

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. FRIEDMAN, A. P. IRSA & G. WILKINSON, J. Amer. chem. Soc. 77, 3689 (1955).  
 [2] L. KAPLAN, W. L. KESTER & J. J. KATZ, J. Amer. chem. Soc. 74, 5531 (1952).  
 [3] Vgl. die Zusammenfassungen G. WILKINSON & F. A. COTTON, Cyclopentadienyl and Arene Compounds, in Progr. inorg. Chemistry (F. A. Cotton ed.) 7, 1–124 (1959); R. PETTIT & G. F. EMERSON in Advances organometallic Chemistry (F. G. A. Stone & R. West ed.) 7, 1–46 (1964); E. O. FISCHER & H. WERNER, Metall- $\pi$ -Komplexe mit di- und oligoolefinischen Liganden, Verlag Chemie 1963.  
 [4] G. WILKINSON, F. A. COTTON & J. M. BIRMINGHAM, J. inorg. nucl. Chemistry 2, 95 (1956); vgl. ferner J. F. CORDES & S. SCHREINER, Z. anorg. allgem. Chem. 299, 87 (1959).  
 [5] T. S. PIPER, F. A. COTTON & G. WILKINSON, J. inorg. nucl. Chemistry 7, 165 (1955).

## 165. Zur Struktur des Sikkimotoxins

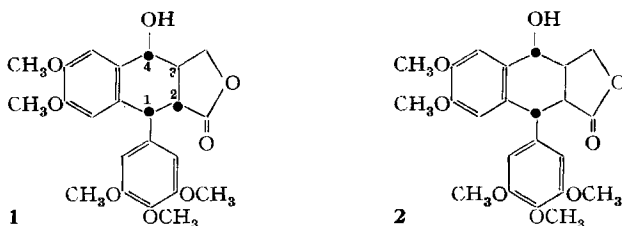
## II. Partialsynthese der 6,7-Dimethoxy-Analogen von Podophyllotoxin, Epi-, Neo- und Desoxy-podophyllotoxin

17. Mitteilung über mitoschemmende Naturstoffe [1]<sup>1)</sup>

von E. Schreier

(16. VI. 64)

Im Verlaufe unserer Arbeiten über Struktur-Wirkungsbeziehungen auf dem Gebiet der Podophyllum-Lignane haben sich Befunde ergeben, die starke Zweifel an der Richtigkeit der für Sikkimotoxin [2], einen Inhaltsstoff von *Podophyllum sikkimensis* CHATTERJEE et MUKERJEE [3], vorgeschlagenen Struktur **1** [4] [5] aufgenommen lassen. In einer ersten Publikation [6] haben wir bereits auf Unterschiede hingewiesen, die zwischen natürlichen und synthetischen Produkten aus der Sikkimotoxin-Reihe festgestellt worden waren. Von den seinerzeit synthetisch hergestellten Lignanlactonen sollte das von uns mit (-)-Pikrosikkimotoxin benannte 6,7-Dimethoxy-Analoge des Pikropodophyllins der gesicherten Struktur **2** mit dem aus natürlichem Sikkimotoxin durch Basenkatalyse gebildeten Epimerisierungsprodukt, dem Isosikkimotoxin von CHATTERJEE & CHAKRAVARTI [4], identisch sein. Beim Vergleich des synthetischen Pikrosikkimotoxins und seines Acetylderivats mit Isosikkimotoxin und Acetylisosikkimotoxin zeigten sich jedoch bedeutende Unter-

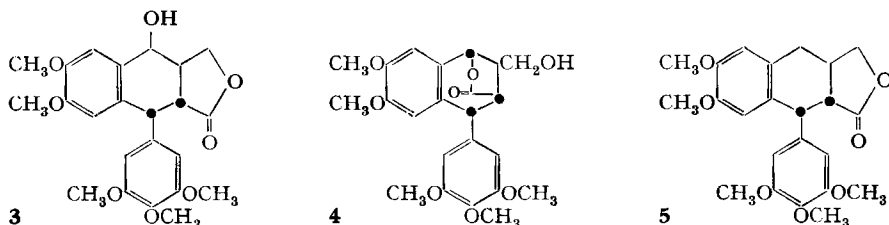


<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1555.

schiede in den Schmelzpunkten, während die spezifischen Drehungen innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmten.

Die Unzugänglichkeit der natürlichen Verbindungen sowie das Fehlen von Angaben über ihr Verhalten bei der IR.- und NMR.-Spektrometrie liessen daher eine direkte Identifizierung mit synthetischem Pikrosikkimotoxin nicht zu.

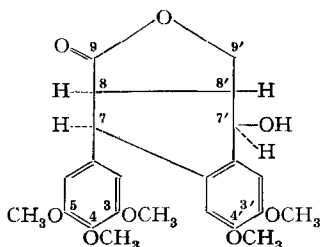
In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über die Synthese der zur Ausschöpfung sämtlicher Vergleichsmöglichkeiten noch benötigten Verbindung der Struktur **1**. Ferner gelang uns die Herstellung der neuen Hydroxylactone **3** und **4** sowie des Desoxylactons **5**, die als 6,7-Dimethoxy-Analogue des Epi-, des Neo- und des Desoxy-podophyllotoxins [7] [8] [9] aufgefasst werden können.



Die Benennung der in ihrer Konstitution gesicherten synthetischen Verbindungen **1-5** als Sikkimotoxine ist nur dann korrekt, wenn das natürliche Sikkimotoxin wirklich die Struktur **1** aufweist. Da wir im Verlaufe unserer Arbeiten aber zur Überzeugung gelangten, dass die dem Sikkimotoxin zugeschriebene Struktur nicht richtig ist, schlagen wir vor, die synthetischen Verbindungen als 6,7-O-Demethylen-6,7-O-dimethyl-Abkömmlinge der entsprechenden Podophyllotoxine zu bezeichnen. Dabei soll zur Vereinfachung der Nomenklatur der Ersatz der Methylen-dioxygruppe des Podophyllotoxins durch zwei Methoxyle mit der als Präfix verwendeten Abkürzung DMA- (Dimethoxy-Analogen) zum Ausdruck gebracht werden<sup>2)</sup>. Im übrigen folgen wir der Nomenklatur von HARTWELL & SCHRECKER [10], jedoch unter Verwendung der in der 11. Mitteilung dieser Reihe [6] eingeführten Numerierung der Aryl-tetralincarbonsäuren als 1,2,3,4-Tetrahydroderivate der 1-Aryl-2-naphtoesäure<sup>3)</sup>.

<sup>2)</sup> Für die synthetische, (-)-drehende Verbindung der Struktur **1** lautet demnach der vereinfachte Gebrauchsname DMA-Podophyllotoxin.

<sup>3)</sup> Vergleichsweise sei die systematische Bezeichnung von **1** angeführt: 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtoesäure-lacton. Die Spezifizierung der asymmetrischen Zentren von **1** ist möglich gemäss der Konvention von KLYNE & MCCASLAND, *loc. cit.* [6], S. 96 Fussnote, durch 1L, 2L, 3D, 4L, oder nach CAHN, INGOLD & PRELOG [11] durch 1R, 2R, 3R, 4R oder wie bei den Steroiden durch -1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -tetrahydro-. FREUDENBERG & WEINGES [12] schlagen die Einführung der Namen Lignan und Cyclolignan zur Bezeichnung des Kohlenstoffgerüsts der Lignane vor. Nach diesem Vorschlag wäre Verbindung **1** das 3,4,5,3',4'-Pentamethoxy-7'-hydroxy-7 $\beta$ ,8 $\beta$ ,7' $\beta$ ,8' $\alpha$ -cyclolignan-olid-(9,9') (nebenstehende Formel), wobei die aus der Bildebene nach vorne herausragenden H-Atome mit  $\alpha$  und im andern Fall mit  $\beta$  bezeichnet werden.

