

## Decarbobenzoxylierung mit flüssigem Bromwasserstoff

Ausgangsmaterial*)	Endprodukt	umkrist. aus	Smp.	Rein-Ausbeute
Z-Gly— $\left. \begin{array}{l}   \\ \text{Bz-Cys-NH}_2 \end{array} \right\}$	$\begin{array}{c} \bar{\text{Br}} \quad \text{H}_2^+ \\   \quad   \\ \text{Gly} \text{---} \left. \begin{array}{l}   \\ \text{Bz-Cys-NH}_2 \end{array} \right\} \end{array}$	Methanol/Äther	177–181°	67%
Z-Gly— $\left. \begin{array}{l}   \\ \text{Bz-DL-Cys-NH}_2 \end{array} \right\}$	$\begin{array}{c} \bar{\text{Br}} \quad \text{H}_2^+ \\   \quad   \\ \text{Gly} \text{---} \left. \begin{array}{l}   \\ \text{Bz-DL-Cys-NH}_2 \end{array} \right\} \end{array}$	Methanol/Äther/ Essigester	165–170°	72%
Z-Cys-NH <sub>2</sub> $\left. \begin{array}{l}   \\ \text{Z-Cys-NH}_2 \end{array} \right\}$	$\begin{array}{c} \bar{\text{Br}} \quad \text{H}_2^+ \\   \quad   \\ \text{Cys-NH}_2 \text{---} \left. \begin{array}{l}   \\ \text{Z-Cys-NH}_2 \end{array} \right\} \end{array}$	Methanol	230–232°	83%
Bz-Gly-NHNNH— $\left. \begin{array}{l}   \\ \text{Z-D-Phe} \end{array} \right\}$	$\begin{array}{c} \bar{\text{Br}} \quad \text{H}_2^+ \\   \quad   \\ \text{Gly-NHNNH} \text{---} \left. \begin{array}{l}   \\ \text{Z-D-Phe} \end{array} \right\} \end{array}$	Methanol/Äther	235–237°	88%
Bz-Gly-NHNNH— $\left. \begin{array}{l}   \\ \text{Z-D-Ala} \end{array} \right\}$	$\begin{array}{c} \bar{\text{Br}} \quad \text{H}_2^+ \\   \quad   \\ \text{Gly-NHNNH} \text{---} \left. \begin{array}{l}   \\ \text{Z-D-Ala} \end{array} \right\} \end{array}$	Methanol/Äther	230–234°	88%

\*) Schreibweise nach Empfehlungen des 5. Europäischen Peptidsymposium, Oxfords 1962.

## ZUSAMMENFASSUNG

Zur Decarbobenzoxylierung von schwerlöslichen oder sehr empfindlichen Verbindungen empfiehlt sich die Benützung von flüssigem Bromwasserstoff. Er ist ein ausgezeichnetes Lösungsmittel und lässt sich nach beendigter Reaktion unter mildesten Bedingungen entfernen.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

### 239. Desoxypodophyllinsäure-1 $\beta$ -D-glucopyranosyl-ester, ein neues Lignanderivat aus *Podophyllum peltatum* L. und *P. emodi* WALL.

13. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe<sup>1)</sup>

von **Max Kuhn** und **A. von Wartburg**

(8. VIII. 63)

Vor einigen Jahren berichteten wir über das Vorkommen von Lignanglykosiden in den Wurzeln und Rhizomen von *Podophyllum*-Arten (Fam. *Berberidaceae*). Aus dem indischen *P. emodi* WALL. konnten damals Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid und 4'-Demethylpodophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid isoliert werden<sup>2)</sup>. Diese beiden Glucoside sind auch im amerikanischen *P. peltatum* L. (American mandrake) enthalten, begleitet von zwei neuen zuckerhaltigen Lignanen, die als  $\beta$ -Peltatin- $\beta$ -D-glucosid und

<sup>1)</sup> 12. Mitt.: M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Experientia* 19, 391 (1963).

<sup>2)</sup> A. STOLL, J. RENZ & A. VON WARTBURG, *Helv.* 37, 1747 (1954); *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3103 (1954); A. STOLL, A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, *ibid.* 76, 5004 (1954).

$\alpha$ -Peltatin- $\beta$ -D-glucosid charakterisiert wurden<sup>3)</sup>. Alle vier *Podophyllum*-Glucoside sind antimittotisch wirksam, allerdings wesentlich schwächer als ihre entsprechenden Aglykone<sup>4)</sup>. Neue Untersuchungen von *Podophyllum*-Extrakten mittels Dünnschichtchromatographie zeigten, dass neben den erwähnten Hauptglucosiden noch weitere zuckerhaltige Inhaltsstoffe auftreten können. Im Chromatogramm einer Rohglykosidfraktion aus *P. peltatum* (Fig. 1) waren z. B. mindestens 5 unbekannte, polare Stoffe zu erkennen. Bis jetzt liessen sich drei dieser Verbindungen, die wir vorläufig als Lignane F, H und J bezeichnen, in einheitlicher Form isolieren. Im folgenden beschreiben wir die Isolierung und Konstitutionsermittlung des Lignans J<sup>5)</sup>. Dieser neue Inhaltsstoff weist im Dünnschichtchromatogramm eine Laufstrecke auf, die zwischen den Werten für Podophyllotoxin-glucosid und  $\alpha$ -Peltatin-glucosid liegt (Fig. 1).

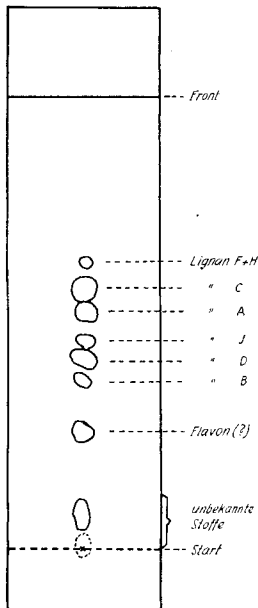


Fig. 1. Dünnschichtchromatogramm der Rohglucoside aus *P. peltatum*

Kieselgel; Fließmittel: Chloroform-Methanol-Wasser (70:25:5)  
Anfärbung: 1-proz. Lösung von Cer(IV)-ammoniumnitrat in  
50-proz. Schwefelsäure

Lignan C:  $\beta$ -Peltatin-glucosid  
Lignan A: Podophyllotoxin-glucosid  
Lignan D:  $\alpha$ -Peltatin-glucosid  
Lignan B: 4'-Demethylpodophyllotoxin-glucosid  
Lignan J  
Lignan F } neue glucosehaltige Inhaltsstoffe  
Lignan H }

*Isolierung von Lignan J.* Für die Gewinnung des neuen Lignans J standen uns 120 g Rohglykoside aus *P. peltatum* zur Verfügung<sup>6) 7)</sup>. Das Präparat wurde zur Vortrennung an Silicagelsäulen aufgezogen. Wassergesättigte Chloroform-Methanol-Gemische eluierten zunächst eine geringe Aglykonfraktion, gefolgt von den neuen Lignan F und H und dem Hauptteil des  $\beta$ -Peltatin-glucosids. Dann erschienen

<sup>3)</sup> A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, *Helv.* 40, 1331 (1957) und frühere Arbeiten.

<sup>4)</sup> H. EMMENEGGER, H. STÄHELIN & J. RUTSCHMANN, und J. RENZ & A. VON WARTBURG, *Arzneimittel-Forsch.* 11, 327, 459 (1961).

