie bei XVI. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ = 1732 (COOR), 1672 (C=O) (in CH₂Cl₂).

C ₂₄ H ₂₈ O ₈	Ber. C 64,8	H 6,4	O 28,8	OCH ₃ 41,9%
(444,46)	Gef. „ 64,5	„ 6,2	„ 28,5	„ 41,6%

4.1.3. FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol. Die, wie unter 4.1.2. angegeben, mit 2 Moläquivalenten Aluminiumchlorid während 6 Std. bei 10–15° durchgeführte Cyclisierung des Anhydrids der Pentamethoxybenzhydrylbernsteinsäuren X und XI liefert nach dem Aufarbeiten ein Gemisch der Ketocarbonsäuren, woraus durch fraktionierte Kristallisation 35–45% 1,2-trans-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(2) (XIV) und 15–20% 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5,6,7-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(2) (XV) isoliert werden konnten.

Aus der Mutterlauge der beiden Ketocarbonsäuren XIV und XV lässt sich in geringer Menge als dritte, isomere Ketocarbonsäure die 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-indan-3-on-2-essigsäure (XIX) gewinnen, Smp. 182–183° aus Essigester. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 230/4,42; 267/3,98$ und $310/3,84$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (CO, COOH) = 1694 (Nujol); 1702 (CH₂Cl₂).

C ₂₂ H ₂₄ O ₈	Ber. C 63,5	H 5,8	O 30,7	OCH ₃ 37,3%
(416,43)	Gef. „ 63,2	„ 5,5	„ 30,9	„ 37,1%

Methylester von XIX: Der aus der Ketocarbonsäure XIX mit Diazomethan erhaltene Methylester kristallisiert aus Methanol; Smp. 134–136°. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 232/4,54; 269/4,12$ und $312,5/4,00$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ = 1732 (COOR), 1700 (C=O) (in CH₂Cl₂).

C ₂₃ H ₂₆ O ₈	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH ₃ 43,3%
(430,45)	Gef. „ 64,2	„ 6,0	„ 29,9	„ 43,1%

Verseifung des Methylesters von XIX: Die nach der Verseifung des Esters isolierte Säure (Smp. 182–183°) ist nach Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum identisch mit 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-indan-3-on-2-essigsäure (XIX).

4.2. Cyclisierung von (3,4,3',4',5'-Pentamethoxybenzhydryl)-bernsteinsäure X. Die, wie unter 4.1.1. und 4.1.2. angegeben, mit 50 g reiner Säure X durchgeführte Cyclisierung liefert die gewünschte Ketocarbonsäure XIV als Hauptprodukt. Smp. 241–242° aus Methanol. Ausbeute: 42,4 g bzw. 88%.

4.3. Cyclisierung des Anhydrids der Pentamethoxybenzhydrylbernsteinsäure XI. – 4.3.1. Mit Zinntetrachlorid in Nitrobenzol. Die Lösung des Anhydrids (aus 10 g Säure) in 50 ml Nitrobenzol versetzt man unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 7 ml Zinntetra-

chlorid (2,5 Moläquiv.) in 50 ml Nitrobenzol, hält das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur und schüttelt nach dem Verdünnen mit 100 ml Äther die organische Phase zweimal mit 100 ml verd. Salzsäure und dreimal mit 100 ml 2N Natronlauge aus. Der alkalische Auszug wird mit halbkonz. Salzsäure sauer gestellt, die Säure in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die rohe Säure (9 g) wird durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt. Aus Essigester kristallisiert zuerst die 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5,6,7-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XV), Smp. 167–169°; nach wiederholtem Umkristallisieren aus Essigester, Smp. 173–174°. Ausbeute 6,7 g bzw. 70%. Aus der Mutterlauge wird durch Kristallisation aus Alkohol die 1,2-cis-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XVI) erhalten, Smp. 200–202°; nach dem Umkristallisieren aus Alkohol, Smp. 204–205°. Ausbeute 0,57 g bzw. 6%.

4.3.2. mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol. Die wie oben angegeben mit 23 Millimol Anhydrid und 7 g Aluminiumchlorid in 100 ml Nitrobenzol durchgeführte FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung liefert nach der Aufarbeitung 8,9 g saure Cyclisierungsprodukte. Durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester wird zuerst die Tetraloncarbonsäure XV erhalten: 6,2 g bzw. 65%. Durch wiederholtes Umkristallisieren der Mutterlaugenprodukte aus Essigester lassen sich 0,82 g (8,5%) reine 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-indan-3-on-2-essigsäure (XIX) vom Smp. 182–183° gewinnen.

5. Ester der 1,2-trans-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XIV). – 5.1. Methylester. Die Suspension von 25 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) in 300 ml Methanol und 15 ml konz. Schwefelsäure wird unter Rühren über Nacht rückfließend gekocht. Beim Abkühlen der heissen Lösung kristallisiert der Methylester. Nach einigen Std. wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 80° im Vakuum getrocknet. Smp. 171–172°; Ausbeute 24 g bzw. 93%. UV.-Spektrum: wie das von XIV. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1734$ (COOR), 1678 (CO) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH_3 43,3%
(430,45)	Gef. „ 63,9	„ 6,0	„ 29,4	„ 43,5%

Verseifung des Methylesters von XIV: Die nach der Verseifung des Esters isolierte Säure (Smp. 242–243°) ist nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XIV).

5.2. Äthylester XXX. Die Suspension von 50 g Ketocarbonsäure XIV in 500 ml Alkohol und 30 ml konz. Schwefelsäure wird unter Rühren über Nacht rückfließend gekocht. Nach dem Abkühlen wird der auskristallisierte Äthylester abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und im Vakuum bei 80° getrocknet. Smp. 144–145°; 49 g bzw. 92%. UV.-Spektrum: wie das von XIV. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1734$ (COOR), 1680 (CO) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$	Ber. C 64,8	H 6,3	O 28,8	OCH_3 41,9%
(444,46)	Gef. „ 64,6	„ 6,1	„ 29,2	„ 41,4%

6. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-3-hydroxymethylen-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-äthylester (XXXI). – Unter Ausschluss von Feuchtigkeit und in inerte Stickstoffatmosphäre wird die Lösung von 20 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-äthylester (XXX) (45 mMol) und 20 g Ameisensäure-äthylester (0,25 Mol) in 300 ml Benzol nach dem Zufügen von 2 g Natrium (0,087 g-Atom) bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Natrium geht innert 10–15 Std. in Lösung. Hierauf wird die rote Reaktionslösung mit Eis abgekühlt und erschöpfend mit verd. Natronlauge und Eis ausgeschüttelt, die alkalischen Auszüge werden vereinigt und unter Köhlen mit halbkonz. Salzsäure kongosauer gestellt, die saure Lösung wird mit Benzol extrahiert, die Benzollösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Hydroxymethylen-ketocarbonsäureester kristallisiert aus Methanol: Smp. 160–161°; 15 g bzw. 70%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 241/4,37$; 290/4,01 und 340/4,11. IR.-Spektrum: Banden bei 1732 (s), 1645 (m), 1600 (s) cm^{-1} (CH_2Cl_2).

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber. C 63,5	H 6,0	O 30,5	OCH_3 39,4%
(472,47)	Gef. „ 63,3	„ 6,1	„ 30,0	„ 39,3%

Bei der Formylierung des *Methylesters* der Ketocarbonsäure XIV mit Ameisensäure-äthylester wird unter Umesterung ebenfalls der Äthylester der Hydroxymethylen-ketocarbonsäure in gleicher Ausbeute erhalten.

Für die nachfolgende Reduktion braucht der Hydroxymethylen-ketocarbonsäureester nicht durch Kristallisation gereinigt zu werden.

7. DL-Isosikkimotoxinsäure (XXXII). – Die Suspension von 20 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-3-hydroxymethylen-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-äthylester (XXXI) in 300 ml Methanol wird unter Kühlen mit Eis und Rühren portionenweise mit 20 g Natriumborhydrid versetzt. Nach der Zugabe des Reduktionsmittels wird das Gemisch 2 Std. bei 0–5° gehalten, dann unter Rühren 1 Std. auf 60° erwärmt, hierauf 300 ml Wasser zugefügt und die Lösung 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Verseifung dampft man die Hauptmenge des Methanols im Vakuum ab, fügt nochmals 300 ml Wasser hinzu und extrahiert die wässrige Phase mit Chloroform. Die wässrig-alkalische Lösung wird unter Rühren und Kühlen mit ca. 300 ml verd. Salzsäure kongosauer gestellt, die ausgefallene Säure abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus 90-proz. Alkohol umkristallisiert: Smp. 232–235° (Zers.); 13 g bzw. 68%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 278/3,57$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3400, 3270$ (OH); 1692 (COOH) (in Nujol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber. C 61,6	H 6,3	O 32,1	OCH_3 34,6%
(448,47)	Gef. ,, 61,8	,, 6,5	,, 32,3	,, 34,3%

Der beim Ausschütteln der alkalischen Reduktionslösung mit Chloroform erhaltene Neutralteil kristallisiert aus Methanol: Smp. 194–195°; 1,1 g. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}} / \log \epsilon = 280/3,55$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (OH) = 3380 (Nujol), keine Carbonylbande.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_8$	Ber. C 63,6	H 7,0	O 29,5	OCH_3 35,7%
(434,47)	Gef. ,, 63,5	,, 6,9	,, 29,4	,, 34,5%

Auf Grund von Analyse und Spektren handelt es sich beim neutralen Reduktionsprodukt um ein Triol, vermutlich 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-2,3-bis-hydroxymethyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-tetralin (XXXVIII).