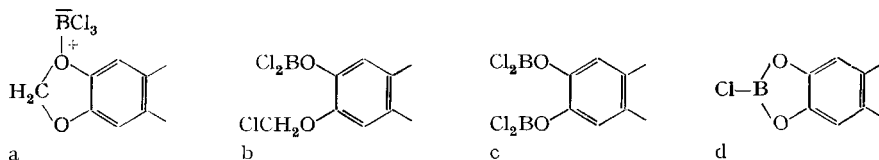


### Überführung von Podophyllotoxin in die Verbindungen 1 und 3. Strukturbeweis und Reaktionen der partialsynthetischen Produkte

Die bereits früher [6] aufgezeigte Möglichkeit zur Darstellung von DMA-Podophyllotoxin (1) durch Spaltung des Methylendioxyäthers im Podophyllotoxin und nachfolgende Methylierung des phenolischen Produkts hat nach Überwindung verschiedener Schwierigkeiten schliesslich zum Ziel geführt. Das Problem bestand vor allem im Auffinden einer Methode, die eine Ätherspaltung unter Bedingungen erlaubt, bei denen in andern Teilen der chemisch relativ instabilen Podophyllin-Molekel keine irreversiblen Änderungen eintreten. Von den untersuchten Reagenzien (Mineralsäuren: z. B. Salzsäure, Bromwasserstoff, Phosphorsäure; Aluminium-, Bor-, Phosphor- und Silicium-halogenide; Thionylchlorid, Chlor, N-Bromsuccinimid, GRIGNARD-Verbindungen, katalytisch angeregter Wasserstoff usw.) ergab Bortrichlorid die besten Ergebnisse. So lieferte 1- bis 2stdg. Behandlung von Podophyllotoxin (6) (Schema 1) mit 4 Moläquivalenten Bortrichlorid in Methylenchlorid-Lösung bei  $-50^{\circ}$  bis  $-70^{\circ}$  nach der in Gegenwart von Calciumcarbonat (zum Abfangen der freiwerdenden Salzsäure) mit einem Wasser-Aceton-(1:1)-Gemisch durchgeführten Hydrolyse der intermediär gebildeten Borchlorid-Äther-Komplexe als Hauptprodukt das kristallisierte, zweiwertige Phenol, das 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (7); Smp.  $229-231^{\circ}$  (Zers.);  $[\alpha]_D = -125^{\circ}$  (Alkohol); 70% Ausbeute. Aus der Mutterlauge dieser Verbindung konnte durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester das an C-4 isomere 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxin (8) isoliert werden; Smp.  $226-228^{\circ}$  (Zers.);  $[\alpha]_D = -89^{\circ}$  (Alkohol); Ausbeute  $< 7\%$ .

Die Vergrösserung der Bortrichlorid-Menge bei der Umsetzung mit Podophyllotoxin bewirkt neben der Spaltung der Methylendioxygruppe auch den Angriff des Reagenzes an den Methoxylen des an C-1 sitzenden Phenylkerns unter Bildung von drei- bis fünfwertigen Phenolen, während eine Verkleinerung der eingesetzten Menge Bortrichlorid das Podophyllotoxin in steigendem Masse unverändert lässt.

Die Funktion des Bortrichlorids bei der Ätherspaltung besteht vermutlich in der Koordinierung mit einem Sauerstoffatom der Acetalgruppe unter Ausbildung eines komplexen Oxonium-Ions a, das anschliessend durch Sprengung einer C-O-Bindung des Ringes in das eine  $\alpha$ -Chloräther- und eine Aryloxyborchlorid-Gruppe aufweisende Zwischenprodukt b übergeht [13]. Es sind aber auch andere Zwischenstufen denkbar, z. B. c und d, die alle bei der Hydrolyse das entsprechende zweiwertige Phenol bilden können.



Über das Schicksal der freien, sekundären Hydroxylfunktion an C-4 steht fest, dass sie von Bortrichlorid unter den angewandten Bedingungen nicht oder nur in geringem Masse gegen Halogen ausgetauscht, sondern eher in ein acylartiges Derivat vom Typ  $\text{>CH-O}_n\text{BCl}_{3-n}$  ( $n = 1, 2, 3$ ) übergeführt wird [13]<sup>4)</sup>, aus dem sich bei der

<sup>4)</sup> Dagegen liefern die Methyläther alicyclischer Alkohole bei der Behandlung mit Bortrichlorid die entsprechenden Chloride [14].

Hydrolyse der Alkohol wieder zurückgewinnen lässt. Wenn nämlich das Chlorid als Zwischenprodukt auftreten würde, so müsste, wie wir noch zeigen werden, unabhängig davon, ob das axiale oder äquatoriale Halogenid vorliegt, als Hauptprodukt der mit Wasser-Aceton-Calciumcarbonat durchgeführten Hydrolyse der axiale Alkohol, nämlich das 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxin (**8**) gebildet werden. Das überwiegende Reaktionsprodukt der Ätherspaltung des Podophyllotoxins ist aber das Phenol mit der unveränderten, äquatorialen Konfiguration des Hydroxyls an C-4, nämlich **7**.

Unter den zur Spaltung des Methylendioxyäthers erforderlichen Bedingungen übersteht die Lactongruppe des Podophyllotoxins die Behandlung mit Bortrichlorid ohne nennenswerte Zersetzung. Erst bei energischeren Reaktionsbedingungen, z. B. erhöhter Temperatur, oder bei der Verwendung von Bortribromid, liess sich Ester-spaltung feststellen. Über die in diesem Zusammenhang durchgeführten Versuche, die das Verhalten von Podophyllotoxinen und verwandten Verbindungen bei der Behandlung von Borhalogeniden unter verschiedensten Bedingungen zum Gegenstand haben, werden wir später berichten.

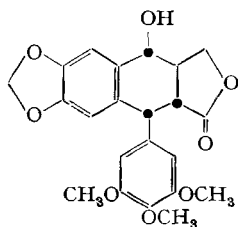
Die beiden kristallisierten, dünnschichtchromatographisch einheitlichen phenolischen Produkte **7** und **8** der Ätherspaltung weisen bei gleicher Bruttozusammensetzung je drei Methoxyle auf. Ihr Misch-Smp. ist deutlich erniedrigt. Die negativen optischen Drehwerte machen es wahrscheinlich, dass sie konfiguratativ noch in die Podophyllotoxin-Reihe gehören; vor allem scheint bei der Ätherspaltung keine Epimerisierung zu Pikropodophyllin-Derivaten eingetreten zu sein, von denen Drehwerte um 0° oder sogar positive Werte zu erwarten wären. Die UV.-Spektren der beiden Verbindungen sind praktisch deckungsgleich mit demjenigen des Podophyllotoxins. Im IR.-Spektrum von **7** liegt die dem  $\gamma$ -Lacton zuschreibbare Carbonylschwingung bei 1772 cm<sup>-1</sup> und von **8** bei 1742 cm<sup>-1</sup> (in Nujol).

Zur Strukturermittlung beider Verbindungen wurden die NMR.-Spektren ihrer O-Acetylderivate **7a** und **8a** herangezogen (Tabelle 1, Nr. 1 und 2). Im Spektrum beider Derivate lassen sich leicht die Protonen von drei Methoxyl- und drei Acetylgruppen interpretieren. Die Methoxylprotonen erscheinen als zwei Singlette, wobei das 6 Protonen entsprechende Signal bei  $\delta = 3,72$  ppm von den beiden gleichwertigen, rotationssymmetrischen Methoxylen an C-3' und C-5' herrühren dürfte. Die Protonen der Acetoxygruppen bilden drei Singlette. Ein Vergleich mit den Spektren der Acetylderivate von Podophyllotoxin und Epipodophyllotoxin (Tabelle 1, Nr. 3 und 4) sowie der Diacetylderivate von 6,7-O-Demethylen-4-desoxy-podophyllotoxin **16** (Schema 2) und -pikropodophyllin [6] erlaubt die Signale bei  $\delta = 2,23$  und 2,28 ppm den beiden phenolischen Acetoxygruppen zuzuordnen, während das dritte Singlett ( $\delta = 2,18$  ppm bei **7a** und 2,12 ppm bei **8a**) der Acetoxygruppe an C-4 zugeschrieben werden kann. Das Fehlen des für die -OCH<sub>2</sub>O-Gruppe charakteristischen Protonensignals bei  $\delta \sim 6$  ppm [6] ist beweisend für die spezifische Spaltung des Methylendioxyäthers im Podophyllotoxin. Der Übergang von der 6,7-Methylendioxy- zur 6,7-Diacetoxy-Substitution bewirkt eine signifikante Verschiebung der Resonanzfrequenzen der benachbarten aromatischen Protonen an C-5 und C-8 um 26 cps nach niedrigeren Feldstärken<sup>5)</sup>.

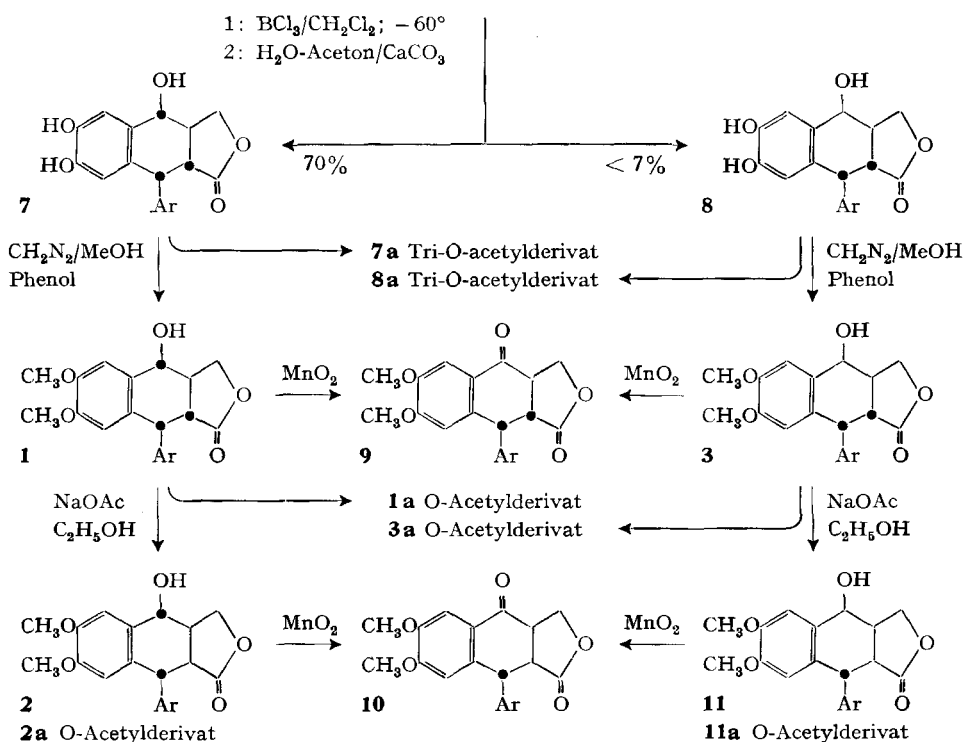
<sup>5)</sup> Ähnliches Verhalten zeigen die aromatischen Protonen an C-4 und C-7 von 5,6-Dimethoxy- und 5,6-Diacetoxy-indolen [15].