<sup>5)</sup> Über Lignan F ( $C_{28}H_{32}O_{13}$ ) und Lignan H ( $C_{27}H_{30}O_{12}$ ) werden wir später referieren.

<sup>6)</sup> Die Extraktion der Droge erfolgte wie früher beschrieben<sup>3)</sup>. Bei der Ausschüttlung verzichtete man auf die Chloroform-Butanol-(9:1)-Extraktion und zog die Glykoside direkt mit Chloroform-Butanol-(7:3) aus.

<sup>7)</sup> Die Isolierung von Lignan J aus dem Glykosidgemisch von *P. emodi* verläuft im Prinzip gleich. Die Abwesenheit der beiden Peltatin-glucoside erleichtert die Fraktionierung wesentlich.

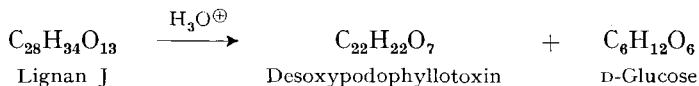
Podophyllotoxin-glucosid, in den späteren Fraktionen begleitet von Lignan J, und zuletzt die stark polaren Glucoside des  $\alpha$ -Peltatins und des 4'-Demethylpodophyllotoxins. Die Zusammensetzung der einzelnen Eluate wurde laufend durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Alle Fraktionen, die Lignan J enthielten, wurden zusammengefasst und weiteren Verteilungschromatographien unterworfen, wobei als stationäre Phase 25-proz. wässriger Äthanol und zur Entwicklung Essigester-Benzol dienten. Aus den angereicherten Spitzenfraktionen liessen sich schliesslich durch wiederholte Nachchromatographien an Silicagel mit Essigester-Benzol (85:15) bzw. mit Chloroform-Methanol (99:1) als Fließmittel, insgesamt 600 mg einheitliches Lignan J isolieren. Da im Rohglykosidpräparat ca. 3 g Lignan J enthalten waren, betrug damit die Ausbeute lediglich 20%; die grossen Verluste bei der Isolierung erklären sich aus dem strukturell bedingten, leicht verlaufenden Zerfall des Lignans J in Sekundärprodukte. Reines Lignan J stellt ein amorphes, weisses Pulver dar vom Smp. 123–128°;  $[\alpha]_D^{22} = -151^\circ$  (in Methanol). Aus den Mikroanalysen liess sich die Summenformel  $C_{28}H_{34}O_{13}$  mit drei Methoxygruppen ableiten. Erste Hinweise für das Vorliegen einer Lignanverbindung ergaben sich aus den Spektren: im UV. sind ein charakteristisches Maximum bei 289,5  $\mu$  ( $\log \epsilon = 3,68$ ) und im IR. (Fig. 2) die für aromatische Ringe typischen Banden bei 1590 und 1490  $\text{cm}^{-1}$  zu beobachten. Eine weitere auffallende Bande bei 1755  $\text{cm}^{-1}$ , die einer Carbonylschwingung zugeschrieben wird, erscheint für ein  $\gamma$ -Lacton vom Podophyllotoxin-Typ (1770–1780  $\text{cm}^{-1}$ ) zu kurzweilig und ist eher mit der Absorption eines offenen Esterderivates vereinbar. Lignan J besitzt 5 acylierbare OH-Gruppen, wie die Bildung eines Penta-O-acetylderivates  $C_{35}H_{44}O_{18}$  (III) zeigte. Bemerkenswert war ferner die rasche und stark positive Reaktion mit FEHLING'scher Lösung. Diese Befunde und die Löslichkeitseigenschaften von Lignan J deuteten auf das Vorliegen eines zuckerhaltigen Stoffes hin; exakte Beweise für eine Zuckerkomponente erbrachten jedoch erst die im nächsten Abschnitt beschriebenen Spaltungsreaktionen mit Säuren und Basen.

*Konstitution der Lignankomponente.* Lignan J wurde durch verdünnte Salzsäure rasch in zwei einheitliche Spaltstücke zerlegt. Bei dem einen handelt es sich um die vermutete Zuckerkomponente und zwar, wie aus vergleichenden Papierchromatogrammen hervorging, um Glucose. Das zweite Spaltstück, die Aglykonfraktion, fiel kristallisiert an und verhielt sich im Dünnschichtchromatogramm wie Desoxypodophyllotoxin (= Silicicolin (II)<sup>8</sup>). Auffallenderweise erfolgte die Spaltung von Lignan J auch bei der Chromatographie an üblichen Adsorptionsmitteln; dieses Verhalten erschwerte, wie bereits erwähnt, die Reindarstellung von Lignan J erheblich. So zerfiel bei der Fraktionierung von Lignan J an Silicagel stets ca.  $\frac{1}{4}$  des

<sup>8</sup>) Desoxypodophyllotoxin wird je nach Herkunft mit verschiedenen Trivialnamen bezeichnet: als Anthricin aus *Anthriscus sylvestris* HOFFM.: K. NOGUCHI & M. KAWANAMI, J. pharmac. Soc. Japan 60, 629 (1940); als Hernandion aus *Hernandia ovigera* L.: C. HATA, J. chem. Soc. Japan 63, 1540 (1942); als Silicicolin aus *Juniperus silicicola*: J. L. HARTWELL, J. M. JOHNSON, D. B. FITZGERALD & M. BELKIN, J. Amer. chem. Soc. 74, 4470 (1952); 75, 2138 (1953); J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *ibid.* 76, 4034 (1954). – Desoxypodophyllotoxin wurde schon früher aus *P. peltatum* isoliert: H. KOFOD & C. JØRGENSEN, Acta chem. scand. 9, 346 (1955). – Desoxypodophyllotoxin ist auch leicht partialsynthetisch durch Hydrogenolyse von Podophyllotoxin, Podophyllotoxinchlorid oder Epipodophyllotoxin zugänglich: A. W. SCHRECKER, M. M. TRAIL & J. L. HARTWELL, J. org. Chemistry 21, 292 (1956).

eingesetzten Materials in ein zuckerfreies Spaltprodukt  $C_{22}H_{22}O_7$  vom Smp.  $167-168^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$  (in Chloroform), dessen Identität mit Desoxypodophyllotoxin (II)<sup>8)</sup> durch den Vergleich der IR.-Spektren (Fig. 3) eindeutig bestätigt werden konnte.

Die angeführten Reaktionen führen zur folgenden Spaltungsgleichung:



IR.-Absorptionsspektren in  $CH_2Cl_2$

(Auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen.)