Tri-O-acetylderivat von XXXVIII: Das bei der Acetylierung des Triols mit Acetanhydrid in Pyridin erhaltene Derivat kristallisiert aus Alkohol, Smp. 119–120°. UV.-Spektrum: wie bei XXXVIII. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (AcO) = 1722 (Nujol), 1730 (CH_2Cl_2), keine Hydroxylbande.

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_{11}$	Ber. C 62,1	H 6,5	O 31,4	OCH_3 27,7%
(560,60)	Gef. ,, 62,4	,, 6,4	,, 31,4	,, 27,6%

8. DL- β -Apopikrosikkimotoxin XXXIII. – 15 g DL-Isosikkimotoxinsäure (XXXII) werden in 100 ml Eisessig zum Sieden erhitzt, nach 1 Std. die Lösung mit 20 ml Acetanhydrid versetzt, erneut $\frac{1}{2}$ Std. gekocht, hierauf 20 g Natriumacetat zugefügt und das Gemisch nochmals $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Die hellrote Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform und Kaliumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen, der Chloroform-Auszug gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das DL- β -Apopikrosikkimotoxin kristallisiert aus Alkohol, Smp. 218–220°; nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol und Chloroform-Essigester, Smp. 226–227°; 11,0 g bzw. 80%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}} / \log \epsilon = 281/3,62$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1756$ (Lacton), 1694 ($\Delta^{2,3}$) (in CHCl_3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH_3 37,6%
(412,42)	Gef. ,, 66,8	,, 5,7	,, 27,1	,, 37,3%

Die Darstellung von DL- β -Apopikrosikkimotoxin kann ohne Isolierung kristallisierter Zwischenprodukte in einem Zuge ausgehend von 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-äthylester (XXX) oder -methylester durchgeführt werden. Ausbeute 41–45% bei 0,1 Mol Ansätzen.

Nebenprodukte: Aus den vereinigten Mutterlagen verschiedener Ansätze konnten durch Chromatographie an Silicagel und Aluminiumoxid und fraktionierte Kristallisation in geringer Menge die drei folgenden Nebenprodukte isoliert und identifiziert werden: *O-Acetyl-DL-isosikkimotoxin* (Smp. 240–241° aus Chloroform-Alkohol; nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit XLIV), *O-Acetyl-DL-epi-isosikkimotoxin* (Smp. 189–190° aus Chloroform-Alkohol; nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit XLIII) und *Dehydroanhydroisikkimo-*

toxin (XXXIX), Smp. 215–217° aus Methylenchlorid-Methanol. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 258/4,71; 313/3,96$ und $350/3,63$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1758 (CH_2Cl_2), 1744 (Nujol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$	Ber. C 67,3	H 5,4	O 27,3	OCH_3 37,8%
(410,43)	Gef. ,, 67,3	,, 5,4	,, 27,4	,, 37,4%

9. Die Konstitution der Tetraloncarbonsäuren XIV und XV. – 9.1. *Oxydation von XIV mit Kaliumpermanganat.* Die Lösung von 4 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) in 25 ml 2N Natronlauge und 250 ml Wasser wird nach dem Erwärmen auf 50° und unter Rühren in Portionen von je 20 ml mit insgesamt 280 ml 5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Nach der Zugabe des Oxydationsmittels wird der ausgefallene Braunstein durch Einleiten von Schwefeldioxid in Lösung gebracht, hierauf die hellgelbe Lösung mit konz. Salzsäure sauer gestellt und mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug wird mit Wasser und erschöpfend mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der resultierende Neutralteil (90 mg) wird im Kugelrohr destilliert, Sdp. 200°/0,001 Torr. Aus dem Destillat erhält man durch Kristallisation aus Methanol 12 mg orange gefärbtes Produkt vom Smp. 200–201°, das nicht weiter untersucht wurde.

Der Kaliumhydrogencarbonat-Auszug liefert nach dem Ansäuern und Ausschütteln mit Äther 870 mg saure Anteile. Aus Äther kristallisiert die 2-(3',4',5'-Trimethoxybenzoyl)-4,5-dimethoxybenzoesäure (XXIII, $R = H$)¹⁸, Smp. 213–214° (sintert bei 200°). Nach dem Reinigen durch Umkristallisieren aus Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 200° werden 300 mg Ketosäure vom Smp. 213–214° erhalten. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 219/4,55; 254/4,14$ und $291/4,19$. IR.-Spektrum: Banden bei 1722 (s), 1682 (s) und 1645 (m) cm^{-1} (Nujol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8$	Ber. C 60,6	H 5,4	O 34,0	OCH_3 41,2%
(376,35)	Gef. ,, 60,2	,, 5,1	,, 33,7	,, 41,4%

Methylester XXIII ($R = \text{CH}_3$): Der aus der Ketosäure XXIII ($R = H$) mit ätherischer Diazomethanolösung erhaltene Methylester wird zur Reinigung im Kugelrohr destilliert: Sdp. 170°/0,001 Torr. Das farblose Destillat kristallisiert aus Methanol, Smp. 145–146°. UV.-Spektrum: wie bei Säure XXIII. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1722$ (COOR), 1672 (CO) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber. C 61,5	H 5,7	O 32,8	OCH_3 47,7%
(390,38)	Gef. ,, 61,3	,, 5,5	,, 32,6	,, 46,8%

Die Mutterlauge der Ketosäure XXIII wird in Methanol mit ätherischer Diazomethanolösung verestert und das Rohprodukt im Kugelrohr fraktioniert destilliert. – 1. Fraktion: Sdp. 100°/0,001 Torr. Das Destillat kristallisiert, Smp. 83–84°; 65 mg. Mischprobe mit *Trimethylgallussäuremethylester* (XXII) ohne Depression. UV.- und IR.-Spektren sind identisch mit denjenigen von authentischem Material. – 2. Fraktion: Sdp. 170–200°/0,001 Torr. Aus Methanol kristallisiert der *Methylester XXIII*, Smp. 144–145°; 160 mg.

9.2. *Verknüpfung von XIV mit 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)* (XXVI, $R = H$). – 9.2.1. *1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-methylester* (XXI) aus XXVI.

Katalytische Hydrierung des Methylesters XXVI: 20 g 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-methylester^{12a}) werden in 300 ml Eisessig gelöst und in einem mit Vibromischer versehenen Sulfierkolben mit 2 g 10-proz. Palladiumkohle in Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur hydriert. Nach der Hydrierung wird die vom Katalysator befreite Lösung im Vakuum eingedampft und das *Hydrierungsprodukt XXVII* aus Methanol kristallisiert: Smp. 157–158°. Beim Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol keine Änderung des Smp.; 17,8 g bzw. 92%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 292,5/3,67$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (COOR) = 1730 (Nujol, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber. C 66,0	H 6,0	O 28,0	OCH_3 31,0%
(400,41)	Gef. ,, 66,1	,, 5,6	,, 27,6	,, 30,2%

Verseifung von XXVII: 10 g Methylester werden in 150 ml 1N Natronlauge und 50 ml Alkohol 4 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht, hierauf die klare Lösung kongosauer gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird nach dem Waschen und Trocknen im Vakuum eingedampft und die 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoe-

säure-(2) (XXIV) aus Alkohol kristallisiert: Smp. 209–210°; 8,9 g bzw. 92%. UV.-Spektrum: wie bei XXVII. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (COOH) = 1692 (Nujol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7$	Ber. C 65,3	H 5,7	O 29,0	OCH_3 24,0%
(386,39)	Gef. „ 65,5	„ 5,8	„ 28,5	„ 24,1%

Methylenedioxyäther-Spaltung (XXI aus XXIV): Eine Mischung von 500 mg 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XXIV) und 500 mg Phenol wird unter Erwärmen in 5 ml Eisessig gelöst, hierauf 15 ml 85-proz. Phosphorsäure zugegeben und die Lösung 2 Std. unter Rühren bei 120° gehalten. Dann wird der Kolbeninhalt auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der rote, zähflüssige Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen und mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung 1 Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen wird das rohe Reaktionsprodukt im Kugelrohr destilliert, wobei der bis 160° im Hochvakuum übergehende Vorlauf verworfen wird. Die Hauptfraktion destilliert bei 190–210°/0,001 Torr. Das Destillat (560 mg) kristallisiert aus Methanol, Smp. 145–147°; nach dem Umkristallisieren aus Essigester, Smp. 147–148°; 340 mg 63%. Mischprobe mit XXVII: deutliche Depression. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 281/3,62$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (COOR) = 1722 (Nujol), 1728 (CH_2Cl_2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$	Ber. C 66,3	H 6,8	O 26,9	OCH_3 44,7%
(416,45)	Gef. „ 66,3	„ 6,6	„ 26,7	„ 44,6%

9.2.2. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-methyl-ester (XXI) aus XIV. 20 g 1,2-trans-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-4-oxo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2)-methyl-ester (XIV, R = CH_3) werden in 300 ml Eisessig mit 2 g 10-proz. Palladiumkohle bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach der Aufnahme von 2,2 l Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und das Hydrierungsprodukt aus Methanol kristallisiert: Smp. 145–146°; 17,8 g bzw. 92%.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$	Ber. C 66,3	H 6,8	O 26,9	OCH_3 44,7%
(416,45)	Gef. „ 66,2	„ 6,7	„ 26,6	„ 44,8%

Das Produkt ist nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit der aus XXIV durch Methylenedioxyäther-Spaltung und Nachmethylierung erhaltenen Verbindung XXI.