Die NMR.-Spektren liefern ausserdem gute Anhaltspunkte dafür, dass sich **7a** und **8a** nur in der räumlichen Anordnung der Substituenten an C-4 voneinander unterscheiden. Die konfigurative Zuordnung der beiden Diastereomeren liess sich aus dem spektralen Verhalten des durch Nachbarschaft zum H-Atom an C-3 in ein Dublett aufgespaltenen Protons an C-4 ableiten. Das Dublett des axialen Protons von **7a** bei 5,96 ppm weist eine Kupplungskonstante  $J = 9$  cps auf, während das entsprechende Signal des äquatorialen Protons von **8a** bei 6,23 ppm erscheint und teilweise vom Singlett der beiden  $H_c$ -Atome überdeckt wird. Die Kupplungskonstante ist nicht genau bestimmbar; sie ist aber kleiner als 4 cps. Auf Grund der Erfahrung bei starren Systemen ist die Konstante der Spin-Spin-Kopplung vicinaler Protonen eine Funktion des Winkels zwischen den beiden Ebenen, die

Schema 1



**6** Podophyllotoxin

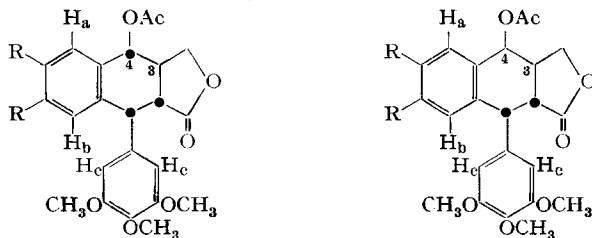


Ar = 3,4,5-Trimethoxyphenyl

in diesem Fall gebildet werden durch die C-(3)-C-(4)-Bindung und je eines der beiden H-Atome [16]. Unter der berechtigten Annahme, dass der hydroaromatische Ring in den Verbindungen **7a** und **8a** die gleiche Konformation wie in Podophyllotoxin [6] [17] aufweist, folgt auch die Gleichheit entsprechender Winkel. Aus dem Vergleich mit Acetylpodophyllotoxin (Nr. 3) und Acetyl-epipodophyllotoxin (Nr. 4) geht hervor, dass die Verbindung mit der grösseren Kupplungskonstante ein axiales ( $H_{C-3}:H_{C-4} = trans$ ) und diejenige mit der kleineren Konstante ein äquatoriales ( $H_{C-3}:H_{C-4} = cis$ ) Proton an C-4 tragen muss. **7** und **8** dürfen deshalb in den Formelbildern wiedergegebenen Strukturen zugeordnet werden.

Die Acetylierung der phenolischen Hydroxyle von **7** und **8** verursacht im UV. eine Verschiebung des bei 286  $m\mu$  liegenden Absorptionsmaximums nach 269  $m\mu$  und zugleich eine Abnahme der molaren Extinktion von 3550 auf 1740.

Tabelle 1. NMR.-Daten<sup>6)</sup> der Tri-O-acetyl-6,7-O-demethylen-podophyllotoxine und der O-Acetyl-derivate von Podophyllotoxin, Epipodophyllotoxin, DMA-Podophyllotoxin und DMA-Epipodophyllotoxin



1. **7a** R, R = AcO-  
 3. R, R = -OCH<sub>2</sub>O-  
 5. **1a** R, R = CH<sub>3</sub>O-

2. **8a** R, R = AcO-  
 4. R, R = -OCH<sub>2</sub>O-  
 6. **3a** R, R = CH<sub>3</sub>O-

Nr.	H <sub>a</sub> s(1 H)	H <sub>b</sub> s(1 H)	H <sub>c</sub> s(2 H)	H <sub>C-4</sub> d(1 H)/J <sub>3,4</sub>	H <sub>CH<sub>3</sub>O</sub> s(3 H)	s(6 H)	H <sub>CH<sub>3</sub>COO</sub> 3 s(3 × 3 H)
1	7,24	6,99	6,35	5,96/9,0	3,80	3,72	2,28 2,23 2,18
2	7,34	7,00	6,24	6,23/< 4	3,80	3,72	2,29 2,23 2,12
3	6,81	6,56	6,43	5,92/> 7	3,84	3,80	s(3 H) 2,20
4	6,90	6,58	6,30	6,17/3,0	3,81	3,75	s(3 H) 2,13
5	6,82	6,60	6,44	5,96/9,0	s(3 H)	3,92	s(3 H) 2,21
					s(6 H)	3,83	
					s(6 H)	3,76	
6	6,98	6,62	6,32	6,23/3,5	s(3 H)	3,92	s(3 H) 2,14
					s(6 H)	3,83	
					s(6 H)	3,75	

Die Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppen der 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxine **7** und **8** zu den gewünschten DMA-Podophyllotoxinen **1** und **3** bereitete Schwierigkeiten. Die übliche Behandlung der zweiwertigen Phenole **7** und **8** mit ätherischer Diazomethanlösung in Gegenwart von Methanol verlief nämlich

<sup>6)</sup> Die NMR.-Spektren wurden in CDCl<sub>3</sub> mit einem VARIAN-Spektrometer Mod. A60 gemessen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm), bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard ( $\delta = 0$ ), angegeben. Die Abkürzungen bedeuten: s = Singlett, d = Dublett, J = Kupplungskonstante (cps). Die Fehlergrenzen der Kupplungskonstanten und der chemischen Verschiebung betragen schätzungsweise  $\pm 0,5$  cps bzw.  $\pm 0,05$  ppm.

unter fast vollständiger Epimerisierung an C-2. Dabei wurde aus **7** das DMA-Pikropodophyllin (**2**) gebildet (Smp. 148–149°;  $[\alpha]_D = -5,7^\circ$  (Chloroform)), das sich nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum als identisch mit dem totalsynthetischen (–)-Pikrosikkimotoxin [6] erwies. Die Methylierung des 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxins (**8**) lieferte das kristallisierte DMA-Epipikropodophyllin (**11**) vom Smp. 105–110° und  $[\alpha]_D = +59^\circ$  (Chloroform). Die Identifizierung von **11** mit dem totalsynthetischen, seinerzeit nicht in kristalliner Form isolierbaren (+)-Epipikrosikkimotoxin [6] gelang nach der Überführung in das O-Acetylderivat **11a**, das mit O-Acetyl-epipikrosikkimotoxin [6] identisch war.

Die Vermeidung der vermutlich durch Diazomethan in Gegenwart von Methanol bedingten basenkatalysierten Epimerisierung an C-2 der phenolischen Hydroxylactone **7** und **8** konnte schliesslich durch Zusatz von Phenol (20–50 Gew.%) erreicht werden. Das auf diese Weise aus **7** erhaltene rohe Methylierungsprodukt liess sich nicht kristallisieren; es zeigte aber einen spezifischen Drehwert von ca.  $-100^\circ$  (Chloroform) und lieferte nach der Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel dünnschichtchromatographisch einheitliches DMA-Podophyllotoxin (**1**), das aus Methylenchlorid-Lösung durch Fällen mit Äther als farbloses, nach dem Trocknen pulverisierbares Harz gewonnen werden konnte;  $[\alpha]_D = -140^\circ \pm 3^\circ$  (Chloroform); Ausbeute 60%. Die analoge Behandlung von **8** führte zum kristallisierten DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) (85% Ausbeute).

Im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel weisen **1** und **3** bei Verwendung von Chloroform–5% Methanol oder wassergesättigtem Essigester als Fließmittel praktisch gleiche Rf-Werte auf. Die Laufstrecke ist im ersten Fließmittel gleich wie bei Podophyllotoxin und Epipodophyllotoxin, während in wassergesättigtem Essigester signifikante Unterschiede beobachtet werden. Die Dimethoxy-Analogen **1** und **3** zeigen dabei kleinere Rf-Werte als die entsprechenden Podophyllotoxine.