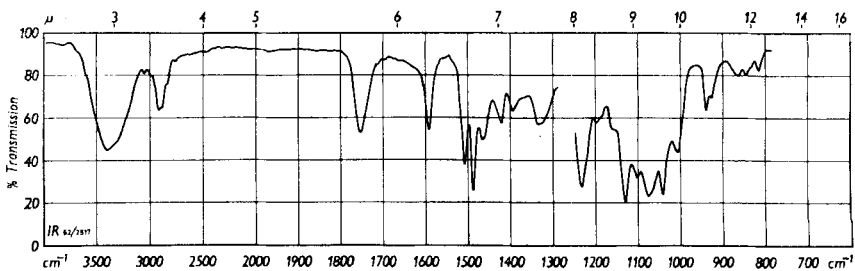


Fig. 2. Desoxypodophyllinsäure-1β-D-glucopyranosyl-ester (I) (= Lignan J)

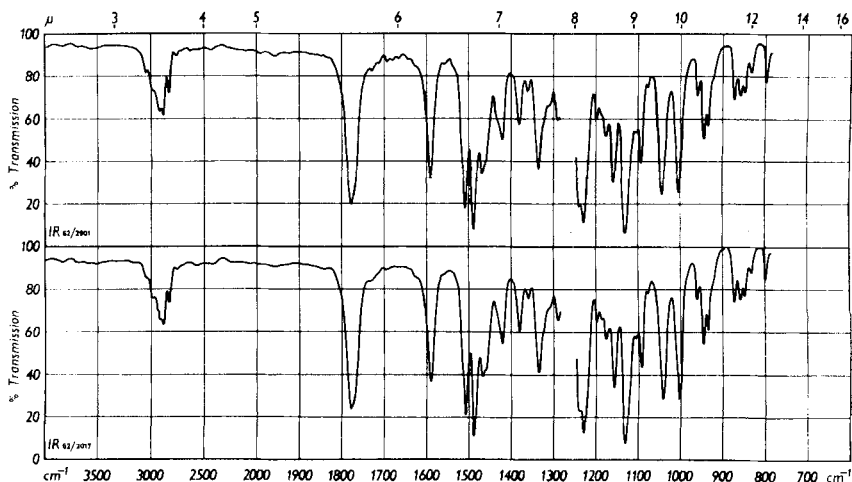


Fig. 3. Desoxypodophyllotoxin (V)

obere Kurve: Präparat aus Glucoseester I

untere Kurve: authentisches Präparat aus *Juniperus silicicola*<sup>8)</sup>

Desoxypodophyllotoxin (II), das über keine freie OH-Gruppe zur Bindung der Glucose verfügt, kann allerdings nicht genuin im Lignan J vorliegen, sondern muss bei der Hydrolyse als Sekundärprodukt entstehen. Für das primäre Aglykon ist vielmehr ein Cyclolignan mit geöffnetem Lactonring in Betracht zu ziehen, z. B.

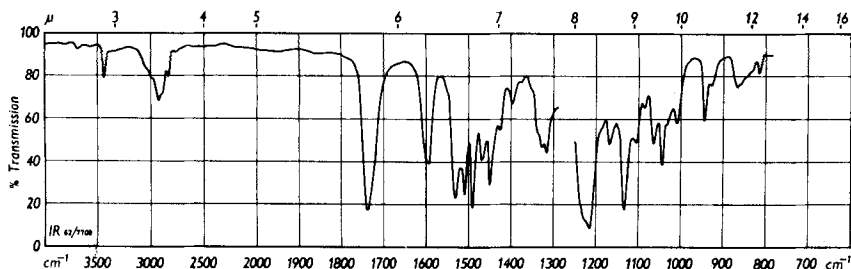


Fig. 4. Phenylurethan des Desoxypodophyllinsäure-methylesters (IX)

die noch unbekannte Desoxypodophyllinsäure<sup>9)</sup>. Die Glucose ist im Lignan J entweder glykosidisch mit dem primären Hydroxyl oder weit wahrscheinlicher über eine Esterbindung mit der Carboxylgruppe der Desoxypodophyllinsäure verknüpft (Formel I). Durch die Formulierung von Lignan J als Glucoseester I finden die erwähnte IR.-Bande bei 1755  $\text{cm}^{-1}$ , die Bildung eines Penta-O-acetylderivates (III) sowie der Verlauf der Hydrolyse (unter Lactonisierung der freigesetzten Desoxypodophyllinsäure zu Desoxypodophyllotoxin) eine zwanglose Erklärung.

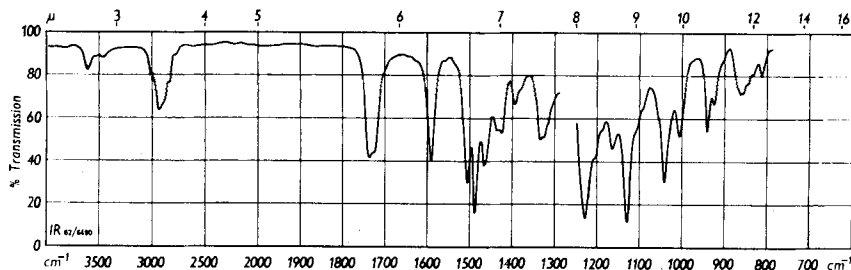


Fig. 5. Desoxypodophyllinsäure-methylester (VIII)

Ein weiteres wichtiges Indiz für das Vorliegen einer Estergruppierung erbrachte das Verhalten von Lignan J gegenüber Basen. Natriummethylat in Methanol bewirkte ebenfalls eine prompte Abspaltung der Glucose. Als Aglykon wurde das unter diesen Bedingungen zu erwartende Desoxypikropodophyllin (IV)<sup>10) 11)</sup> isoliert. Der basenkatalysierte Zerfall des Lignans J lässt sich als eine unter Nachbargruppen-Beteiligung erfolgende innere Umesterung auffassen, wobei die primäre OH-Gruppe der Desoxypodophyllinsäure die Glucose unter Ringschluss zum  $\gamma$ -Lacton (= Desoxypodophyllotoxin, II) ersetzt, das dann seinerseits der Isomerisierung zum Pikroderivat IV unterliegt. Durch den skizzierten Verlauf der basenkatalysierten Spaltung ist die Verknüpfung der D-Glucose über eine Esterbindung im Lignan J gut begründet;

<sup>9)</sup> Die Podophyllinsäure wurde kürzlich partialsynthetisch gewonnen: M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Experientia* 19, 391 (1963). Zur Nomenklatur siehe J. RUTSCHMANN & J. RENZ, *Helv.* 42, 890 (1959).

<sup>10)</sup> Über die Isomerisierungsreaktionen des Podophyllotoxins und seiner Derivate: J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 15, 84 (1958).

<sup>11)</sup> Desoxypikropodophyllin ist identisch mit Silicicolin-B, *iso*-Anthracin, *iso*-Hernandion und Cicutin: J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4034 (1954).

eine glykosidische Verknüpfung des Zuckers wäre unter diesen Bedingungen intakt geblieben<sup>12)</sup>.