9.3. *Oxydation von XV mit Kaliumpermanganat*. Die bei 50° gehaltene Lösung von 4 g 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-5,6,7-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtoesäure-(2) (XV) in 25 ml 2N Natronlauge wird unter Rühren von je 20 ml mit insgesamt 240 ml 5-proz. Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Nach der Oxydation wird das ausgefallene Mangandioxid durch Einleiten von Schwefeldioxid in Lösung gebracht, hierauf die hellgelbe Lösung mit konz. Salzsäure sauer gestellt und mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug wird mit Wasser und erschöpfend mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die alkalische Phase angesäuert, mit Äther extrahiert, die Ätherlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die sauren Anteile (1,2 g) werden mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und im Kugelrohr fraktioniert destilliert.

1. *Fraktion*: Sdp. 110–130°/0,001 Torr; 220 mg. Nach zweimaliger Redestillation dieser Fraktion kristallisiert das Destillat: 155 mg, Smp. 57–58°. Das Produkt ist nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit *Veratrumssäure-methylester* (XXIX).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$	Ber. C 61,3	H 6,1	O 32,6	OCH_3 47,4%
(196,20)	Gef. „ 61,2	„ 6,0	„ 32,9	„ 46,7%

2. *Fraktion*: Nach einer Zwischenfraktion von 102 mg destilliert als Hauptfraktion bei Sdp. 190–195°/0,001 Torr der 2-(3',4'-Dimethoxybenzoyl)-4,5,6-trimethoxy-benzoesäure-methylester (XXVIII), der nach Filtration in ätherischer Lösung durch eine Säule von 5 g Silicagel aus Benzol-Cyclohexan kristallisiert: Smp. 134°; 390 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 233/4,42$; 281/4,10 und 313/4,08. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ = 1728 (COOR), 1658 (CO) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber. C 61,5	H 5,7	O 32,8	OCH_3 47,7%
(390,39)	Gef. „ 61,6	„ 5,6	„ 32,4	„ 47,3%

10. Reaktionen mit DL-Isosikkimotoxinsäure (XXXII). – 10.1. DL-Isosikkimotoxin (XLI).

10.1.1. *Lactonisierung von XXXII mit Mineralsäure*. Die Suspension von 3 g DL-Isosikkimotoxinsäure in 150 ml 2N Schwefelsäure wird unter kräftigem Rühren 1 Std. auf 100° erwärmt, hier-

auf abgekühlt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit verd. Soda und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der resultierende Neutralteil (2,5 g) wird an einer Säule von 60 g Silicagel chromatographiert. Die mit Methylenchlorid durchlaufende Fraktion kristallisiert aus Alkohol: Smp. 223–224°; 650 mg; nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII). Die Chloroform-2% Methanol-Eluate enthalten das DL-Isosikkimotoxin. Das Hydroxylacton kristallisiert aus Alkohol, Smp. 252–254°; nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol und Essigester, Smp. 256–257°; 1,21 g. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 276,5/3,58$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3450$ (OH), 1750 (Lacton) und 1784 (in CHCl_3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH_3 36,0%
(430,44)	Gef. ,, 64,1	,, 6,1	,, 29,6	,, 35,9%

Aus der Mutterlauge des kristallisierten DL-Isosikkimotoxins wird nach dem Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur das O-Acetyl-DL-epi-isosikkimotoxin (XLIII) isoliert: Smp. 189–190° aus Chloroform-Alkohol; 310 mg. UV.-Spektrum: wie das von XLI. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1784$ (Lacton), 1738 (Acetoxy) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber. C 63,5	H 6,0	O 30,5	OCH_3 32,8%
(472,47)	Gef. ,, 63,5	,, 5,8	,, 30,3	,, 32,3%

10.1.2. *Lactonisierung von XXXII durch Erwärmen.* Im vorgeheizten Ölbad wird DL-Isosikkimotoxinsäure in Ansätzen von je 500 mg erwärmt und nach der Wasserabspaltung werden die Proben durch Ausschütteln mit Chloroform und verd. Soda auf Neutralteil aufgearbeitet. Das gebildete DL-Isosikkimotoxin (XLI) wird durch Kristallisation aus Alkohol isoliert und durch Smp., Mischprobe und Dünnschichtchromatogramm kontrolliert. Dabei wurde gefunden: $\frac{1}{2}$ Std. 180°: 300 mg Neutralteil, daraus 220 mg XLI bzw. 46%; 1 Std. 170°: 340 mg Neutralteil, daraus 270 mg XLI bzw. 56%; $\frac{1}{2}$ Std. 240°: 450 mg Neutralteil, daraus kein reines XLI isolierbar. Der Neutralteil besteht nach Dünnschichtchromatogramm aus einem Gemisch von DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII) und XLI.

Als Suspension in siedendem Xylol: 1 Std.: 290 mg Neutralteil, daraus 260 mg XLI bzw. 55%; 20 Std.: 280 mg Neutralteil, daraus 240 mg XLI bzw. 50%.

10.1.3. *Lactonisierung von XXXII mit Dicyclohexyl-carbodiimid.* 5 g DL-Isosikkimotoxinsäure werden unter Erwärmen in 100 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösung mit 200 ml Dioxan verdünnt, 2,5 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 10 ml Dioxan zugefügt und das Gemisch 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wird hierauf im Vakuum eingedampft und die Hauptmenge des Dicyclohexylharnstoffes aus Chloroform kristallisiert: Smp. 228–230°; 1,5 g. Nach dem Eindampfen des Filtrats wird das DL-Isosikkimotoxin aus Methanol kristallisiert (Smp. 259–260°; 4,05 g) und aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert: Smp. 260–261°; 3,7 g bzw. 77%.

Verseifung von DL-Isosikkimotoxin (XXXII aus XLI): Die Suspension von 1 g DL-Isosikkimotoxin in 20 ml 1N Natronlauge wird unter Rühren 2 Std. auf 100° erwärmt, hierauf die farblose Lösung unter Kühlen vorsichtig mit 25 ml 1N Salzsäure sauer gestellt und die ausgefallene Säure abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: Smp. 232° (Zers.); identisch mit DL-Isosikkimotoxinsäure (XXXII).

Oxydation von XLI mit Mangandioxid: DL-Isosikkimotoxon (XLII): Eine Suspension von 500 mg DL-Isosikkimotoxin in 75 ml Chloroform wird nach der Zugabe von 2,5 g Mangandioxid $2\frac{1}{2}$ Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht, hierauf das Mangandioxid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Das DL-Isosikkimotoxon kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol in farblosen Nadeln, Smp. 199–200°; 300 mg bzw. 60%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 233/4,48$; 276/4,06 und 312/3,88. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1784$ (Lacton), 1686 (CO) (in Nujol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 64,5	H 5,6	O 29,9	OCH_3 36,2%
(428,44)	Gef. ,, 64,6	,, 5,8	,, 29,7	,, 35,7%

O-Acetyl-DL-isosikkimotoxin (XLIV): Das bei der Acetylierung von DL-Isosikkimotoxin mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur oder bei 100° und beim Erhitzen mit Acetanhydrid allein erhaltene Acetylderivat kristallisiert aus Chloroform-Alkohol, Smp. 240–241°. UV.-Spek-

trum: wie bei XLI. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1784$ (Lacton), 1738 (Acetoxy) (in CH_2Cl_2). Die Verseifung von XLIV liefert die Säure XXXII.

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber. C 63,5	H 6,0	O 30,5	OCH_3 32,8%
(472,47)	Gef. „ 63,7	„ 5,9	„ 30,6	„ 32,6%

O-Acetyl-DL-*epi*-isossikkimotoxin (XLIII): Die Mischung von 1 g DL-Isossikkimotoxin (XLI) in 16 ml Eisessig und 8 ml Acetanhydrid wird 1 Std. zum Sieden erhitzt, hierauf die Lösung im Vakuum eingedampft und das Gemisch der epimeren Acetylderivate durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt. Aus Alkohol kristallisiert zuerst das schwerer lösliche *O*-Acetyl-DL-isossikkimotoxin (XLIV, Smp. 240–241°; 280 mg), während aus der Mutterlauge durch Kristallisation aus Essigester das *O*-Acetyl-DL-*epi*-isossikkimotoxin erhalten wird, Smp. 187–190°; nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Essigester, Smp. 191–192°; 420 mg. UV.-Spektrum: wie bei XLI. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1780$ (Lacton), 1736 (Acetoxy) (in CH_2Cl_2).

Verseifung von XLIII: DL-*epi*-Isossikkimotoxinsäure (XLV): 1,2 g *O*-Acetyl-DL-*epi*-isossikkimotoxin werden mit 25 ml 1N Natronlauge 4 Std. auf 100° erwärmt. Die klare hellgelbe Lösung verdünnt man hierauf mit 20 ml Wasser und fügt unter Köhlen vorsichtig 30 ml 1N Salzsäure zu. Aus der kongosäuren Lösung kristallisiert nach einigen Minuten die Säure. Sie wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: Smp. 191–192° (Zers.); 820 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 279/3,58$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3450, 3370$ (OH), 1705 (COOH) (in Nujol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_9$ (448,45)	Ber. C 61,6	H 6,3	O 32,1%	Gef. C 61,7	H 6,5	O 31,8%
---	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

Pyrolyse von O-Acetyl-DL-isossikkimotoxin: 300 mg Acetylverbindung XLIV werden im Kugelrohr $\frac{1}{2}$ Std. bei 11 Torr auf 250° erwärmt, hierauf die Schmelze im Hochvakuum destilliert: Sdp. 230–240°. Das Destillat kristallisiert aus Chloroform-Alkohol, Smp. 224–225°; 250 mg. Das Produkt ist nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII).