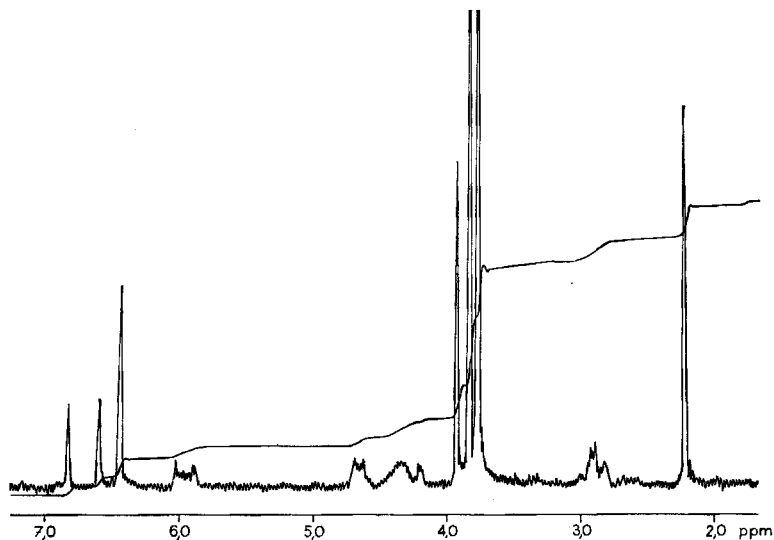


Fig. 1. NMR.-Spektrum<sup>6)</sup> von O-Acetyl-DMA-podophyllotoxin (**1a**)

Die Hydroxylactone **1** und **3** lieferten bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin kristallisierte, einheitliche und voneinander verschiedene Acetylderivate.

Die UV.-Spektren der Hydroxylactone sowie der Acetylverbindungen sind gleich wie bei den entsprechenden synthetisch hergestellten Pikrosikkimotoxinen [6]. Die IR.-Spektren entsprechen den Erwartungen: die Lactoncarbonylschwingung erscheint bei 1770 bis 1775  $\text{cm}^{-1}$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); die Hydroxylbande verschwindet bei der Acetylierung; dafür tritt neu eine Esterbande bei 1732  $\text{cm}^{-1}$  auf. Die Interpretation der NMR.-Spektren der Acetylderivate **1a** und **3a** (Tab. 1, Nr. 5 und 6, sowie Fig. 1 und 2) und ihr Vergleich mit den Spektren von Acetylpodophyllotoxin (Tab. 1, Nr. 3) und Acetylepipodophyllotoxin (Tab. 1, Nr. 4) bestätigt die Strukturen der partialsynthetischen DMA-Podophyllotoxine **1** und **3**.

Die Sicherung der Strukturen von **1** und **3** gelang auch durch eine Reihe von chemischen Umwandlungen. Dabei verhielten sich die partialsynthetischen Produkte genau gleich wie die entsprechenden Verbindungen aus der Podophyllotoxin-Reihe.

Das Vorliegen eines an C-4 epimeren Paares von Hydroxylactonen mit sekundärer Hydroxylgruppe konnte durch Oxydation mit Mangandioxid bewiesen werden. Aus beiden Verbindungen entstand dabei ein und dasselbe Tetralonlacton, das

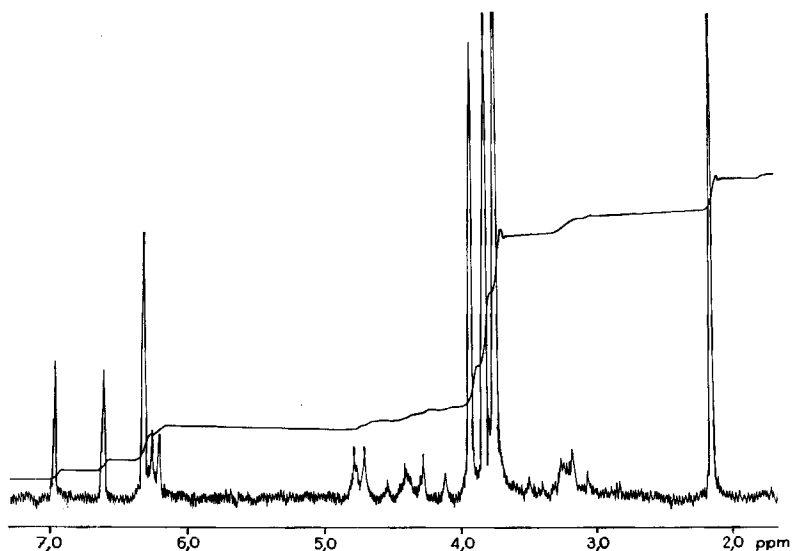


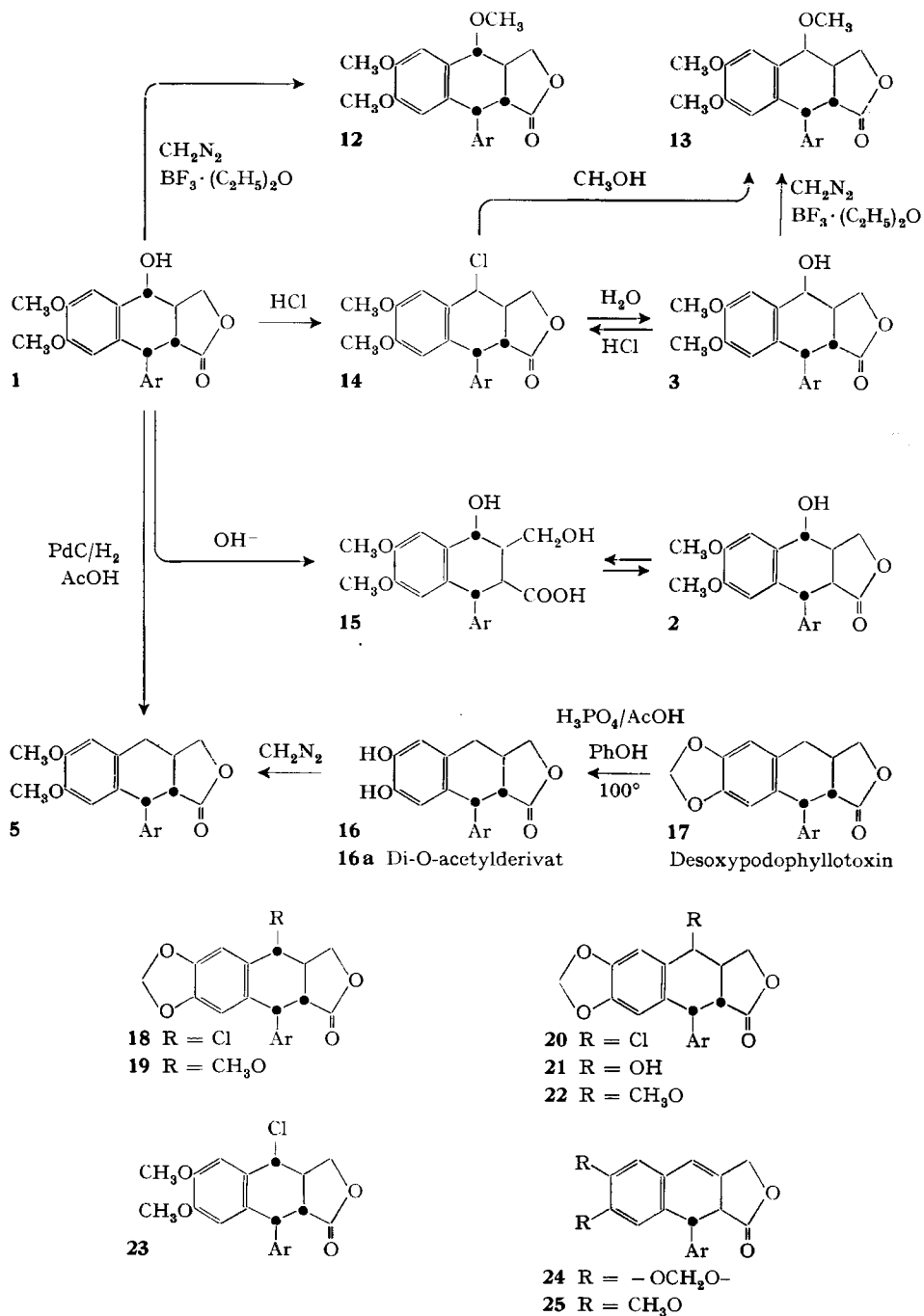
Fig. 2. NMR.-Spektrum<sup>6)</sup> von *O*-Acetyl-DMA-epipodophyllotoxin (**3a**)

DMA-Podophyllotoxon (**9**); Smp. 128–130°;  $[\alpha]_D = -153^\circ$  (Chloroform). Das Oxydationsprodukt weist im IR. keine Absorption im Gebiet der Hydroxylfunktion, dafür eine Keton- und eine Lacton-Carbonylbande auf. Im UV. verhält sich **9** wie Podophyllotoxon [18] und wie die bekannten synthetischen 1-Aryl-6,7-dimethoxy-4-oxo-tetralin-2-carbonsäuren [6].

Die Behandlung von **1** und **3** mit schwachen Basen, z. B. Natriumacetat in Alkohol, Dimethylformamid-acetalen, Methanol-Ammoniak usw., lieferte erwartungs-



Schema 2



gemäss<sup>7)</sup> unter Epimerisierung an C-2 die Hydroxylactone **2** und **11**, nämlich DMA-Pikropodophyllin und DMA-Epipikropodophyllin<sup>8)</sup>. Die Bildung von **2** und **11** ist, wie bereits erwähnt, auch bei den Methylierungsversuchen der phenolischen Hydroxylactone **7** und **8** festgestellt worden.