*Struktur der Zuckerkomponente.* Im folgenden wurde versucht, durch Spaltung eines geeigneten Derivates von Lignan J und Charakterisierung der dabei anfallenden Bruchstücke das an der Esterbindung beteiligte Zuckerhydroxyl sowie die Ringgrösse der Zuckerkomponente zu bestimmen. Der Weg über die klassische Permethylierung war beim Lignan J nicht gangbar, da Vorversuche gezeigt hatten, dass bei der üblichen Einführung von Alkylgruppen sowohl Acylwanderung wie auch Abspaltung der Glucose und Lactonisierung eintreten können. Als günstige Schutzgruppe für die freien Zuckerhydroxyle erwies sich der Phenylurethanrest<sup>13)</sup>. Lignan J (I) lieferte mit Phenylisocyanat in Pyridin ein einheitliches, allerdings amorphes Derivat, dessen Zusammensetzung  $C_{63}H_{59}O_{18}N_5$ , wie erwartet, einem Penta-phenylurethan (V) entsprach. Aus orientierenden Spaltversuchen unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle der Reaktionsprodukte ging hervor, dass sich das Urethanderivat V am besten durch Erwärmen in Methanol in Gegenwart von Methansulfonsäure abbauen liess. Dabei konnten als Spaltprodukte ein Zuckerderivat VI, eine Lignansäure VII und ihr zugehöriger Methylester IX nachgewiesen werden. Bei kurzen Reaktionszeiten bildete sich neben der Zuckerverbindung vorwiegend freie Säure, bei längeren Einwirkungszeiten hauptsächlich ihr Methylester. Bei der präparativen Aufarbeitung wurde das Gemisch der Methanolyseprodukte mit Chloroform behandelt, wobei das Urethanderivat der Glucose ungelöst blieb. Das Zuckerspaltstück liess sich durch Umkristallisieren als reines Präparat der Formel  $C_{35}H_{34}O_{10}N_4$  gewinnen. Es enthielt 4 Urethanreste sowie 1 Methoxylgruppe und stimmte in allen Eigenschaften mit dem bekannten  $\beta$ -Methyl-D-glucopyranosid-2,3,4,6-tetra-phenylurethan (VI)<sup>14)</sup> überein. Die chloroformlöslichen Aglykonderivate (VII + IX) aus der Methanolyse von V wurden mit Diazomethan behandelt und lieferten ein einheitliches Produkt  $C_{30}H_{31}O_9N$ , das mit dem unten beschriebenen, durch Partialsynthese erhaltenen Phenylurethan des Desoxypodophyllinsäure-methylesters (IX) identisch war (IR.-Spektrum: Fig. 5).

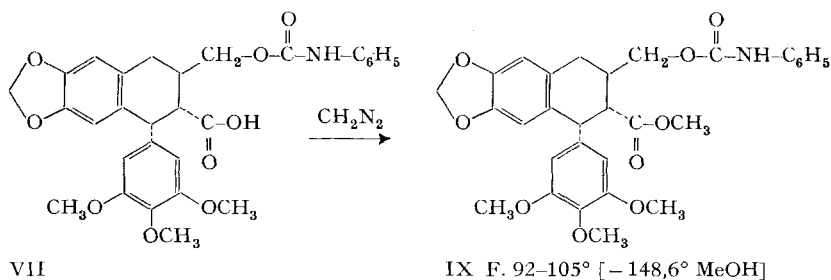
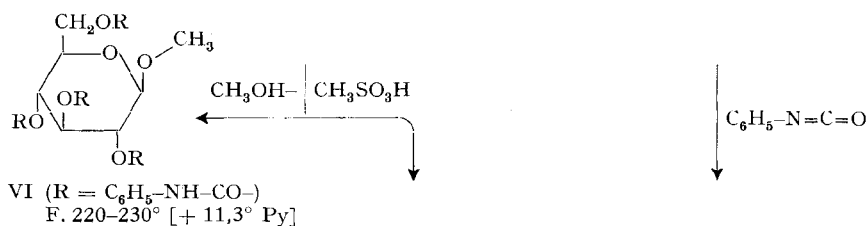
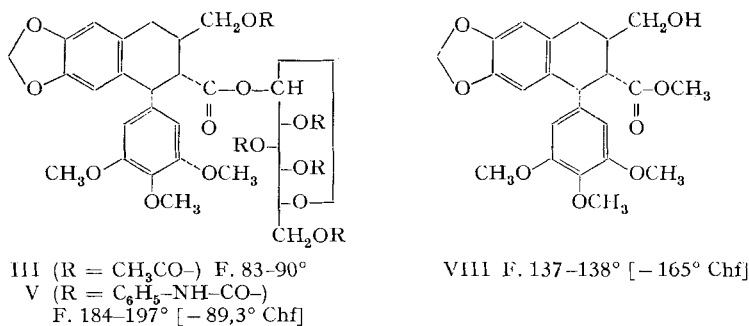
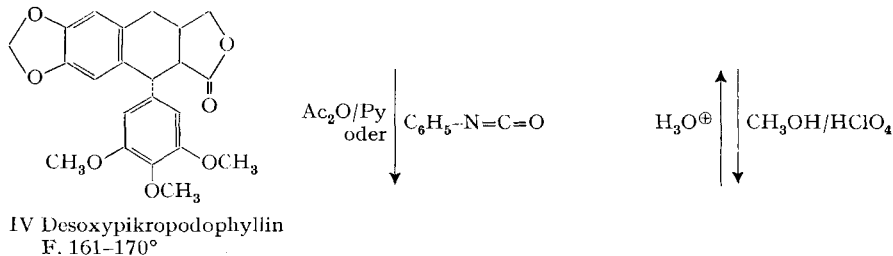
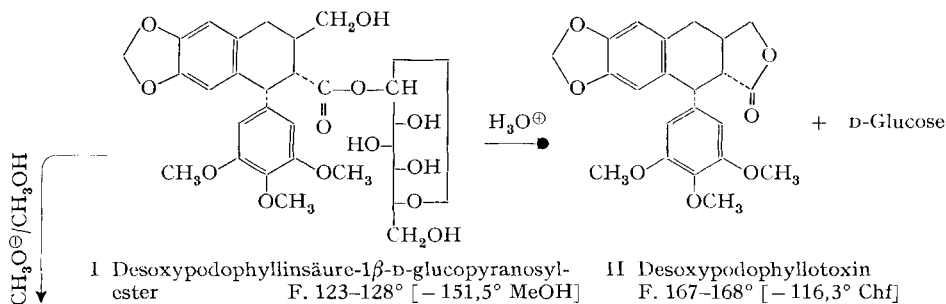
Die Bildung des Methylglykosids VI und der als Primärprodukt auftretenden Säure VII deutete darauf hin, dass die Methanolyse des Glucoseester-Derivates V über den Mechanismus einer Alkyl-Sauerstoff-Trennung verläuft. Bemerkenswert war ferner, dass lediglich das  $\beta$ -Anomere des Zuckerderivates (VI) gebildet wurde. Für diese Stereospezifität kann der grosse Rest der Phenylcarbonylgruppe an C-2 der Zuckereinheit verantwortlich sein, der das intermediär auftretende Carbonium-Ion A derart abschirmt, dass eine Substitution nur von der  $\beta$ -Seite erfolgen kann<sup>15)</sup>.

<sup>12)</sup> Bei der basenkatalysierten Methanolyse von Podophyllotoxin-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosid werden nur die Acetylreste, nicht aber die Glucose abgespalten: A. STOLL, J. RENZ & A. VON WARTBURG, *Helv.* 37, 1747 (1954).

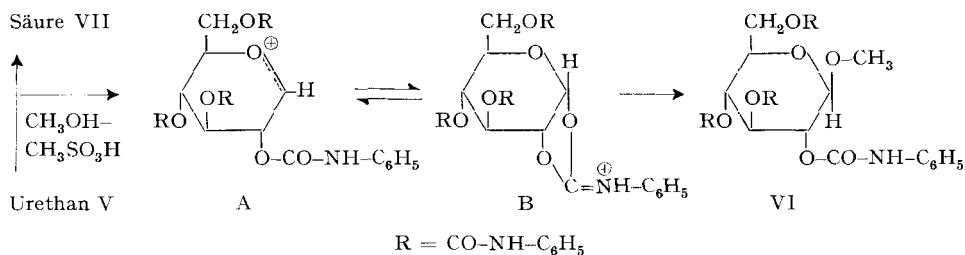
<sup>13)</sup> Phenylurethane wurden kürzlich bei der Konstitutionsermittlung der Zuckerkomponenten von Digitalisglykosiden als Zwischenprodukte benützt: H. LICHTI, M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Helv.* 45, 868, 881 (1962).