Pyrolyse von O-Acetyl-DL-epi-isossikkimotoxin: Die wie oben mit 300 mg durchgeführte Pyrolyse der Acetylverbindung XLIII liefert nach der Destillation im Hochvakuum eine kristallisierte Verbindung (Smp. 224–225°; 245 mg), die ebenfalls identisch ist mit DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII).

10.2. *Umsetzung von DL-Isossikkimotoxinsäure (XXXII) mit Diazomethan: XL und XLI*. Die Suspension von 3 g fein pulverisierter DL-Isossikkimotoxinsäure in 100 ml Äther wird unter Köhlen und Rühren mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanolösung versetzt und das Gemisch 2 Tage bei 5° gehalten. Hierauf wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit kalter verd. Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt (2,95 g) wird an einer Säule von 60 g Silicagel chromatographiert, wobei mit Methylchlorid-1,0% Methanol das DL-Isossikkimotoxin (XLI) durchläuft: Smp. 257–258° aus Chloroform-Essigester; 105 mg. Die Chloroform-2% Methanol-Eluate enthalten den DL-Isossikkimotoxinsäure-methylester (XL): Smp. 188–189° aus Methylchlorid-Methanol; 2,0 g bzw. 65%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}}/\log \epsilon = 278,5/3,57$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3520, 3420$ (OH), 1724 (COOR) (in Nujol).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_9$	Ber. C 62,3	H 6,5	O 31,1	OCH_3 40,3%
(462,48)	Gef. „ 62,5	„ 6,6	„ 30,7	„ 40,1%

Di-O-acetylderivat von XL: Das beim Acetylieren des Methylesters XL mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur erhaltene Derivat kristallisiert aus Alkohol, Smp. 161–162°. UV.-Spektrum: wie das von XL. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (AcO, COOR) = 1732 (Nujol, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$	Ber. C 61,5	H 6,3	O 32,2	OCH_3 34,1%
(546,55)	Gef. „ 61,0	„ 6,0	„ 32,7	„ 33,6%

Die racemischen und optisch aktiven Pikrosikkimotoxine

11. DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure (XXXIV). – Die Suspension von 15 g DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII) in 50 ml Alkohol und 75 ml 2N Natronlauge wird 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht und hierauf die klare Lösung zur Entfernung des Alkohols im Vakuum auf ca. 50 ml eingengt. Nach dem Verdünnen mit 50 ml Wasser stellt man die alkalische Lösung unter Köhlen mit Eis und Rühren mit halbkonz. Salzsäure vorsichtig kongosäurer und

extrahiert die ausgefallene Säure mit Methylenchlorid. Der Methylenchlorid-Auszug wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40° auf ein kleines Volumen eingengt. Beim Verdünnen mit Äther kristallisiert die DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure: Smp. 153–154° (Zers.); 14,2 g bzw. 90%. Zur Analyse wird die Säure aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert: Smp. 157–158° (Zers.). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}} / \log \epsilon = 214/4,59$ und 285/3,97 (flach). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1726$ (COOH), 3330 (OH) (Nujol, KBr).

$\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH_3 36,0%
(430,44)	Gef. ,, 64,3	,, 5,9	,, 29,6	,, 36,0%

12. DL-Pikrosikkimotoxin (III) und DL- ϵ -Pikrosikkimotoxin (XXXVI)

12.1. DL- α -Apopikrosikkimotoxin (XXXV). – Lactonisierung der DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure (XXXIV) mit verd. Schwefelsäure: Die Suspension von 2 g DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure in 100 ml 2N Schwefelsäure wird innert 30 Minuten auf 100° erwärmt und unter kräftigem Rühren 1 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Die Säure geht praktisch vollständig in Lösung. Beim Abkühlen mit Eis kristallisiert das DL- α -Apopikrosikkimotoxin. Nach 1 Std. wird das Lacton abfiltriert und mit Wasser und Methanol gut gewaschen: Smp. 222–223° (sintert bei 200°); 1,02 g bzw. 53%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{0,001N \text{ alkohol. HCl}} / \log \epsilon = 285/3,91$ (flach). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1780 (CH_2Cl_2), 1770 (Nujol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH_3 37,6%
(412,42)	Gef. ,, 66,9	,, 5,6	,, 27,1	,, 37,7%

Lactonisierung der DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure (XXXIV) mit Dicyclohexyl-carbodiimid: Die Lösung von 5 g DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure (11,6 mMol) in 50 ml abs. Methylenchlorid wird nach der Zugabe einer Lösung von 2,5 g Dicyclohexyl-carbodiimid (12 mMol) 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, hierauf der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Aus Methanol kristallisiert das DL- α -Apopikrosikkimotoxin, Smp. 222–223° (sintert bei 190–200°); 4,6 g bzw. 90%.

12.2. DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII) aus XXXV. 500 mg DL- α -Apopikrosikkimotoxin werden im Kugelrohr 15 Min. auf 200° erwärmt und hierauf destilliert: Sdp. 220–230°/0,001 Torr. Das Destillat kristallisiert beim Abkühlen: Smp. 224–225°, 480 mg. Das Produkt ist nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit DL- β -Apopikrosikkimotoxin.

12.3. Hydratisierung von DL- α -Apopikrosikkimotoxin: III und XXXVI aus XXXV. Die Lösung von 5 g DL- α -Apopikrosikkimotoxin in 50 ml abs. Methylenchlorid und 50 ml Eisessig wird unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz-Kältemischung mit Chlorwasserstoff gesättigt, hierauf über Nacht bei 0° gehalten und auf Eis gegossen. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, der organische Auszug mit Eis-Wasser, kalter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Eis-Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum schonend eingedampft. Das rohe Salzsäure-Addukt wird in 50 ml Aceton gelöst und nach der Zugabe von 50 ml Wasser und 5 g Calciumcarbonat 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Calciumcarbonat mit verd. Salzsäure gelöst und die Mischung mit Chloroform extrahiert. Den Chloroform-Auszug schüttelt man aus mit verd. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der kristallisierte Rückstand (4,1 g) zeigt im Dünnschichtchromatogramm 2 Flecke (Apolactone und Hydroxylactone). Er wird an einer Säule von 100 g Silicagel chromatographiert. Der Chloroform-Durchlauf besteht aus einem Gemisch von DL- α - und - β -Apopikrosikkimotoxin; daraus durch Destillation im Kugelrohr bei Sdp. 220–230°/0,001 Torr 480 mg DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII), Smp. 224–225°; 10%.

Die Hydroxylactone werden mit Chloroform, das 1% Methanol enthält, aus der Säule eluiert. Mit Methanol kristallisiert aus dem rohen Eluat zuerst das DL-Pikrosikkimotoxin (III), Smp. 173–174°; 2,95 g. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol und Essigester, Smp. 178–179°; 2,35 g bzw. 45%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}} / \log \epsilon = 280/3,65$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1772 (CH_2Cl_2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH_3 36,0%
(430,44)	Gef. ,, 63,9	,, 5,9	,, 29,8	,, 35,7%

Aus der Mutterlauge des DL-Pikrosikkimotoxins kristallisiert das epimere Hydroxylacton, DL- ϵ -Pikrosikkimotoxin (XXXVI), Smp. 184–186°, 430 mg. Nach dem Umkristallisieren aus

Methanol und Essigester, Smp. 191–192°; 350 mg bzw. 6,5%. Misch-Smp. mit DL-Pikrosikkimotoin: deutliche Depression. UV.-Spektrum: wie das von DL-Pikrosikkimotoin. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1765 (CH₂Cl₂).

C ₂₅ H ₂₆ O ₈	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH ₃ 36,0%
(430,44)	Gef. ,, 64,5	,, 6,1	,, 29,5	,, 35,0%

O-Acetyl-DL-pikrosikkimotoin: 200 mg DL-Pikrosikkimotoin werden mit Acetanhydrid und Pyridin über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Das Derivat kristallisiert aus Methanol, Smp. 185–186°. UV.-Spektrum: wie bei DL-Pikrosikkimotoin. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ = 1774 (Lacton), 1730 (Acetoxy) (in CH₂Cl₂).

C ₂₅ H ₂₈ O ₉	Ber. C 63,5	H 6,0	O 30,5	OCH ₃ 32,8%
(472,47)	Gef. ,, 63,3	,, 5,7	,, 30,2	,, 32,9%

O-Acetyl-DL-*epi*-pikrosikkimotoin: Das mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur aus DL-*epi*-Pikrosikkimotoin erhaltene Acetylderivat kristallisiert aus Methanol, Smp. 179–180°; Misch-Smp. mit Acetyl-DL-pikrosikkimotoin: deutliche Depression. UV.-Spektrum: wie bei DL-Pikrosikkimotoin. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ = 1766 (Lacton), 1736 (Acetoxy) (in CH₂Cl₂).

C ₂₅ H ₂₈ O ₉	Ber. C 63,5	H 6,0	O 30,5	OCH ₃ 32,8%
(472,47)	Gef. ,, 63,1	,, 6,0	,, 30,4	,, 32,6%

12.3.1. DL-Pikrosikkimotoin (XXXVII) aus DL-Pikrosikkimotoin (III). 300 mg DL-Pikrosikkimotoin in 10 ml Chloroform werden mit 1,5 g Mangandioxid 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Mangandioxids und Nachwaschen mit Chloroform wird das Filtrat eingengt und das Rohprodukt in Methylchlorid durch eine Säule von 3 g Aluminiumoxid filtriert. Nach dem Eindampfen des Durchlaufs wird das Pikrosikkimotoin aus Methanol kristallisiert: Smp. 188–189°; 210 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}}^{\text{Alkohol}} \log \epsilon = 236/4,42; 282/4,08$ und 318/3,92. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ = 1776 (Lacton), 1668 (C=O) (in CH₂Cl₂).