Die Oxydation von **2** mit Mangandioxid führte zum DMA-Pikropodophyllon (**10**), das aus alkoholischer Lösung als Harz anfiel und nach der Destillation im Hochvakuum ein pulverisierbares Glas bildete. Das UV.-Spektrum in Methanol, das IR.-Spektrum in Methylenchlorid und das NMR.-Spektrum des Tetralonlactons sind deckungsgleich mit den Spektren des bekannten, totalsynthetisch hergestellten DL-Pikrosikkimotoxons [6]. **10** zeigt wie Pikropodophyllon [18] eine für Verbindungen aus der Pikropodophyllin-Reihe anormale, stark negative spezifische Drehung von  $-172^\circ$  (Chloroform).

Die Überführung von DMA-Podophyllotoxin (**1**) in DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) war wie beim Podophyllotoxin möglich (Schema 2). Beim Behandeln von **1** mit Acetylchlorid, Thionylchlorid oder Phosphortrichlorid nach der von HARTWELL & SCHRECKER [7] beim Podophyllotoxin angewandten Methode, oder noch besser mit Chlorwasserstoff in Methylenchlorid, wurde das sekundäre Hydroxyl durch Chlor ersetzt. Das dabei gebildete, in kristalliner Form isolierte Chlorid **14** lieferte bei der Hydrolyse mit Wasser-Aceton in Gegenwart von Calciumcarbonat praktisch ausschliesslich das DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) und bei der Methanololyse den DMA-Epipodophyllotoxin-methyläther (**13**). Wie in der Podophyllotoxin-Reihe ergab die Einwirkung von Chlorwasserstoff in Methylenchlorid auf DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) ein Chlorid, das mit dem aus **1** gebildeten Chlorid **14** identisch war.

HARTWELL & SCHRECKER [7] [10] haben dem Chlorid aus Podophyllotoxin (**6**) und Epipodophyllotoxin (**21**) die Struktur des Podophyllotoxinchlorids (**18**) mit pseudoäquatorialer Lage des Chloratoms zugeschrieben. Die Untersuchung der NMR.-Spektren (Tab. 3, Nr. 1 und 2, sowie Fig. 3) des Chlorids **14** und des «Podophyllotoxinchlorids» macht im Gegensatz dazu die pseudoaxiale Stellung des Chlors wahrscheinlich. Das bei den Chloriden dem Proton an C-4 zuzuordnende Dublett bei 5,44 ppm bzw. 5,39 ppm weist die Kupplungskonstante  $J = 3,0$  bzw.  $3,2$  cps auf. Dieser Wert spricht, wie aus Tab. 2 hervorgeht, bei Lignanlactonen der Podophyllotoxin-Reihe mit starrer Pseudosessel-Konformation, d. h. 2,3-*trans*-Substitution, für die *cis*-Anordnung der beiden benachbarten H-Atome an C-3 und C-4. *Trans*-ständige H-Atome würden eine Kupplungskonstante von ungefähr 9 cps erwarten lassen.

Beim Ersatz des Hydroxyls durch Halogen im Podophyllotoxin (**6**), im Epipodophyllotoxin (**21**) und in den 6,7-Dimethoxy-Analogen **1** und **3** wird demnach als Hauptprodukt das Epidodophyllotoxinchlorid (**20**) bzw. das DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (**14**) gebildet. In den Mutterlaugen dieser mit Chlorwasserstoff in Methylenchlorid hergestellten Epipodophyllotoxinchloride konnte durch Aufnahme der NMR.-Spektren das Vorliegen geringer Mengen (ca. 5–10%) der an C-4 epimeren Chloride **18** und **23** nachgewiesen werden. Sie liessen sich aber nicht in reiner Form

<sup>7)</sup> Vgl. dazu die basenkatalysierte Epimerisierung von Podophyllotoxin und Epipodophyllotoxin [7].

<sup>8)</sup> Die Verbindungen **2** und **11** sind bekannt [6]; sie wurden seinerzeit mit (–)-Pikrosikkimotoxin bzw. (+)-Epipikrosikkimotoxin bezeichnet.

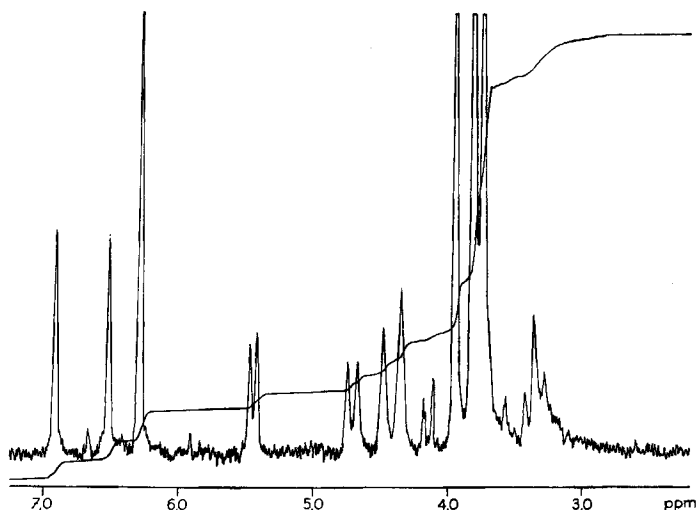


Fig. 3. NMR.-Spektrum<sup>a)</sup> von DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (14)

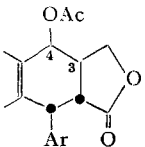
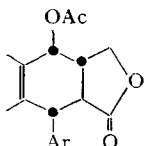
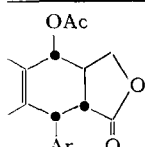
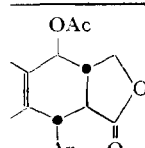
isolieren. Die den Protonen an C-4 zuschreibbaren Dublette ( $\delta = 5,14$  ppm bei **18** und  $5,19$  ppm bei **23**) zeigen bei diesen Chloriden erwartungsgemäss eine Kupplungskonstante von  $9,5$  cps. Die Hydrolyse der rohen Chloride **18** und **23** lieferte wie bei **20** und **14** Epipodophyllotoxin (**21**) bzw. DMA-Epipodophyllotoxin (**3**).

In diesem Zusammenhang sei an das Verhalten der Verbindungen aus der Pikropodophyllin-Reihe erinnert. Pikropodophyllin, Epipikropodophyllin und die entsprechenden 6,7-Dimethoxy-Analogen **2** und **11** gehen bei der Behandlung mit Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, konz. Salzsäure in Eisessig oder Chlorwasserstoff in Methylenchlorid unter formaler Abspaltung einer Molekel Wasser in die  $\alpha$ -Apopikropodophylline **24** bzw. **25** über [6] [7] [9] [17].

Nach SCHRECKER & HARTWELL [17] ist die Kinetik der säurekatalysierten Wasserabspaltung im Pikropodophyllin und Epipikropodophyllin 1. Ordnung. Die Reaktion verläuft vermutlich nach einem Carbonium-Ion-Mechanismus, wobei von beiden Verbindungen der gleiche Übergangszustand zu erwarten ist. Die zur Bildung eines durch den benachbarten alkoxy-substituierten aromatischen Kern stabilisierten Ions an C-4 geforderte Koplanarität der C-Atome 1 und 3 ist bei den flexibleren *cis*-Lactonen viel eher erfüllt als bei den starren *trans*-Lactonen. Die Ausstossung des zum Carbonium-Ion benachbarten Protons an C-3 führt zum  $\alpha$ -Apopikropodophyllin (**24**). Die intramolekulare Eliminierung eines Protons wird offensichtlich der Vereinigung des Carbonium-Ions mit einem von aussen kommenden Nucleophil (z. B. Chlorid-Ion) vorgezogen.

Bei den Verbindungen aus der Podophyllotoxin-Reihe dürfte die Bildung des entsprechenden Carbonium-Ions wegen der Pseudosessel-Konformation dieser Molekeln erschwert sein (Fig. 4); sie ist aber nicht auszuschliessen, wie z. B. aus der partiellen säurekatalysierten Umwandlung von Epipodophyllotoxin in Podophyllotoxin hervorgeht [17]. Die *trans*-Verknüpfung des Lactonringes scheint aber das C-Atom 3 daran zu hindern, in die durch die Atome C-1, C-4 und den aromatischen

Tabelle 2. *Spin-Spin-Kupplung der vicinalen, 3,4-ständigen Protonen in acetylierten Podophyllotoxinen*

Partialstruktur	Geometrie $H_{C-3}:H_{C-4}$	O-Acetylderivat von	$J_{3,4}$ (cps)
	<i>cis</i>	Epipodophyllotoxin ( <b>21</b> ) <sup>a)</sup> DMA-Epipodophyllotoxin ( <b>3</b> ) <sup>a)</sup>	3,0 3,5
	<i>cis</i>	DL-Epiisopodophyllotoxin <sup>b)</sup> DL-DMA-Epiisopodophyllotoxin <sup>c)</sup>	3,0 2,5
	<i>trans</i>	Podophyllotoxin ( <b>6</b> ) <sup>a)</sup> DMA-Podophyllotoxin ( <b>1</b> ) <sup>a)</sup>	> 7,0 9,0
	<i>trans</i>	DL-Isopodophyllotoxin <sup>b)</sup> DL-DMA-Isopodophyllotoxin <sup>d)</sup>	9,5 9,0

<sup>a)</sup> Tabelle 1.    <sup>b)</sup> *loc. cit.* [6], S. 91.    <sup>c)</sup> frühere Bezeichnung: DL-Epiisosikkimotoxin, *loc. cit.* [6], S. 91.  
<sup>d)</sup> frühere Bezeichnung: DL-Isosikkimotoxin, *loc. cit.* [6], S. 91.  
Ar = 3,4,5-Trimethoxyphenyl.