<sup>14)</sup> M. L. WOLFROTH & D. E. PLETCHER, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 1151 (1940).

<sup>15)</sup> Ein ähnlicher Fall stellt die saure Methanolyse von 1-Mesitoyl-2,3-dibenzoyl- $\beta$ -D-glucose dar. Unter Retention an C-1 wird ebenfalls vorwiegend das entsprechende  $\beta$ -Methylglucosid gebildet (Abschirmung durch den Benzoylrest): B. HELFERICH, W. PIEL & F. ECKSTEIN, *Chem. Ber.* 94, 491, 499 (1961).



Eine andere Erklärung besteht in der Annahme eines Zwischenproduktes B unter Beteiligung der  $-\text{CO}-\text{NH}-$ Gruppe des Urethanrestes an C-2, das ebenfalls nur eine  $\beta$ -Substitution zu VI erleiden könnte.



Aus den bei der Methanolyse von V isolierten Spaltprodukten VI, VII und IX geht eindeutig hervor, dass im Lignan J die Glucose in der Pyranoseform vorliegt und am C-1-Hydroxyl mit Desoxypodophyllinsäure verestert ist (Formel I). In Formel I ist lediglich die Konfiguration an C-1 der Glucose nicht völlig gesichert. Die vorgeschlagene  $\beta$ -Orientierung stützt sich auf den molaren Drehungsbeitrag der Glucose<sup>16)</sup>. Der berechnete Wert  $\Delta[\text{M}]_{\text{D}}$  Glucose =  $-184^\circ$  (in Methanol) ist trotz relativ grosser Abweichung von dem für andere  $1\beta$ -D-Glucoseester bestimmten Inkrement ( $\Delta[\text{M}]_{\text{D}}$  ca.  $-70^\circ$  bis  $-80^\circ$  in Wasser oder Methanol) nur mit einer  $\beta$ -Konfiguration verträglich. Mit diesen Ableitungen und Befunden ist die Struktur des Lignans J als *Desoxypodophyllinsäure-1 $\beta$ -D-glucopyranosyl-ester (I)* weitgehend bewiesen.

*Partialsynthese des Abbauproduktes IX.* Die zu Vergleichszwecken benötigte Verbindung IX war ausgehend von Desoxypodophyllotoxin (II) durch stereospezifische Öffnung des Lactonrings<sup>1)</sup> zugänglich. Beim Erwärmen von Desoxypodophyllotoxin (II) in Methanol unter Zugabe von Perchlorsäure bildete sich ein Gemisch des bisher unbekanntes Desoxypodophyllinsäure-methylesters (VIII) mit Ausgangslacton II, im Verhältnis von ca. 1 : 1. Eine Trennung der beiden Komponenten gelang durch Chromatographie an Silicagel. Reiner Desoxypodophyllinsäure-methylester C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub> (VIII) bildet farblose Kristalle vom Smp. 137–138°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -165^\circ$  (in Chloroform) (IR.-Spektrum: Fig. 5). Mit Phenylisocyanat erhielt man aus VIII ein kristallisiertes Urethanderivat C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>N, das mit Desoxypodophyllinsäure-methylester-phenylurethan (IX), dem oben beschriebenen Spaltprodukt aus V, in allen Eigenschaften übereinstimmte (IR.-Spektrum: Fig. 4). Mit dem freien Hydroxysäureester VIII wurden noch folgende Reaktionen ausgeführt: Erwärmen von VIII mit verd. Schwefelsäure in Aceton regenerierte Desoxypodophyllotoxin (II), ein Beweis für die intakte 2 : 3-*trans*-Konfiguration des Methylesters VIII.

Versuche, um ausgehend von VIII zur freien Desoxypodophyllinsäure zu gelangen, führten nicht zum Ziel, da bei der alkalischen Hydrolyse Isomerisierung unter Bildung von Desoxypikropodophyllinsäure<sup>18)</sup> eintrat. Andererseits ergab Desoxypodophyllinsäure-methylester (VIII) mit NaOCH<sub>3</sub> in Methanol ein Gemisch

<sup>16)</sup> Der molekulare Drehungsbeitrag  $[\text{M}]_{\text{D}}$  der Glucose wurde in analoger Weise wie bei Cardenolid-glykosiden<sup>17)</sup> berechnet:  $\Delta[\text{M}]_{\text{D}} = [\text{M}]_{\text{D}} \text{Glucosester} - [\text{M}]_{\text{D}} \text{Säure bzw. Säuremethylester}$ .

<sup>17)</sup> W. KLYNE, *Biochem. J.* **47**, XL1 (1950).

<sup>18)</sup> A. W. SCHRECKER & M. M. TRAIL, *J. org. Chemistry* **23**, 767 (1958).



von Reaktionsprodukten, das sich auf Grund der Dünnschichtchromatographie aus Desoxypodophyllotoxin (II), Desoxypikropodophyllin (IV) und Ausgangsmaterial (VIII) zusammensetzte. Bei längeren Reaktionszeiten liess sich nur noch das Pikrolacton IV nachweisen. Die Lactonisierung erfolgt unter Beteiligung der benachbarten primären OH-Gruppe zuerst zum Desoxypodophyllotoxin (II), das dann zum Pikroderivat (IV) epimerisiert wird. Die Reaktion verläuft somit völlig analog zu der oben beschriebenen basenkatalysierten Umesterung von Lignan J (I) zu Desoxypikropodophyllin (IV).

*Zur Biogenese der Lignane.* Mit Desoxypodophyllinsäure-1 $\beta$ -D-glucopyranosylester (I) (= Lignan J) ist u. W. erstmals ein zuckerhaltiges Lignanderivat in Form seines Glucoseesters aufgefunden worden. Es liegt nahe, einen derartig gebauten Naturstoff mit der Biogenese der Lignane in Beziehung zu bringen. Als Vorläufer der Lignane werden Phenylpropanoide (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-Einheiten), speziell Hydroxyzimtsäuren, angenommen, die bekanntlich auch als Bausteine des Lignins, der Cumarine und der Flavonoide auftreten<sup>19</sup>). Es ist nun bemerkenswert, dass in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren<sup>20</sup>) gezeigt werden konnte, dass die im Pflanzenreich weit verbreiteten Hydroxyzimtsäuren häufig als Glucoseester vorkommen. Folgt man der besonders von ERDTMAN und von BARTON vertretenen Ansicht, wonach die Lignane durch enzymatische, unter  $\beta$ : $\beta$ -Kupplung verlaufende Phenoloxydation<sup>21</sup>) gebildet werden, so kann Lignan J als natürliches Zwischenprodukt der Lignan-Biosynthese aufgefasst werden. Dem Glucoserest könnten wichtige Funktionen bei der Steuerung der Kondensationsreaktionen bzw. als Schutz der freien Carboxylgruppe zugeschrieben werden. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang der *in vitro* leicht verlaufende Übergang von Lignan J (I) in Desoxypodophyllotoxin (II).