C ₂₃ H ₂₄ O ₈	Ber. C 64,5	H 5,6	O 29,9	OCH ₃ 36,2%
(428,44)	Gef. ,, 64,7	,, 5,6	,, 29,5	,, 35,6%

12.3.2. DL-Pikrosikkimotoin (XXXVII) aus DL-*epi*-Pikrosikkimotoin (XXXVI). 100 mg DL-*epi*-Pikrosikkimotoin werden mit 500 mg Mangandioxid in 5 ml Chloroform wie oben oxydiert. Das Keton kristallisiert aus Methanol (Smp. 187–188°; 60 mg) und ist nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit Pikrosikkimotoin.

12.3.3. *Epimerisierung von DL-Pikrosikkimotoin*. 500 mg DL-Pikrosikkimotoin werden in einer Mischung von 5 ml Aceton und 10 ml 1N Salzsäure 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Auszug wird nach dem Ausschütteln mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt zeigt im Dünnschichtchromatogramm drei Flecke. Hauptfleck: R_f wie Hydroxylacton; Nebenflecke: R_f Start und R_f wie β -Apopikrosikkimotoin. Das Gemisch wird an einer Säule von 20 g Silicagel chromatographiert. Das Methylchlorid-Eluat liefert nach dem Eindampfen 30 mg kristallisiertes Produkt, Smp. 212–213° aus Methanol; nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit DL- β -Apopikrosikkimotoin (XXXIII).

Mit Methylchlorid, das 1% Methanol enthält, läuft zuerst das DL-*epi*-Pikrosikkimotoin (XXXVI) durch: Smp. 187–189° aus Alkohol, 280 mg; nach dem Umkristallisieren aus Methanol und Essigester, Smp. 190–191°, 220 mg; Misch-Smp. mit XXXVI keine, mit III deutliche Depression. Aus den folgenden Fraktionen des Durchlaufs können 85 mg DL-Pikrosikkimotoin (III) kristallisiert werden, Smp. 178–179° aus Essigester; Misch-Smp. mit XXXVI deutliche Depression.

13. (–)-Pikrosikkimotoin und (+)-*epi*-Pikrosikkimotoin

13.1. (–)- α -Apopikrosikkimotoinensäure. – Cinchoninsalz der (–)- α -Apopikrosikkimotoinensäure: Die Lösung von 17,2 g DL- α -Apopikrosikkimotoinensäure (40 mMol) in 200 ml Methanol wird nach Zugabe einer Lösung von 12 g Cinchonin (40 mMol) in einer Mischung von 100 ml Methanol und 100 ml Methylchlorid auf ungefähr 75 ml eingengt, 100 ml Aceton zugefügt und die Lösung kurz aufgeköcht. Beim Abkühlen kristallisiert das Cinchoninsalz: Smp. 201–203° (Zers.); 13,7 g bzw. 94%, getrocknet im Vakuum bei 100°; $[\alpha]_{\text{D}} = -93^{\circ}$ ($c = 0,5$ in Chloroform). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Aceton, Smp. 204–205° (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}} = -101^{\circ}$ (Chloroform), 11,3 g

bzw. 78%, und aus der Mutterlauge noch 1,2 g bzw. 8%, Smp. 201–202° (Zers.), $[\alpha]_D = -98^\circ$ (Chloroform). Die mittlere Ausbeute von drei Ansätzen zu je 40 mMol beträgt 83%.

$C_{42}H_{48}O_9N_2$	Ber. C 69,6	H 6,7	O 19,9	N 3,9%
(724,82)	Gef. „ 69,3	„ 6,6	„ 19,7	„ 3,9%

(-)- α -Aposäure: 20 g Cinchoninsalz (27,5 mMol) werden durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure und Methylenchlorid in Cinchonin und (-)- α -Apopikrosikkimotoxinsäure zerlegt. Die aus dem Methylenchlorid-Auszug isolierte Säure (11,5 g) liess sich nicht kristallisieren; $[\alpha]_D = -172^\circ \pm 5^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: wie das von DL- α -Apopikrosikkimotoxinsäure (XXXIV).

13.2. (+)- α -Apopikrosikkimotoxin. 10 g rohe, bei 60° im Vakuum getrocknete (-)- α -Apopikrosikkimotoxinsäure werden in 100 ml abs. Methylenchlorid gelöst und nach dem Zufügen einer Lösung von 4,8 g Dicyclohexyl-carbodiimid das Gemisch unter Rühren 2 Std. bei Raumtemperatur gehalten. Hierauf wird der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Filtrat im Vakuum schonend eingengt und das Konzentrat mit Methanol verdünnt, wobei das (+)- α -Apopikrosikkimotoxin kristallisiert: Smp. 165–166°, $[\alpha]_D = +66^\circ$ (Chloroform); 8,7 g bzw. 90%. UV.- und IR.-Spektren wie für DL- α -Apopikrosikkimotoxin (XXXV).

$C_{23}H_{24}O_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH ₃ 37,6%
(412,42)	Gef. „ 66,6	„ 6,0	„ 26,6	„ 36,8%

13.3. (+)- β -Apopikrosikkimotoxin. – Lactonisierung von (-)- α -Apopikrosikkimotoxinsäure: 500 mg (-)-Säure werden im Kugelrohr destilliert: Sdp. 230/0,001 Torr. Das Destillat (450 mg) bildet ein pulverisierbares Harz; $[\alpha]_D = +77^\circ$ (Chloroform). UV.- und IR.-Spektren wie für DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII).

$C_{23}H_{24}O_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH ₃ 37,6%
(412,42)	Gef. „ 66,6	„ 5,7	„ 26,7	„ 37,8%

Isomerisierung von (+)- α -Apopikrosikkimotoxin: 200 mg (+)- α -Apolacton werden im Kugelrohr bei 230°/0,001 Torr destilliert. Das Destillat, ein farbloses Glas, lässt sich nicht mehr kristallisieren. Das (+)- β -Apopikrosikkimotoxin kann aus Methylenchloridlösung mit Petroläther in amorpher, filtrierbarer Form gefällt werden; Smp. 120°/145–150°; $[\alpha]_D = +78^\circ$ (Chloroform).

$C_{23}H_{24}O_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH ₃ 37,6%
(412,42)	Gef. „ 66,9	„ 5,8	„ 27,2	„ 36,9%

13.4. Hydratisierung von (+)- α -Apopikrosikkimotoxin: (-)-Pikrosikkimotoxin und (+)-epi-Pikrosikkimotoxin. Die Lösung von 9,1 g (+)- α -Apopikrosikkimotoxin in 120 ml abs. Methylenchlorid und 100 ml Eisessig wird unter Kühlen mit Eis-Kochsalz-Kältemischung und Rühren mit Chlorwasserstoff gesättigt, anschliessend 3 Std. bei 0° gehalten und auf Eis gegossen. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridlösung mit Eis-Wasser, kalter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Eis-Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Das rohe Salzsäure-Addukt wird in 150 ml Aceton gelöst und nach der Zugabe von 150 ml Wasser und 10 g Calciumcarbonat 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Calciumcarbonat mit verd. Salzsäure gelöst und die Mischung mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit verd. Soda und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel abgedampft. Das rohe Reaktionsprodukt (9 g) wird an einer Säule von 200 g Silicagel chromatographiert. Die mit Methylenchlorid erhaltene Apolacton-Fraktion besteht aus einem Gemisch von α - und β -Apopikrosikkimotoxin. Durch Destillation im Kugelrohr bei 230°/0,001 Torr wird daraus reines (+)- β -Apopikrosikkimotoxin als amorphes Harz gewonnen: 1,6 g bzw. 17%; $[\alpha]_D = +76^\circ$ (Chloroform); identifiziert durch UV.- und IR.-Spektren.

Die mit Chloroform-1% Methanol durchlaufende Fraktion enthält die Hydroxylactone. Durch Kristallisation aus Alkohol-Äther wird als Hauptprodukt das Pikrosikkimotoxin erhalten: Smp. 148–149°; $[\alpha]_D = -5,5^\circ$ (Chloroform), -1° (Aceton); 5,44 g bzw. 57%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\mu$ log $\epsilon = 280/3,60$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1772 (CH₂Cl₂).

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH ₃ 36,0%
(430,44)	Gef. „ 64,4	„ 5,9	„ 29,9	„ 35,2%

Aus Alkohol-Wasser kristallisiert das Pikrosikkimotoin als Solvat, das nach dem Trocknen bei Raumtemperatur noch 1 Moläquivalent Kristallwasser enthält; Smp. 92–94° (schäumen).

$C_{23}H_{26}O_8$, 1 H ₂ O	Ber. C 61,6	H 6,3	O 32,1	OCH ₃ 34,6%
(448,48)	Gef. ,, 62,2	,, 6,3	,, 31,6	,, 34,2%

In der Mutterlauge des kristallisierten (–)-Pikrosikkimotoin wird das epimere *epi-Pikrosikkimotoin* angereichert: 1,5 g bzw. 16%; $[\alpha]_D = +30^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Alkohol}}/\mu$ log $\epsilon = 279/3,62$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1764 (CH₂Cl₂).

Alle Versuche, das *epi-Pikrosikkimotoin* zu kristallisieren, blieben bis anhin erfolglos.

(+)-*O-Acetylpikrosikkimotoin*: Das mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur aus (–)-Pikrosikkimotoin erhaltene Acetylderivat kristallisiert aus Methanol-Äther, Smp. 144–145°; nach dem Umkristallisieren aus Alkohol gleicher Smp.; $[\alpha]_D = +10,6^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: wie das von Pikrosikkimotoin. IR.-Spektrum: in Methylenchlorid wie bei *O-Acetyl-DL-pikrosikkimotoin*.