Kern gebildete Ebene zu schwingen, d. h. der Übergang dieses Zentrums in den trigonalen Zustand ist aus sterischen Gründen stark erschwert. Dies würde das Ausbleiben der Apolacton-Bildung erklären. Das Carbonium-Ion vereinigt sich vielmehr mit einem von aussen kommenden Chlorid-Ion zum Halogenid. Der Angriff des Nucleophils erfolgt, wie aus Fig. 5 hervorgeht, bevorzugt von der Gegenseite des raumerfüllenden, die untere Seite des hydroaromatischen Ringes abschirmenden Trimethoxyphenyl-Restes. Dabei entstehen die Halogenide **14** und **20** mit pseudo-axialer Lage des Chloratoms (Fig. 4).

Die Bildung der axialen Alkohole **3** und **21** bei der Hydrolyse sowie der axialen Methyläther **13** und **22** bei der Methanolyse der an C-4 epimeren Halogenide lässt sich erklären, wenn der Reaktion der gleiche  $S_N1$ -Mechanismus wie beim Austausch von Hydroxyl gegen Chlor zugrunde gelegt wird. Der Angriff des Wasser bzw. des Methanols auf das Carbonium-Ion erfolgt von oben. Durch Abfangen des austretenden Protons mit Calciumcarbonat unterbleibt die säurekatalysierte Epimerisierung der Reaktionsprodukte zu den Verbindungen mit pseudoäquatorialer Sauerstofffunktion.

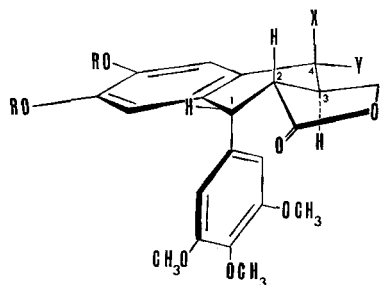
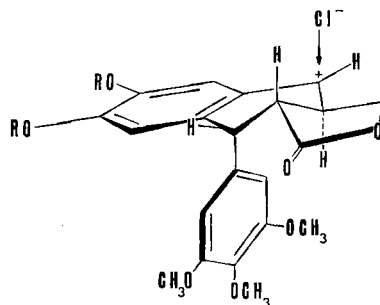


Fig. 4

Verbindung	R, R	X	Y
Podophyllotoxin (6)	-CH <sub>2</sub> -	H	OH
Epipodophyllotoxin (21)	-CH <sub>2</sub> -	OH	H
Epipodophyllotoxinchlorid (20)	-CH <sub>2</sub> -	Cl	H
DMA-Podophyllotoxin (1)	CH <sub>3</sub>	H	OH
DMA-Epipodophyllotoxin (3)	CH <sub>3</sub>	OH	H
DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (14)	CH <sub>3</sub>	Cl	H

Fig. 5. R, R = -CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>

Die Reaktion der Podophyllotoxine mit Phosphortrichlorid, Thionylchlorid usw. könnte aber auch wie bei andern sekundären Phenylalkylcarbinolen so verlaufen, dass vorerst unter Abspaltung von Chlorwasserstoff die Bildung acylartiger Derivate

der Hydroxylfunktion eintritt, z. B. der epimeren Chlorsulfite  $\text{>CH-O-S(=O)Cl}$  bei Verwendung von Thionylchlorid. Diese Zwischenprodukte können nach verschiedenen, nicht gesicherten Mechanismen zum axialen Chlorid weiterreagieren, beispielsweise über ein intermediäres Carbonium-Ion, oder eventuell auch nach einem S<sub>N</sub>i-Mechanismus vom Mehrzentren-Typ [19]. Dabei wird gefordert, dass der sterische Ablauf der Reaktion beim axialen Alkohol unter Erhaltung der Konfiguration und beim äquatorialen Alkohol unter praktisch vollständiger Inversion erfolgt.

Bei der Reaktion der Podophyllotoxine mit Chlorwasserstoff in Methylenchlorid wird sehr wahrscheinlich als Zwischenprodukt ein Wasserstoffbrücken-Komplex zwischen Chlorwasserstoff und Alkohol gebildet, der sich seinerseits nach dem S<sub>N</sub>1-Mechanismus über ein intermediäres Ionenpaar zum Halogenid umwandeln kann [19] [20].

Die Behandlung von Pikropodophyllin und Epipikropodophyllin mit Alkoholen in Gegenwart von Mineralsäure führt bekanntlich zu O-Alkylderivaten des Pikropodophyllins [17]<sup>9)</sup>. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen bleiben aber die Hydroxylactone mit *trans*-verknüpftem Lactonring praktisch unverändert. Die Darstellung der noch unbekanntenen Methyläther **19** und **12** von Podophyllotoxin und DMA-Podophyllotoxin gelang durch Umsatz der Hydroxylactone mit Diazo-

<sup>9)</sup> In eigenen Versuchen mit Methanol und einer Spur konz. Schwefelsäure wurde festgestellt, dass sowohl ausgehend von Pikropodophyllin als auch von Epipikropodophyllin ein Gemisch der an C-4 epimeren Methyläther entsteht.

methan und Bortrifluorid-ätherat [21]. Die auf diese Weise gewonnenen Verbindungen waren verschieden von den Äthern **22** und **13**, die bei der Methanolyse der Halogenide **20** und **14** sowie bei der Methylierung von Epipodophyllotoxin und DMA-Epipodophyllotoxin mit Diazomethan-bortrifluorid-ätherat gebildet wurden.

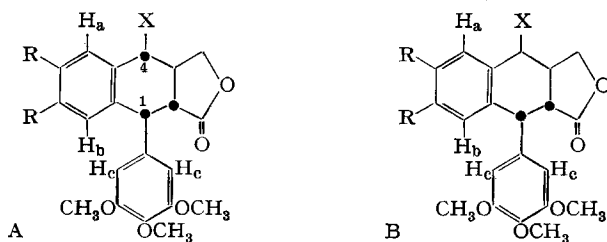
Durch die Verätherung der sekundären Hydroxylgruppe verschiebt sich im NMR.-Spektrum (Tab. 3, Nr. 3-6) das Signal des C-4-Protons ins Frequenzgebiet des C-1-Protons und der Oxymethylprotonen des Lactonringes. Die Zuordnung der Signale in diesem Bereich sowie die Ermittlung der Kupplungskonstanten wird durch die gegenseitige Überlappung erschwert. Die aliphatisch gebundenen Methoxyle liefern Singlette zwischen 3,40 und 3,55 ppm. Die Konfiguration dieser Gruppe bleibt jedoch ohne signifikanten Einfluss auf die Lage des Signals. Der Übergang von den äquatorialen zu den axialen Verbindungen bewirkt lediglich eine Verschiebung um 3,6 bzw. 5,4 cps nach tieferem Feld. Grössere Unterschiede werden bei den aromatischen C-5-Protonen ( $H_a$ ) beobachtet. Bei diesen Protonen bewirkt der Übergang von der äquatorialen zur axialen Methoxyl-Substitution an C-4 eine Verschiebung der Resonanzfrequenz um 11 bis 12 cps nach höherem Feld.

Die alkalische Verseifung von DMA-Podophyllotoxin (**1**) führte unter Öffnung des Lactonringes und Epimerisierung an C-2 zur kristallisierten Dihydroxysäure **15** (DMA-Pikropodophyllinsäure), Smp. 190–191° (Zers.),  $[\alpha]_D = -96,5^\circ$  (Alkohol)<sup>10</sup> (Schema 2). Die Dihydroxysäure lactonisierte sich beim Erhitzen über den Smp. und bei der Behandlung mit Diazomethan in Gegenwart von Methanol zum bekannten Hydroxylacton **2** (DMA-Pikropodophyllin). Aus diesem Lacton wurde durch alkalische Verseifung die Dihydroxysäure **15** wieder zurückgewonnen.