### Experimenteller Teil <sup>22)</sup>

*Isolierung von Lignan J (I)*<sup>22)</sup>. 120 g Rohglykosid-Extrakt aus *P. peltatum*<sup>6)</sup> wurden in Portionen an Silicagel chromatographiert:

250 g aktives Silicagel<sup>23)</sup> wurden mit 187,5 g Wasser vermischt und unter Rühren in eine mit dem Elutionsmittel gefüllte Glasröhre ( $\varnothing = 5$  cm) eingetragen. Nach Abtropfen des überstehenden Lösungsmittels beschickte man die Säule mit 6 g Glykosidgemisch, gelöst in 7 bis 10 ml Methanol. Zur Elution diente Chloroform + 3% Methanol, das mit Wasser gesättigt wurde

<sup>19)</sup> Vgl. z. B. H. GRIESEBACH & W. D. OLLIS, *Experientia* 17, 4 (1961); R. ROBINSON, *The Structural Relations of Natural Products*, Clarendon Press, Oxford 1955; K. FREUDENBERG, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 20, 41 (1962).

<sup>20)</sup> J. B. HARBORNE & J. J. CORNER, *Biochem. J.* 81, 242 (1961); L. BIRKOFER, CH. KAISER, W. NOUVERTNÉ & U. THOMAS, *Z. Naturforsch.* 16b, 249 (1961); J. J. CORNER, J. B. HARBORNE, S. G. HUMPHRIES & W. D. OLLIS, *Phytochemistry* 1, 73 (1962); V. C. RONECKLES & K. WOOLRICH, *ibid.* 2, 1 (1963).

<sup>21)</sup> H. ERDTMAN & C. A. WACHTMEISTER, *Festschrift Prof. A. STOLL*, Basel 1957, S. 144; D. H. R. BARTON & T. COHEN, *ibid.*, S. 133.

<sup>22)</sup> Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Zur Messung der optischen Drehwerte wurden die Substanzen bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden vorwiegend auf Kieselgelplatten ausgeführt und die Lignan-Komponenten durch Besprühen mit einer 1-proz. Lösung von Cer(IV)-ammoniumnitrat in 50-proz. Schwefelsäure und anschliessendes Erwärmen auf 120° sichtbar gemacht.

<sup>23)</sup> Herstellung des aktiven Silicagels nach: A. STOLL, E. ANGLIKER, F. BARFUSS, W. KUSSMAUL und J. RENZ, *Helv.* 34, 1460 (1951).

(Fraktionen à 250 ml). Die Zusammensetzung der einzelnen Eluate wurde mittels Dünnschichtchromatographie an Kieselgelplatten (FlieBmittel: Chloroform-Methanol-(70:25), wassergesättigt) bestimmt (Tab. 1).

Tabelle 1. *Vortrennung der Rohglykoside an Silicagel*

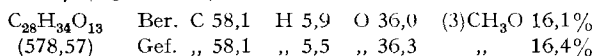
Fr. Nr.	mg	Lignankomponenten
0-10	121	Aglykone
11-12	978	Lignan F, Lignan H, $\beta$ -Peltatin-glucosid + wenig Podophyllotoxin-glucosid
13-15	1889	wenig $\beta$ -Peltatin-glucosid + Podophyllotoxin-glucosid
16-19	315	Podophyllotoxin-glucosid, Lignan J, $\alpha$ -Peltatin-glucosid
20-30	741	$\alpha$ -Peltatin-glucosid
31-42	448	4'-Demethylpodophyllotoxin-glucosid und polarere Anteile

Diese Vortrennung lieferte aus 120 g Rohglykosiden 12,5 g eines an Lignan J angereicherten Präparates. Die weitere Fraktionierung erfolgte an einer Säule aus 350 g Silicagel, die wie oben beschrieben präpariert wurde, wobei das Adsorptionsmittel jedoch mit 350 g 50-proz. Äthanol anstatt mit Wasser imprägniert wurde. Nach Auftragen des Präparates (gelöst in 14 ml 50-proz. Äthanol) eluierte man mit Essigester + 10% Benzol (wassergesättigt). Dabei gewann man zuerst eine kleine Menge Aglykonfraktion, gefolgt von 6,8 g fast reinem Podophyllotoxin-glucosid. Dann erschienen 2,34 g einer Mischfraktion bestehend aus Lignan J, Podophyllotoxin-glucosid und  $\beta$ -Peltatin-glucosid. Mit Essigester + 5% Benzol (wassergesättigt) wurden schliesslich 1,69 g Lignan J, begleitet von wenig Podophyllotoxin-glucosid und  $\alpha$ -Peltatin-glucosid, gewonnen. 1,11 g eines ähnlich zusammengesetzten Lignan-J-reichen Präparates erhielt man durch Nachchromatographie der obigen 2,34 g Mischfraktion. Die beiden angereicherten J-Präparate wurden vereinigt (2,80 g) und an 200 g Silicagel, imprägniert mit 210 g 30-proz. Äthanol, fraktioniert. Wassergesättigter Essigester mit 10% Benzol eluierte zunächst 265 mg Aglykone und Podophyllotoxin-glucosid, dann folgten 2,32 g stark angereichertes Lignan J. Zweimalige Nachchromatographie dieses Präparates an Silicagel (imprägniert mit 75 Gewichtsteilen Methanol-Wasser-1:3) lieferte 995 mg Lignan J, das noch eine kleine Beimengung von  $\alpha$ -Peltatin-glucosid enthält. Die letzte Reinigung erfolgte durch Verteilung dieses Präparates an wassergesättigtem Silicagel und Elution mit Essigester + 15% Benzol (wassergesättigt) (Tab. 2).

Tabelle 2. *Chromatographie von Lignan J an Silicagel*

Fr. Nr.	mg	Lignankomponenten
1-5	66	Aglykon (= krist. Desoxypodophyllotoxin)
6-7	27	Lignan J + wenig Podophyllotoxin-glucosid
8-12	434	reinstes Lignan J
13-20	235	Lignan J + wenig $\alpha$ -Peltatin-glucosid
21-23	182	reines $\alpha$ -Peltatin-glucosid

Total liessen sich (nach analoger Aufarbeitung sämtlicher Zwischenfraktionen) 600 mg einheitliches Lignan J (= Desoxypodophyllinsäure-1 $\beta$ -D-glucoopyranosyl-ester, I) isolieren. Das Analysenpräparat wurde aus Aceton-Äther umgefällt und lieferte ein weisses Pulver vom Smp. 123-128°;  $[\alpha]_D^{25} = -151,5^\circ$  ( $c = 0,575$  in Methanol). IR.-Spektrum: Fig. 2; UV.-Spektrum in Methanol:  $\lambda_{max} = 289 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,68$ ).



*Penta-O-acetylderivat III*: 50 mg Lignan J (I) wurden mit 1 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml abs. Pyridin über Nacht bei Zimmertemp. stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung fielen 72 mg rohes Acetylderivat an, das man zur Reinigung zweimal an der 80fachen Menge trockenem

Kieselgel chromatographierte. Chloroform eluierte 34 mg reines, amorphes Pentaacetat III vom Smp. 83–90°.