$C_{25}H_{28}O_9$	Ber. C 63,6	H 6,0	O 30,5	OCH ₃ 32,8%
(472,49)	Gef. ,, 63,4	,, 6,0	,, 30,1	,, 33,0%

(–)-*O-Acetyl-epi-pikrosikkimotoin*: Das aus dem rohen (+)-*epi-Pikrosikkimotoin* beim Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin erhaltene Derivat kristallisiert aus Alkohol, Smp. 192–193°; $[\alpha]_D = -16^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: wie das von Pikrosikkimotoin. IR.-Spektrum: in Methylenchlorid wie bei *O-Acetyl-DL-epi-pikrosikkimotoin*.

$C_{25}H_{28}O_9$	Ber. C 63,6	H 6,0	O 30,5	OCH ₃ 32,8%
(472,49)	Gef. ,, 63,4	,, 5,9	,, 30,4	,, 32,1%

Nach längerem Stehen der alkoholischen Mutterlauge des *O-Acetyl-epi-pikrosikkimotoin*s kristallisieren noch ungefähr 20% *O-Acetylpikrosikkimotoin*; Smp. 142–143°, $[\alpha]_D = +8,5^\circ$ (Chloroform).

14. Epimerisierung von (–)-Pikrosikkimotoin. – 500 mg Pikrosikkimotoin werden in einer Mischung von 5 ml Aceton und 10 ml 1N Salzsäure $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand des Chloroform-Auszugs zeigt im Dünnschichtchromatogramm 3 Flecke. Hauptfleck: R_f wie Hydroxylacton; Nebenflecke: R_f Start und R_f wie Apolacton. Das Gemisch wird an einer Säule von 15 g Silicagel chromatographiert. Durch Eluieren mit Methylenchlorid kann die Apolacton-Fraktion abgetrennt werden (30 mg). Die ersten drei der je 20 ml betragenden Fraktionen des Methylenchlorid-1% Methanol-Durchlaufs liefern 150 mg (+)-*epi-Pikrosikkimotoin*, $[\alpha]_D = +54^\circ$ (Chloroform), nicht kristallisierbar. Bei den folgenden Fraktionen des Durchlaufs fällt der Drehwert langsam ab bis auf +14°. Aus den schwach positiv drehenden Fraktionen kristallisiert unverändertes (–)-*Pikrosikkimotoin*: Smp. 145–147° (Alkohol-Äther); $[\alpha]_D = -5^\circ$ (Chloroform).

15. (+)-Pikrosikkimotoin und (–)-*epi-Pikrosikkimotoin*

15.1. (+)- α -*Apopikrosikkimotoin*säure. – *Ephedrinsalz* der (+)- α -*Apopikrosikkimotoin*säure: 50,8 g Eindampfrückstand (70 mMol) der Mutterlauge des Cinchoninsalzes der (–)-*Apopikrosikkimotoin*säure (vgl. Abschnitt 13.1.) werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung dreimal mit 250 ml 2N Salzsäure und Eis ausgeschüttelt und dreimal mit 150 ml Eis-Wasser gewaschen. Die wässrigen Extrakte werden zweimal mit 150 ml Methylenchlorid nachgeschüttelt, die organischen Auszüge mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum schonend eingedampft und die rohe α -Aposäure 2 Std. bei 60° im Vakuum getrocknet: 30 g; $[\alpha]_D = +115^\circ$ (Chloroform).

Aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert nach längerem Stehen *optisch inaktive* α -*Apopikrosikkimotoin*säure: 8,0 g, Smp. 151–152° (Zers.), $[\alpha]_D 0^\circ$ (Chloroform); nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit XXXIV.

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH ₃ 36,0%
(430,44)	Gef. ,, 63,8	,, 6,0	,, 29,1	,, 36,2%

Die Mutterlauge liefert nach dem Eindampfen im Vakuum 22 g (+)- α -*Aposäure*; $[\alpha]_D = +150^\circ$ (Chloroform). Die rohe (+)-Säure (51 mMol) wird in 100 ml Methylenchlorid gelöst, eine Lösung von 9,5 g (–)-Ephedrin (51 mMol) in 50 ml Methylenchlorid zugefügt und im Vakuum eingedampft. Das *Ephedrinsalz* kristallisiert aus Aceton-Cyclohexan: Smp. 147–149°, $[\alpha]_D = +214^\circ$ (Chloro-

form); nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Benzol, Smp. 147–149°, $[\alpha]_D = +219^\circ$ (Chloroform); 24,4 g.

$C_{33}H_{41}O_9N$	Ber. C 66,5	H 6,9	O 24,2	N 2,4	OCH_3 26,0%
(595,69)	Gef. „ 65,3	„ 6,8	„ 23,6	„ 2,3	„ 25,2%

(+)- α -Aposäure: 17,9 g Ephedrinsalz (30 mMol) werden durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure und Methylenchlorid in Ephedrin und (+)- α -Apopikrosikkimotoxinsäure zerlegt. Die aus dem Methylenchlorid-Auszug isolierte Säure liess sich nicht kristallisieren: 12,9 g, $[\alpha]_D = +170^\circ$ (Chloroform).

15.2. (-)- α -Apopikrosikkimotoxin. 12,9 g rohe (+)- α -Aposäure (30 mMol) werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und nach dem Zufügen einer Lösung von 6,2 g Dicyclohexyl-carbodiimid (30 mMol) in 25 ml Methylenchlorid das Gemisch unter Rühren 2 Std. bei Raumtemperatur gehalten. Hierauf wird der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Filtrat im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und das Konzentrat mit Methanol verdünnt, wobei das (-)- α -Apopikrosikkimotoxin kristallisiert: Smp. 163–164°, $[\alpha]_D = -62,6^\circ$ (Chloroform). Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 163–164°; 9,9 g bzw. 80%; $[\alpha]_D = -65^\circ$ (Chloroform). UV.- und IR.-Spektren wie die von DL- α -Apopikrosikkimotoxin (XXXV).

$C_{23}H_{24}O_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH_3 37,6%
(412,42)	Gef. „ 67,3	„ 6,0	„ 26,7	„ 37,5%

15.3. (-)- β -Apopikrosikkimotoxin. 500 mg (-)- α -Apopikrosikkimotoxin werden im Kugelrohr bei 230°/0,001 Torr destilliert. Das Destillat, ein farbloses Glas, lässt sich nicht mehr kristallisieren. Das (-)- β -Apopikrosikkimotoxin kann aus Methylenchloridlösung mit Petroläther in amorpher Form gefällt werden. $[\alpha]_D = -77^\circ$ (Chloroform). UV.- und IR.-Spektrum wie bei DL- β -Apopikrosikkimotoxin (XXXIII).

$C_{23}H_{24}O_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH_3 37,6%
(412,42)	Gef. „ 66,9	„ 5,6	„ 26,7	„ 37,7%

15.4. Hydratisierung von (-)- α -Apopikrosikkimotoxin: (+)-Pikrosikkimotoxin und (-)-epi-Pikrosikkimotoxin. Die Lösung von 8,2 g (-)- α -Apopikrosikkimotoxin in 100 ml abs. Methylenchlorid und 75 ml Eisessig wird unter Kühlen mit Eis-Kochsalz-Kältemischung und Rühren mit Chlorwasserstoff gesättigt, anschliessend 3 Std. bei 0° gehalten und auf Eis gegossen. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridlösung mit Eis-Wasser, kalter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Eis-Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum schonend eingedampft.

Zur Hydrolyse wird das rohe Salzsäure-Addukt in 100 ml Aceton aufgenommen und nach Zugabe von 100 ml Wasser und 10 g Calciumcarbonat das Gemisch 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Calciumcarbonat mit verd. Salzsäure gelöst und die Mischung mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird mit verd. Soda und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsgemisch wird durch Chromatographie an einer Säule von 200 g Silicagel in die Apolacton- und die Hydroxylacton-Fraktion zerlegt.

Die mit Methylenchlorid zuerst durchlaufende Apolacton-Fraktion besteht aus einem Gemisch der α - und β -Isomeren. Durch Destillation im Kugelrohr bei 230°/0,001 Torr wird daraus reines (-)- β -Apopikrosikkimotoxin als amorphes Harz erhalten: 985 mg; $[\alpha]_D = -76^\circ$ (Chloroform); identifiziert durch UV.- und IR.-Spektren.

Die folgenden Fraktionen des Durchlaufs liefern ein Gemisch von Apolactonen und Hydroxylactonen (1,5 g). Mit Chloroform-2% Methanol werden die Hydroxylactone eluiert: 6,5 g bzw. 75%. Durch Kristallisation aus Alkohol-Äther wird als Hauptprodukt das (+)-Pikrosikkimotoxin erhalten: 4,4 g, Smp. 146–148°, $[\alpha]_D = +6,1^\circ$ (Chloroform). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Äther, Smp. 148–149°; 4,1 g bzw. 47%; $[\alpha]_D = +6,6^\circ$ (Chloroform). UV.- und IR.-Spektrum wie bei (-)-Pikrosikkimotoxin.

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	OCH_3 36,0%
(430,44)	Gef. „ 64,2	„ 6,0	„ 29,6	„ 35,9%

In der Mutterlauge des kristallisierten Pikrosikkimotoxins wird das epimere epi-Pikrosikkimotoxin angereichert: 1,5 g bzw. 17,5%; $[\alpha]_D$ ca. -30° (Chloroform). Die Versuche, das (-)-epi-Pikrosikkimotoxin zu kristallisieren, blieben erfolglos.