Eine weitere Verknüpfung von DMA-Podophyllotoxin (**1**) mit Verbindungen aus der Podophyllotoxin-Reihe gelang durch die Überführung von Desoxypodophyllotoxin (**17**) in DMA-Desoxypodophyllotoxin (**5**), das seinerseits auch durch katalytische Hydrogenolyse von **1** dargestellt werden konnte. Die Spaltung des Methylenedioxyäthers im Desoxypodophyllotoxin geschah nach der beim Desoxypikropodophyllin angewandten Methode [6] durch Erhitzen mit Phosphorsäure-Eisessig-Phenol. Das kristallisierte zweiwertige phenolische Spaltprodukt **16** (60% Ausbeute) lieferte bei der Methylierung mit Diazomethan in Gegenwart von Methanol und Phenol das linksdrehende Pentamethoxylacton **5** (Smp. 164–165°;  $[\alpha]_D = -130^\circ$  (Chloroform)), das mit dem Hydrierungsprodukt von DMA-Podophyllotoxin in jeder Hinsicht identisch war. Wenn die 6,7-O-Demethylen-Verbindung **16** ohne Zusatz von Phenol methyliert wurde, so entstand unter Epimerisierung an C-2 das bekannte, rechtsdrehende Dimethoxy-Analogue des Desoxypikropodophyllins (DMA-Desoxypikropodophyllin)<sup>11</sup>. Die Acetylierung von **16** mit Acetanhydrid in Pyridin verlief unter Erhaltung der Konfiguration. Das NMR.-Spektrum (in  $CDCl_3$ ) des Diacetyl-derivates **16a** zeigt als charakteristische Signale Singlette für die aromatischen Protonen an C-5 (1 H,  $\delta = 7,12$  ppm), C-8 (1 H,  $\delta = 6,96$  ppm), C-2' und C-6' (2 H,  $\delta = 6,33$  ppm). Die Signale der C-5- und C-8-Protonen sind bei der Diacetylverbindung gegenüber den entsprechenden Signalen der Verbindungen mit alkylierten phenolischen Gruppen (z. B. **5** und **17**) um 24 bis 26 cps nach tieferem Feld ver-

<sup>10</sup>) Die Daten der konfiguratativ entsprechenden Pikropodophyllinsäure lauten: Smp. 163–165° (Zers.),  $[\alpha]_D = -103^\circ$  (Alkohol) [22].

<sup>11</sup>) Frühere Bezeichnung: Desoxypikrosikkimotxin [6].

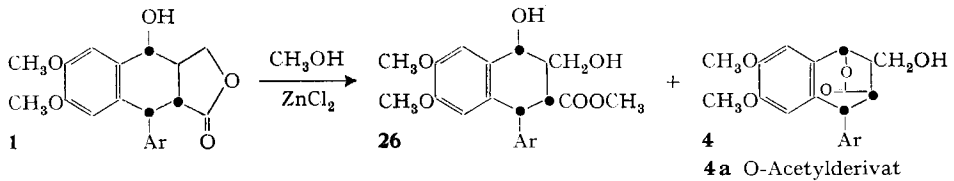
Tabelle 3. NMR.-Daten<sup>6)</sup> der Podophyllotoxin-, Epipodophyllotoxin-chloride und -methylläther sowie der entsprechenden 6,7-Dimethoxy-Analogen

Nr.	Verbindung	Typ	R	X
1	DMA-Epipodophyllotoxinchlorid ( <b>14</b> )	B	CH <sub>3</sub> O	Cl
2	Epipodophyllotoxinchlorid ( <b>20</b> )	B	-OCH <sub>2</sub> O-	Cl
3	DMA-Podophyllotoxin-methylläther ( <b>12</b> )	A	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O
4	Podophyllotoxin-methylläther ( <b>19</b> )	A	-OCH <sub>2</sub> O-	CH <sub>3</sub> O
5	DMA-Epipodophyllotoxin-methylläther ( <b>13</b> )	B	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O
6	Epipodophyllotoxin-methylläther ( <b>22</b> )	B	-OCH <sub>2</sub> O-	CH <sub>3</sub> O

Nr.	H <sub>a</sub> s(1 H)	H <sub>b</sub> s(1 H)	H <sub>c</sub> s(2 H)	H <sub>C-1</sub> d(1 H)/J <sub>1,2</sub>	H <sub>C-4</sub> d(1 H)/J <sub>3,4</sub>	CH <sub>3</sub> O aromatisch	CH <sub>3</sub> O aliph. s(3 H)	H <sub>OCH<sub>3</sub>O</sub> s(2 H)
1	6,91	6,52	6,28	4,70/4,2	5,44/3,0	3 s(15 H) 3,70; 3,78; 3,94	—	—
2	6,90	6,50	6,29	4,66/4,5	5,39/3,2	s(6 H) 3,75 s(3 H) 3,80	—	5,98
3	7,08	6,54	6,38	nicht bestimmbar		3 s(3 × 3 H) 3,80; 3,82; 3,94	3,44	—
4	7,04	6,50	6,37	nicht bestimmbar		s(6 H) 3,72 s(3 H) 3,80 s(6 H) 3,73	3,42	5,96
5	6,90	6,64	6,32	4,70/5,0	nicht bestimmbar	3 s(3 × 3 H) 3,82; 3,84; 3,97	3,53	—
6	6,84	6,56	6,28	4,60/5,0	nicht bestimmbar	s(6 H) 3,74 s(3 H) 3,80 s(6 H) 3,74	3,48	5,98

schoben. Die Methoxyprotonen erscheinen als 2 Singlette (3 H,  $\delta = 3,80$  und 6 H,  $\delta = 3,74$  ppm), ebenso bilden die Protonen der phenolischen Acetoxygruppen 2 Singlette ( $\delta = 2,24$  und  $2,28$  ppm). Das Signal für die Methoxyendioxy-Gruppe bei  $\sim 6$  ppm fehlt.

Als zusätzliches Beispiel für das parallele Verhalten von DMA-Podophyllotoxin (**1**) und Podophyllotoxin (**6**) sei schliesslich noch die Methanolyse von **1** mit Zinkchlorid als Katalysator erwähnt, die im Falle des Podophyllotoxins zum Podophyllinsäuremethylester und zum Neopodophyllotoxin geführt hat [8]. Das beim Erwärmen von **1** mit Methanol und Zinkchlorid gebildete Gemisch liess sich durch Chromatographie an Kieselgel auftrennen in unverändertes Ausgangsmaterial **1**, den Dihydroxysäuremethylester **26** und das Lacton **4**.



Der aus Alkohol-Äther kristallisierende Methylester **26** vom Smp. 157–158° der DMA-Podophyllinsäure weist die erwartete stark negative spezifische Drehung von  $-199^\circ$  (Chloroform) auf<sup>12</sup>). Das IR.-Spektrum (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) zeigt neben zwei Hydroxylbanden eine Estercarbonylschwingung bei  $1732\text{ cm}^{-1}$ .

Das als DMA-Neopodophyllotoxin zu bezeichnende neue Lacton **4** hat die gleiche Bruttozusammensetzung wie das Hydroxylacton **1**. Im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel und mit Chloroform–5% Methanol als Fließmittel ist die Laufstrecke von **4** kleiner als die von **1**. Im Gegensatz zu **1** kristallisierte Lacton **4** aus Isopropanol: Smp. 177–178°;  $[\alpha]_D = -21,6^\circ$  (Chloroform). Die IR.-Bande des Lactoncarbonyls erscheint bei  $1778\text{ cm}^{-1}$  und die der Hydroxylgruppe bei  $3600\text{ cm}^{-1}$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Nach dem Acetylieren von **4** mit Acetanhydrid in Pyridin verschwindet im IR. die Hydroxylbande, dafür tritt bei  $1738\text{ cm}^{-1}$  die Bande einer Acetoxygruppe auf. Das Monoacetylderivat **4a** (Smp. 157–158°;  $[\alpha]_D = -32,5^\circ$  (Chloroform)) weist ein dem O-Acetyl-neopodophyllotoxin [8] entsprechendes NMR.-Spektrum (Fig. 6) auf. Das Signal der  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ Gruppe bei  $\delta = 5,95\text{ ppm}$  fehlt, dafür können die 4 Singlette (15 H) im Bereich von 3,70 bis 3,95 ppm den 5 Methoxylen zugeordnet werden. Das Dublett bei  $\delta = 5,13\text{ ppm}$  des äquatorialen Protons an C-4 ist gegenüber dem Signal des entsprechenden axialen Protons beim O-Acetyl-DMA-podophyllotoxin **1a** (Tab. 1, Nr. 5, und Fig. 1) um 50 cps nach höhe-

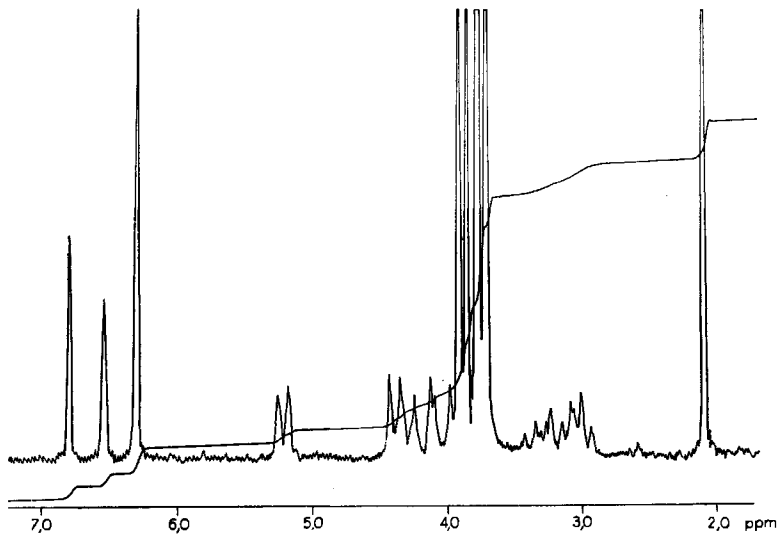


Fig. 6. NMR.-Spektrum<sup>6)</sup> von O-Acetyl-DMA-neopodophyllotoxin

<sup>12)</sup> Zum Vergleich: Podophyllinsäure-methylester:  $[\alpha]_D = -195^\circ$  (Alkohol) [8].