$C_{38}H_{44}O_{18}$	Ber. C 57,9	H 5,6	O 36,5	(3)CH <sub>3</sub> O 11,8	(5)CH <sub>3</sub> CO 27,3%
(788,75)	Gef. „ 58,1	„ 5,7	„ 36,3	„ 11,5	„ 28,9%

*Hydrolyse von Desoxypodophyllinsäure-1 $\beta$ -D-glucopyranosyl-ester (Lignan J) (I).* – a) *Mit verdünnter Salzsäure:* 30 mg Lignan J (I) wurden mit 0,5 ml 2N Salzsäure 4 Std. auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen versetzte man die Lösung mit 0,5 ml Aceton und neutralisierte mit Silbercarbonat. Die Silbersalze wurden entfernt, das klare Filtrat mit 3 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 5 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen lieferten nach dem Eindampfen 15 mg krist. Aglykonfraktion, die im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Fließmittel: Chloroform + 1% Methanol, oder Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Platten, Fließmittel: Benzol-Chloroform-2:1) die gleiche Laufstrecke und Anfärbbarkeit wie Desoxypodophyllotoxin (II) zeigte. Aus der wässrigen Phase konnten 9 mg einheitliche Zuckerfraktion isoliert und mittels Papierchromatographie als Glucose identifiziert werden (z. B. WHATMAN Nr. 3, Fließmittel: Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5, Besprühen mit Anilinphtalat).

b) *Durch Chromatographie an Silicagel:* 110 mg Lignan J (I) wurden an 15 g Silicagel, wassergesättigt, aufgezogen. Mit Essigester-Benzol-(4:1), wassergesättigt, liessen sich 29 mg Vorfraktion eluieren; die späteren Fraktionen enthielten reines Lignan J. Umkristallisation der Vorfraktion aus Methanol und Methanol-Wasser lieferte flache Stäbchen vom Smp. 167–168°;  $[\alpha]_D^{25} = -96,0^\circ$  ( $c = 0,651$  in Methanol) und  $-116,3^\circ$  ( $c = 0,503$  in Chloroform). Das Präparat gab mit authentischem Desoxypodophyllotoxin (II) (isoliert aus *Juniperus silicicola*<sup>8)</sup>) keine Smp.-Depression und verhielt sich auch im Dünnschichtchromatogramm wie die Testsubstanz; Vergleich des IR-Spektrums siehe Fig. 3.

$C_{22}H_{22}O_7$	Ber. C 66,3	H 5,6	O 28,1	(3)CH <sub>3</sub> O 23,4%
(398,41)	Gef. „ 66,3	„ 5,7	„ 27,9	„ 23,3%

*Basenkatalysierte Spaltung von I zu IV.* 22 mg Lignan J (I) in 0,5 ml abs. Methanol wurden mit 0,1 ml Natriummethylat-Lösung (4,6 mg Natrium/1 ml abs. Methanol) bei Zimmertemp. versetzt. Dünnschichtchromatographie einer Probe zeigte, dass schon nach 15 Min. kein Ausgangsmaterial mehr vorlag. Nach einstündigem Stehen bei 20° wurde mit Eisessig angesäuert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Methanol-Wasser 6 mg Kristalle vom Smp. 161–170°. Der Misch.-Smp. mit Desoxypikropodophyllin (IV)<sup>11)</sup> war ohne Erniedrigung und die Laufstrecken im Dünnschichtchromatogramm (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Platten, Fließmittel: Benzol-Chloroform 2:1) waren gleich.

*Penta-phenylurethan (V) des Desoxypodophyllinsäure-1 $\beta$ -D-glucopyranosyl-esters (I).* 320 mg im Hochvakuum getrocknetes Lignan J wurden in 3 ml abs. Pyridin gelöst, mit 0,88 ml Phenylisocyanat versetzt und 4 Std. auf 40° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 15° fügte man 0,5 ml Methanol zu, liess  $\frac{1}{2}$  Std. stehen und dampfte die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, wobei 29 mg kristallisierter Diphenylharnstoff ungelöst blieben. Die Benzollösung wurde eingedampft und das rohe Phenylurethan an trockenem Silicagel chromatographiert. Mit Benzol-Chloroform-Gemischen liess sich zunächst Phenylmethylurethan auswaschen. Reines Chloroform eluierte dann 560 mg Penta-phenylurethan V. Das Präparat bildete ein farbloses, amorphes Pulver vom Smp. 184–197° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = -89,3^\circ$  ( $c = 0,627$  in Chloroform).

$C_{63}H_{59}O_{18}N_5$	Ber. C 64,4	H 5,1	O 24,5	N 6,0	(3)CH <sub>3</sub> O 7,9%
(1174,18)	Gef. „ 64,3	„ 5,2	„ 24,0	„ 5,9	„ 7,6%

*Methanolyse des Penta-phenylurethans V.* Eine Lösung von 413 mg Penta-phenylurethan in 9 ml abs. Methanol wurde mit 1 ml Methansulfonsäure 1 Std. 45 Min. unter Rückfluss erwärmt. Man versetzte mit Wasser und engte im Vakuum bei 40° auf ca. 10 ml ein. Das rein wässrige Konzentrat wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten, neutral gewaschenen Essigesterphasen lieferten nach Eindampfen 438 mg Spaltprodukte. Beim Digerieren mit 5 ml Chloroform blieben 175 mg rohes Zuckerurethan VI ungelöst. Die chloroformlöslichen Anteile (280 mg) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert und lieferten 280 mg Aglykonfraktion (IX).

*$\beta$ -Methyl-D-glucopyranosid-2,3,4,6-tetra-phenylurethan (VI).* 173 mg in Chloroform unlösliche Anteile aus obiger Methanolyse lieferten nach Umkristallisation aus Methanol 125 mg farblose Nadelchen vom Smp. 220–230°;  $[\alpha]_D^{20} = +11,3^\circ$  ( $c = 0,443$  in Pyridin). Das Präparat erwies sich

nach Misch-Smp., Vergleich der IR.-Spektren und Verhalten im Dünnschichtchromatogramm als identisch mit  $\beta$ -Methyl-D-glucopyranosid-2,3,4,6-tetra-phenylurethan<sup>14)</sup> (VI).

$C_{35}H_{34}O_{10}N_4$	Ber. C 62,7	H 5,1	O 23,8	N 8,4	$CH_3O$ 4,6%
(670,68)	Gef. „ 62,8	„ 5,0	„ 23,6	„ 8,1	„ 4,6%

*Desoxypodophyllinsäure-methylester-phenylurethan (IX).* — a) *Aus Methanolyse von V:* 280 mg methylierte Aglykonfraktion aus der Methanolyse von V wurden an Silicagel, imprägniert mit 20% Wasser, chromatographiert. Benzol-Chloroform-(3:1) eluierten 154 mg Material, das im Dünnschichtchromatogramm einheitlich war (Silicagel, Fließmittel: Chloroform + 1% Methanol). Aus Methanol-Äther-Pentan resultierten farblose Kristalle vom Smp. 98–110°;  $[\alpha]_D^{20} = -147,5^\circ$  ( $c = 0,756$  in Methanol). Das Präparat war nach Misch-Smp. und Verhalten bei der Dünnschichtchromatographie und nach dem IR.-Spektrum (Fig. 4) mit dem unten beschriebenen Phenylurethan IX des Desoxypodophyllinsäure-methylesters identisch.

$C_{30}H_{31}O_9N$	Ber. C 65,6	H 5,7	O 26,2	N 2,5	$CH_3O$ 22,6%
(549,58)	Gef. „ 65,6	„ 5,9	„ 26,1	„ 2,9	„ 23,1%

b) *Aus Desoxypodophyllinsäure-methylester (VIII):* Eine Lösung von 1,72 g Desoxypodophyllinsäure-methylester (VIII) in 5 ml abs. Pyridin wurde mit 1,2 g Phenylisocyanat versetzt und 2 Std. auf 40° erwärmt. Nach Abkühlen auf 20° fügte man 1 ml Wasser zu, liess 15 Min. stehen und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand nahm man in Benzol auf, wobei Diphenylharnstoff ungelöst blieb. Die Benzollösung wurde durch eine Schicht Kieselgel (3 g) und  $Al_2O_3$  (2 g) filtriert und ergab nach Eindampfen 1,51 g farblosen Schaum. Aus Methanol-Äther-Pentan kristallisierten 885 mg Phenylurethan IX vom Smp. 92–105°;  $[\alpha]_D^{21} = -148,6^\circ$  ( $c = 0,562$  in Methanol). Das Präparat stimmte in allen Eigenschaften mit dem oben erhaltenen Spaltprodukt IX überein. IR.-Spektrum siehe Fig. 4.