(-)-*O*-Acetylpikrosikkimotoin: Das mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur aus 250 mg (+)-Pikrosikkimotoin erhaltene Acetylderivat kristallisiert aus Methanol-Äther: Smp. 143–144°; 260 mg. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther, Smp. 144–145°; 240 mg; $[\alpha]_D = -10,5^\circ$ (Chloroform). UV.- und IR.-Spektrum wie bei (+)-*O*-Acetylpikrosikkimotoin.

$C_{25}H_{28}O_9$	Ber. C 63,6	H 6,0	O 30,5	OCH_3 32,8%
(472,49)	Gef. ,, 63,7	,, 5,9	,, 30,3	,, 32,8%

(+)-*O*-Acetyl-*epi*-pikrosikkimotoin: Das aus dem rohen (-)-*epi*-Pikrosikkimotoin beim Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin erhaltene Derivat kristallisiert aus Alkohol: Smp. 190–191°; $[\alpha]_D = +15,1^\circ$ (Chloroform). UV.- und IR.-Spektrum wie bei (-)-*O*-Acetyl-*epi*-pikrosikkimotoin.

$C_{25}H_{28}O_9$	Ber. C 63,6	H 6,0	O 30,5	OCH_3 32,8%
(472,49)	Gef. ,, 63,6	,, 5,9	,, 30,3	,, 33,2%

Aus der Mutterlauge des (+)-*O*-Acetyl-*epi*-pikrosikkimotoin kristallisiert nach Zugabe von Äther noch ca. 25% (-)-*O*-Acetylpikrosikkimotoin, Smp. 143–145°; $[\alpha]_D = -10^\circ$ (Chloroform).

16. Verknüpfung von Verbindungen aus der Pikropodophyllin-Reihe mit (-)-Pikrosikkimotoin und (+)- α -Apikrosikkimotoin. – 16.1. *Desoxypikrosikkimotoin* (XLVIII) aus (-)-Pikrosikkimotoin. 500 mg (-)-Pikrosikkimotoin (1,16 mMol) in 10 ml Eisessig werden nach der Zugabe von 200 mg 10-proz. Palladiumkohle bei 50° unter Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme von 30 ml Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Aus Alkohol kristallisiert das Desoxypikrosikkimotoin, Smp. 145–147°; 370 mg; $[\alpha]_D = +5^\circ$ (Chloroform). Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol, Smp. 148–149°; $[\alpha]_D = +5,4^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 282/3,68$. IR. Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1768 (CH_2Cl_2).

$C_{23}H_{26}O_7$	Ber. C 66,7	H 6,3	O 27,0	OCH_3 37,4%
(414,46)	Gef. ,, 66,4	,, 6,1	,, 27,3	,, 37,4%

16.2. *Desoxypikrosikkimotoin* (XLVIII) aus *Desoxypikropodophyllin* (XLVI). – *Desoxypikropodophyllin*³³⁾: Die Lösung von 25 g Pikropodophyllin (IV) (61 mMol) in 1000 ml Eisessig wird nach der Zugabe von 7 g 10-proz. Palladiumkohle in einem mit Vibromischer versehenen Kolben bei 60° unter Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme von 1550 ml Wasserstoff (Dauer: 2 1/2 Std.) wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und das Desoxypikropodophyllin aus Alkohol kristallisiert: Smp. 163–165°; 21,8 g. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol, Smp. 164–165°; $[\alpha]_D = +34^\circ$ (Chloroform); 19,9 g bzw. 82%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 290/3,72$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton) = 1766 (CH_2Cl_2).

$C_{22}H_{22}O_7$	Ber. C 66,3	H 5,6	O 28,1	OCH_3 23,4%
(398,41)	Gef. ,, 66,1	,, 5,6	,, 28,3	,, 22,7%

Demethylen-desoxypikropodophyllin (XLVII): Die Mischung von 2 g Desoxypikropodophyllin (XLVI) und 2 g Phenol in 20 ml Eisessig wird nach der Zugabe von 60 ml 83-proz. *ortho*-Phosphorsäure unter Rühren 2 Std. auf 120° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die rote Lösung auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, und der Rückstand zur Entfernung schwerflüchtiger Anteile im Hochvakuum auf 200° erwärmt. Aus dem resultierenden Harz kristallisiert das Demethylen-desoxypikropodophyllin beim Aufnehmen in Alkohol: 1,2 g; Smp. 222–224°; nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Alkohol, Smp. 225–226°; $[\alpha]_D = +54,8^\circ$ (Alkohol); 1,05 g bzw. 55%. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 287,5/3,71$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3400$ (OH), 1720 breit (Lacton) (in Nujol).

$C_{21}H_{22}O_7$	Ber. C 65,3	H 5,7	O 29,0	OCH_3 24,1%
(386,41)	Gef. ,, 65,6	,, 5,9	,, 28,9	,, 24,4%

Di-O-acetylderivat XLIX: Das beim Acetylieren von XLVII mit Acetanhydrid in Pyridin bei 100° erhaltene Derivat kristallisiert aus Alkohol-Äther: Smp. 147–148°; $[\alpha]_D = +22,5^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 270/3,35$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Lacton, Acetoxy) = 1770 (CH_2Cl_2).

$C_{25}H_{26}O_9$	Ber. C 63,8	H 5,6	O 30,6	OCH_3 19,8%
(470,48)	Gef. ,, 63,8	,, 5,4	,, 30,5	,, 19,7%

Desoxyepikrosikkimotoxin (XLVIII) aus XLVII: 1 g Demethylendesoxyepikropodophyllin (XLVII) wird in wenig Methanol suspendiert und mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung 1 Tag bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Umschütteln stehengelassen. Die Lösung wird hierauf im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Äther: Smp. 112–114°. Nach dem Umkristallisieren schmilzt das Desoxyepikrosikkimotoxin bei 121–122°. Beim Steigern der Temperatur wird die Schmelze wieder fest und schmilzt erneut bei 147–149°. $[\alpha]_D = +4,5^\circ$ (Chloroform).

$C_{23}H_{26}O_7$	Ber. C 66,7	H 6,3	O 27,0	OCH_3 37,4%
(414,46)	Gef. ,, 66,5	„ 6,1	„ 27,4	„ 37,1%

Beim Umkristallisieren aus Alkohol wird direkt die höher schmelzende Modifikation erhalten, Smp. 148–149°; $[\alpha]_D = +6,0^\circ$ (Chloroform). Das Produkt ist identisch mit Desoxyepikrosikkimotoxin aus der katalytischen Hydrierung von (–)-Pikrosikkimotoxin (vgl. Abschnitt 16.1.).

$C_{23}H_{26}O_7$	Ber. C 66,7	H 6,3	O 27,0	OCH_3 37,4%
(414,46)	Gef. ,, 66,4	„ 6,0	„ 26,6	„ 36,9%

Desoxyepikrosikkimotoxinsäure (LI): Die Suspension von 1 g Desoxyepikrosikkimotoxin (XLVIII) (2,4 mMol) in 30 ml 0,1N Natronlauge wird 1 Std. unter Rühren auf 100° erwärmt, hierauf die Lösung abgekühlt und mit 7 ml 1N Salzsäure kongosauer gestellt. Die Säure wird mit Chloroform-Isopropanol extrahiert, der organische Auszug mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und schonend im Vakuum eingedampft. Die Säure kristallisiert aus Methylchlorid-Äther und wird aus Methylchlorid-Alkohol umkristallisiert: Smp. 175–176° (Zers.), $[\alpha]_D = -67,2^\circ$ (Alkohol); 850 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 281/3,62$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1722$ (COOH), 3450 (OH) (in Nujol).

$C_{23}H_{28}O_8$	Ber. C 63,9	H 6,5	O 29,6	OCH_3 35,9%
(432,47)	Gef. ,, 63,6	„ 6,4	„ 29,3	„ 36,3%

Methylester von LI: Der bei der Einwirkung von ätherischer Diazomethanlösung aus der Desoxyepikrosikkimotoxinsäure (LI) erhaltene Ester kristallisiert direkt aus der ätherischen Lösung. Er wird aus Methylchlorid-Äther umkristallisiert: Smp. 127–128°; $[\alpha]_D = -65,4^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: wie das von LI. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3620$ (OH), 1728 (COOCH₃) (in CH₂Cl₂).

$C_{24}H_{30}O_8$	Ber. C 64,6	H 6,8	O 28,7	OCH_3 41,7%
(446,50)	Gef. ,, 64,7	„ 6,8	„ 29,2	„ 40,6%

Lactonisierung von LI: 200 mg Desoxyepikrosikkimotoxinsäure werden im Kugelrohr bei 220–230°/0,01 Torr destilliert. Das Destillat kristallisiert aus Alkohol: Smp. 147–148°; $[\alpha]_D = +5,5^\circ$ (Chloroform). Das Produkt ist nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit Desoxyepikrosikkimotoxin (XLVIII).

16.3. *Desoxyepikrosikkimotoxin (XLVIII) aus (+)- α -Apopikrosikkimotoxin*. Die Lösung von 1 g (+)- α -Apopikrosikkimotoxin in 100 ml Eisessig wird nach der Zugabe von 50 mg Platinoxid-Katalysator bei Normalbedingungen hydriert. Nach der rasch verlaufenden Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Ausschütteln mit Methylchlorid und verd. Soda in neutrale und saure Anteile aufgetrennt. Die neutrale Fraktion (850 mg) kristallisiert aus Alkohol, Smp. 139–140°; nach dem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Alkohol, Smp. 141–142°; $[\alpha]_D = +16,8^\circ$ (Chloroform); 680 mg.

$C_{23}H_{26}O_7$	Ber. C 66,7	H 6,3	O 27,0	OCH_3 37,4%
(414,45)	Gef. ,, 67,0	„ 6,2	„ 26,8	„ 36,9%

Die Mischprobe mit Desoxyepikrosikkimotoxin gibt keine Smp.-Depression. Das UV.-Spektrum ist identisch, das IR.-Spektrum in Methylchlorid ist fast identisch mit demjenigen von Desoxyepikrosikkimotoxin. Durch Verseifung zur Desoxyepikrosikkimotoxinsäure (LI) und nachfolgende Lactonisierung wird reines *Desoxyepikrosikkimotoxin* vom Smp. 148–149° und $[\alpha]_D = +6^\circ$ (Chloroform) erhalten.

Die saure Fraktion der Hydrierung (105 mg) kristallisiert aus Alkohol und wird aus Methylchlorid-Alkohol umkristallisiert: Smp. 236–238°; $[\alpha]_D = -19,4^\circ$ (Chloroform); 70 mg. UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 281,5/3,60$. IR.-Spektrum: Banden bei 3270, 1732 cm⁻¹ (Nujol).

$C_{23}H_{28}O_7$	Ber. C 66,3	H 6,8	O 26,9	OCH_3 37,3%
(416,47)	Gef. ,, 66,5	„ 6,7	„ 26,9	„ 36,2%

Bei dieser Verbindung handelt es sich vermutlich um die 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(2) (L).

16.4. (+)- α -Apopikrosikkimotoin aus (-)-Pikrosikkimotoin. Die Lösung von 500 mg (-)-Pikrosikkimotoin in 5 ml Eisessig wird nach der Zugabe von 3 Tropfen konz. Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen, hierauf im Vakuum schonend eingedampft und das Dehydratisierungsprodukt aus Methanol kristallisiert, Smp. 162–163°; nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 164–165°; 410 mg; $[\alpha]_D = +65^\circ$ (Chloroform). Nach UV.- und IR.-Spektrum identisch mit (+)- α -Apopikrosikkimotoin.

16.5. (+)- α -Apopikrosikkimotoin aus O-Acetylpikropodophyllin. – 1-(3',5'-Dimethoxy-4'-hydroxyphenyl)-3-hydroxymethyl-6,7-dihydroxy-1,2-dihydronaphthoesäure-(2)- γ -lacton (LII): 5 g O-Acetylpikropodophyllin³⁷⁾ (12,5 mMol) werden in eine Lösung von 16,7 g Aluminiumbromid (62,5 mMol) in 50 ml Nitrobenzol eingetragen und die Lösung unter Rühren 4 Std. bei Raumtemperatur gehalten. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, die organische Phase mit verd. Salzsäure und Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das phenolische Lacton kristallisiert aus Alkohol, Smp. 245–248° (Zers.); nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 250–251° (Zers.); 1,75 g bzw. 43%; $[\alpha]_D = -92,5^\circ$ (Pyridin). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 283/4,01$ und 310/3,90 (flach). IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 3400$ (breit) (OH), 1750 (Lacton) (in Nujol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_7$	Ber. C 64,9	H 4,9	O 30,2	OCH_3 16,8%
(370,36)	Gef. „ 64,6	„ 5,0	„ 30,2	„ 17,2%

Acetylierung von LII: Die beim Behandeln von LII mit Acetanhydrid in Pyridin bei 20° und 100° erhaltene Tri-O-acetylverbindung LIII kristallisiert aus Alkohol: Smp. 218–219°; $[\alpha]_D = +99,5^\circ$ (Chloroform). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 270/3,34$. IR.-Spektrum: $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1762$ (Acetoxy, Lacton), 1692 ($\Delta^{2,3}$) (in CH_2Cl_2).

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$	Ber. C 62,9	H 4,9	O 32,2	OCH_3 12,5%
(496,47)	Gef. „ 62,5	„ 4,9	„ 31,5	„ 12,3%

Methylierung von LII: Die Suspension von 1,2 g LII in 5 ml Methanol wird nach der Zugabe von ätherischer Diazomethanlösung über Nacht geschüttelt und hierauf die Lösung im Vakuum eingedampft. Das nicht kristallisierende Produkt wird aus Methanol oder Alkohol als Gallerte und aus Essigester-Petroläther als amorphe Fällung erhalten; $[\alpha]_D = +71^\circ$ (Chloroform). UV.- und IR.-Spektrum wie bei β -Apopikrosikkimotoin (XXXIII).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber. C 67,0	H 5,9	O 27,2	OCH_3 37,6%
(412,42)	Gef. „ 67,1	„ 5,8	„ 26,8	„ 36,8%

Das Methylierungsprodukt aus LII wird zur Identifizierung mit totalsynthetischem Material in das (+)- α -Apopikrosikkimotoin übergeführt. Die Mischung von 1,1 g rohem β -Apolacton, 5 ml 2N Natronlauge, 15 ml Wasser und 10 ml Alkohol wird 2 Std. zum Sieden erwärmt, die Lösung unter Köhlen kongosauer gestellt, die (-)- α -Aposäure mit Methylenchlorid extrahiert und im gleichen Lösungsmittel mit 600 mg Dicyclohexyl-carbodiimid bei 20° lactonisiert. Nach dem Abfiltrieren des Harnstoffs wird das Filtrat im Vakuum eingengt und das α -Apolacton aus Methanol kristallisiert; nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 165°; 860 mg; $[\alpha]_D = +64^\circ$ (Chloroform). Das Produkt ist nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit synthetischem (+)- α -Apopikrosikkimotoin.

SUMMARY

The total synthesis of several stereoisomeric 6,7-dimethoxy-analogues of podophyllotoxin, the main component of the resin of *Podophyllum emodi* and *P. peltatum* is described. One of the synthetic lactones, for which the name of picrosikkimotoin is proposed, corresponds in its configuration to picropodophyllin, the compound produced from podophyllotoxin by base-catalysed epimerisation. The structure corresponding to the synthetic picrosikkimotoin has been assigned by CHATTERJEE

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

and coworkers to the so called isosikkimotoxin, the product of the base-catalysed epimerisation of sikkimotoxin, a new lignan lacton isolated in 1950 by the Indian group from the rhizomes of *Podophyllum sikkimensis* R. CHATTERJEE *et* MUCKERJEE, and thought to be analogous to podophyllotoxin. The properties of the synthetic, optically active picosikkimotoxin, the structure and absolute configuration of which have been established unequivocally by stereochemical correlation with picropodophyllin, and of its acetyl derivative do not agree in all respects with published data for isosikkimotoxin and acetylisosikkimotoxin. This fact gives rise to some doubt as to the correctness of the proposed structure or the purity of the compounds from natural source. A direct comparison of the synthetic and natural compounds has not been possible, due to the unavailability of authentic material.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG., Basel

10. Die Glykoside des Milchsaftes von *Antiaris toxicaria* LESH aus Bogor (Java)¹⁾

Glykoside und Aglykone, 243. Mitteilung²⁾

von **Camilla Juslén, W. Wehrli** und **T. Reichstein**

(17. XI. 62)

Der Milchsaft von *Antiaris toxicaria* LESH aus Indonesien ist schon wiederholt untersucht worden³⁾. Es handelt sich aber um eine polymorphe Art. Unterschiede in der chemischen Beschaffenheit zeigen nicht nur Pflanzen aus verschiedenen Gegenden, sondern gelegentlich auch Bäume, die nahe beieinander wachsen⁶⁾. Kürzlich wurde über den Milchsaft von Pflanzen aus Malaya⁵⁾ berichtet. Hier beschreiben wir die möglichst genaue Analyse eines Milchsaftes aus Bogor, der von einem einzigen kultivierten Baum stammte.

Beschaffung des Ausgangsmaterials. 2,27 l Kambialsaft wurden am 25. 5. 1959 von einem ca. 10 m hohen Baum von *Antiaris toxicaria* LESH im Botanischen Garten Bogor gesammelt und in passender Blechflasche zur Konservierung mit ca. 1 l Alkohol und ca. 250 ml Chloroform versetzt. Die bis zum Hals gefüllte und gut verschlossene Flasche kam am 24. 8. 1959 in ausgezeichnetem Zustand in Basel an und wurde bis zur Aufarbeitung (am 22. 9. 1959) bei + 2° aufbewahrt⁷⁾.

1) Auszug aus der Dissertation von Frl. CAMILLA JUSLÉN, Helsinki 1962.

2) 242. Mitt.: A. M. KURITZKES *et al.*, Helv. 46, 8 (1963).

3) Lit. vgl. bei DOLDER *et al.*⁴⁾ und WEHRLI *et al.*⁵⁾.

4) F. DOLDER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, Helv. 38, 1364 (1955).

5) a) W. WEHRLI, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 45, 1183 (1962); b) W. WEHRLI, Helv. 45, 1206 (1962).

6) N. G. BISSET, Annales Bogorienses (Indonesia) 2, 211, 219 (1957).

7) Für die Beschaffung dieses wertvollen Materials möchten wir Herrn Ir. SOETOMO SOEROHALDOKO, Vorsteher des TREUB LABORATORY OF THE BOTANICAL GARDEN, Bogor, Indonesia, bestens danken. Ferner danken wir Herrn E. E. STECHER sowie der CIBA-AKTIENGESellschaft, Basel, auch hier nochmals für die freundliche Hilfe beim Transport. Das Material stammte von demselben Baum wie das von DOLDER *et al.*⁴⁾ untersuchte.