$C_{30}H_{31}O_9N$	Ber. C 65,6	H 5,7	O 26,2	N 2,5	$CH_3O$ 22,6%
(549,58)	Gef. „ 65,8	„ 5,7	„ 25,8	„ 2,6	„ 22,5%

*Desoxypodophyllinsäure-methylester (VIII).* 10 g Desoxypodophyllotoxin (II) (hergestellt durch Hydrogenolyse von Podophyllotoxin<sup>24)</sup>) wurden in 300 ml Methanol gelöst, mit 0,5 ml 70-proz. Perchlorsäure versetzt und 10 Std. unter Rückfluss erwärmt. Dann fügte man weitere 0,3 ml Perchlorsäure zu und kochte erneut 10 Std. unter Rückfluss. Anschliessend neutralisierte man mit  $BaCO_3$ , entfernte die Bariumsalze und engte das Filtrat im Vakuum auf ca. 50 ml ein. Das Konzentrat wurde in 200 ml Wasser gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen wurden mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand zeigte im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel mit Chloroform + 1% Methanol als Fließmittel zwei Flecke, die dem Methylester VIII (langsamer laufend) und dem Ausgangsmaterial zukamen. Zur Abtrennung des Methylesters wurde das Methanolysegemisch an trockenem Silicagel chromatographiert. Mit Benzol-Chloroform-Gemischen liessen sich zunächst 4,5 g Desoxypodophyllotoxin eluieren. Die späteren Fraktionen und die Eluate mit reinem Chloroform lieferten 4,4 g einheitlichen Desoxypodophyllinsäure-methylester (VIII). Aus Äther farblose Kristalle vom Smp. 137–138°;  $[\alpha]_D^{20} = -159,7^\circ$  ( $c = 0,588$  in Methanol) und  $-165,0^\circ$  ( $c = 0,606$  in Chloroform). IR.-Spektrum siehe Fig. 5.

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	$CH_3O$ 28,8%
(430,45)	Gef. „ 63,9	„ 6,0	„ 29,3	„ 28,8%

*Desoxypodophyllotoxin (II) aus Desoxypodophyllinsäure-methylester (VIII).* 250 mg Methylester VIII in 4 ml Aceton wurden mit 1 ml Wasser und 0,2 ml Methansulfonsäure 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Man versetzte mit 5 ml Wasser, entfernte das Aceton durch Einengen im Vakuum und schüttelte das rein wässrige Konzentrat mit Chloroform aus. Die Chloroform-extrakte wurden neutral gewaschen und eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Äthanol 210 mg Kristalle vom Smp. 166–169°;  $[\alpha]_D^{21} = -122,6^\circ$  ( $c = 0,608$  in Chloroform). Das Präparat stimmte in allen Eigenschaften mit Desoxypodophyllotoxin (II) überein. IR.-Spektrum siehe Fig. 3.

*Basenkatalysierte Lactonisierung von VIII zu Desoxypodophyllotoxin (II) und Desoxypikropodophyllin (IV).* Eine Lösung von 50 mg Methylester VIII in 3,5 ml abs. Methanol wurde mit 0,5 ml einer Natriummethylat-Lösung (20 mg Na/ml) versetzt und bei Zimmertemp. stehenge-

<sup>24)</sup> A. W. SCHRECKER, M. M. TRAIL & J. L. HARTWELL, J. org. Chemistry 27, 292 (1956).

lassen. Nach 1, 2, 4, 8 und 15 Min. wurden je 0,4 ml Lösung abpipettiert, mit 0,1 ml 5-proz. Essigsäure in Methanol versetzt und mittels Dünnschichtchromatographie analysiert ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Platten, Fließmittel: Chloroform-Benzol-1:2). Nach einer Reaktionszeit von 1–4 Minuten liess sich Desoxypodophyllotoxin (II) neben Desoxypikropodophyllin (IV) und Ausgangsmaterial (VIII) nachweisen. Später trat nur noch die Pikroverbindung IV auf; nach ca. 15 Min. begann Desoxypikropodophyllin (IV) in der Reaktionslösung auszukristallisieren.

## SUMMARY

The isolation of lignan J,  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{13}$ , a new compound from the roots and rhizomes of American *Podophyllum peltatum* L. and Indian *P. emodi* WALL. is described. Lignan J is easily cleaved to desoxypodophyllotoxin and D-glucose. By degradation of its penta-phenylurethane, the structure of lignan J has been deduced as the 1 $\beta$ -D-glucopyranosylester of desoxypodophyllinic acid. It is suggested that glucose esters of this type may act as intermediates in the biogenesis of lignans.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien  
SANDOZ AG., Basel

**240. Etudes sur les matières végétales volatiles CLXXXVII<sup>1)</sup>.  
Présence de maaliol et de valéranone dans l'huile essentielle  
de Spikenard (*Nardostachys jatamansi* DC.) chinoise**

par Yves-René Naves

Dédié au Professeur THÉODORE POSTERNAK pour son soixantième anniversaire.

(9 VIII 63)

L'huile essentielle de Spikenard<sup>2)</sup> est obtenue à partir d'une valérianaçée: *Nardostachys jatamansi* (ROXB.) DC. (= *Patrinia jatamansi* WALLICH = *Valeriana spica* VAHL), qui croît dans l'Himalaya. Depuis 1955, elle est distillée régulièrement en Chine, dans le nord-est du Ssen-tch'ouan<sup>3)</sup>.

Elle renferme une forte proportion de sesquiterpènes parmi lesquels ont été identifiés le calarène (ou  $\beta$ -gurjunène) (I), le  $\beta$ -maaliène (II)<sup>4)</sup>, et l'aristolène (III)<sup>5)</sup>.

J'ai examiné, en 1957, avec l'assistance technique de Mme D. MARCOVICI, l'huile essentielle de Spikenard de Chine et nous en avons isolé par distillation, succédant aux sesquiterpènes, des fractions se solidifiant à froid, d'où nous avons retiré, par recristallisations, du (+)-maaliol (IV). Ce produit s'est révélé identique à un échan-

<sup>1)</sup> CLXXXVIe comm.: Bull. Soc. chim. France, à l'impression.

<sup>2)</sup> Cf. E. GILDEMEISTER & FR. HOFFMANN, Die ätherischen Öle, 4e éd. par W. TREIBS & K. BOURNOT, 7, 542, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

<sup>3)</sup> CHIANG HSI-CHANG, Perfum. essent. Oil Rec. 49, 15 (1958).

<sup>4)</sup> G. BÜCHI, F. GREUTER & T. TOKOROYAMA, Tetrahedron letters 1962 (18), 827; cf. au sujet du calarène: J. URKOČ, J. KŘEPINSKY, V. HEROUT & F. ŠORM, *ibid.* 1963 (4), 225.

<sup>5)</sup> P. PESNELLE & G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France 1963, 913.