rem Feld verschoben. Die Kupplungskonstante der vicinalen, *trans*-ständigen Protonen an C-3 und C-4 beträgt 4,5 cps. Dieser Wert ist bedeutend kleiner als bei den entsprechenden, ebenfalls *trans*-ständigen Protonen des O-Acetyl-DMA-podophyllotoxins (**1a**) ( $J = 9$  cps). Der Unterschied ist bedingt durch die Änderung der Konformation beim Übergang von Verbindungen mit 2,3-*trans*-diäquatorial zu solchen mit 2,4-*cis*-di axial verknüpftem  $\gamma$ -Lactonring, wobei die Winkelverhältnisse an den asymmetrischen Zentren C-3 und C-4 entscheidend beeinflusst werden<sup>13</sup>).

#### Vergleich der synthetischen mit den natürlichen Verbindungen aus der Sikkimotoxin-Reihe. Diskussion der Unterschiede

Unsere bis anhin erfolglos gebliebenen Bemühungen, in den Besitz von Vergleichsmaterial natürlicher Herkunft zu gelangen, beschränken gezwungenermassen die Möglichkeiten einer Identifizierung von synthetischen mit natürlichen Verbindungen auf den Vergleich der physikalischen Eigenschaften unserer Produkte mit den von der indischen Arbeitsgruppe für die Sikkimotoxine publizierten Daten. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, besteht keine Übereinstimmung zwischen den fünf beschriebenen Verbindungen aus der natürlichen Reihe und den strukturell entsprechenden synthetischen Produkten. Wesentliche Unterschiede zeigen sich bei den Schmelzpunkten, während die spezifischen Drehungen, Sikkimotoxin ausgenommen, innerhalb der Fehlergrenze gleich sind. Vom Sikkimotoxinchlorid fehlen Angaben über die spezifische Drehung. Es ist kaum anzunehmen, dass in allen Fällen die voneinander abweichenden Smp. auf das Vorliegen verschiedener Modifikationen identischer Verbindungen zurückzuführen sind<sup>14</sup>). Auf Grund der beim Vergleich der physikalischen Eigenschaften festgestellten Unterschiede glauben wir, dass keine Identität zwischen natürlichen und synthetischen Verbindungen besteht. Wir sind überzeugt, dass Sikkimotoxin nicht die von CHATTERJEE & CHAKRAVARTI [4] vorgeschlagene Struktur **1** aufweisen kann, obwohl diese durch die chemischen Untersuchungen der indischen Arbeitsgruppe so gut wie bewiesen zu sein scheint.

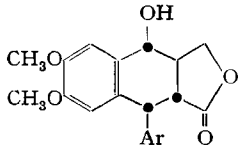
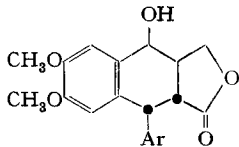
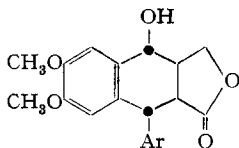
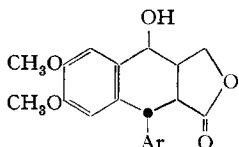
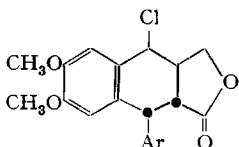
Die chemischen Befunde, die CHATTERJEE veranlassten, dem Sikkimotoxin die angegebene Struktur zuzuordnen, sind in der Monographie von HARTWELL & SCHRECKER [5] über die Chemie der Podophyllum-Lignane zusammengefasst. Die darin beschriebenen von der indischen Arbeitsgruppe durchgeführten Abbau- und Umwandlungs-Reaktionen sind auch unserer Ansicht nach beweisend für die Strukturformel **1** des natürlichen Sikkimotoxins.

Wir stehen somit vor der verworrenen Situation der Existenz zweier, auf Grund von Smp. und optischer Drehung nicht identischer Produkte (natürliches und synthetisches Sikkimotoxin), für die aber auf unabhängige und verschiedene Weise ein und dieselbe Struktur bewiesen wurde. Wenn unser synthetisches Produkt tatsächlich nicht identisch mit dem natürlichen Sikkimotoxin ist, so kann eine von beiden Strukturermittlungen nicht richtig sein. Eine endgültige Aussage wird allerdings erst dann möglich, wenn einmal ein direkter Vergleich von synthetischem mit authentischem Sikkimotoxin natürlicher Herkunft durchgeführt ist.

<sup>13</sup>) Die von KUHN & VON WARTBURG [8] bei der Solvolys-Reaktion des Podophyllotoxins über den Mechanismus der Bildung von Neopodophyllotoxin und über dessen Konformation angeführten Betrachtungen gelten sinngemäss auch für das Lacton **4**.

<sup>14</sup>) Polymorphe Modifikationen sowie Solvate wurden z. B. beim Podophyllotoxin beobachtet [23].

Tabelle 4. Synthetische und natürliche Produkte aus der Sikkimotoxin-Reihe

Partialstruktur	Synthetische Produkte	Produkte aus <i>P. sikkimensis</i> CHATTERJEE & MUKERJEE
	<i>DMA-Podophyllotoxin (1)</i> Smp. 125–130° (amorph aus CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -Äther) [α] <sub>D</sub> = -140° ± 3° (CHCl <sub>3</sub> )	<i>Sikkimotoxin</i> Smp. 120° (Alkohol-Benzol) [α] <sub>D</sub> = -92° (CHCl <sub>3</sub> )
O-Acetyl-Derivat	<b>1a</b> Smp. 169–170° (Methanol) [α] <sub>D</sub> = -145° (CHCl <sub>3</sub> )	Smp. 180–182° (Alkohol) [α] <sub>D</sub> = -140,4° (CHCl <sub>3</sub> )
	<i>DMA-Epipodophyllotoxin (3)</i> Smp. 118–120° (Methanol-Äther) [α] <sub>D</sub> = -101° (CHCl <sub>3</sub> )	<i>Episikkimotoxin</i> nicht beschrieben
O-Acetyl-Derivat	<b>3a</b> Smp. 168–169° (Methanol) [α] <sub>D</sub> = -181° (CHCl <sub>3</sub> )	nicht beschrieben
	<i>DMA-Pikropodophyllin (2)</i> Smp. 148–149° (Alkohol-Äther) [α] <sub>D</sub> = -5,5° (CHCl <sub>3</sub> ); 0° ± 1° (Aceton)	<i>Isosikkimotoxin</i> Smp. 220–222° (Alkohol) [α] <sub>D</sub> = +1° (Aceton)
O-Acetyl-Derivat	<b>2a</b> Smp. 144–145° (Alkohol) [α] <sub>D</sub> = +10,6° (CHCl <sub>3</sub> )	Smp. 207–208° (Alkohol) [α] <sub>D</sub> = +11° (CHCl <sub>3</sub> )
	<i>DMA-Epipikropodophyllin (11)</i> Smp. 105–110° (Alkohol-Äther) [α] <sub>D</sub> = +59° (CHCl <sub>3</sub> )	<i>Epipikrosikkimotoxin</i> nicht beschrieben
O-Acetyl-Derivat	<b>11a</b> Smp. 192–193° (Alkohol) [α] <sub>D</sub> = -16° (CHCl <sub>3</sub> )	nicht beschrieben
	<i>DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (14)</i> Smp. 165–167° (Zers.) (Benzol- Äther) [α] <sub>D</sub> = -78° (CHCl <sub>3</sub> )	<i>Sikkimotoxinchlorid</i> Smp. 196–197° (Zers.) (Benzol-Petroläther)

### Experimenteller Teil

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen auf dem Apparat nach TOTTOLI (Firma BÜCHI, Flawil, SG) bestimmt und sind nicht korrigiert. Für die Elementaranalysen und die physikochemischen Messungen wurden die Substanzen 2 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Die Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Kieselgel ausgeführt. Als Fließmittel diente, wenn nichts anderes angegeben, Chloroform–5% Methanol. Die Sichtbarmachung der Flecke geschah durch Besprühen der Platten mit konz. Schwefelsäure-Äthanol (1:3 Vol.-Teile) und kurzes Erwärmen auf 100 bis 120°.

#### A. Partialsynthese der 6,7-Dimethoxy-Analogen des Podophyllotoxins und Epipodophyllotoxins

**1. Spaltung der Methylenedioxyäther-Gruppe im Podophyllotoxin (6).** – 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (7) und -epipodophyllotoxin (8). Zu 80 ml 3 M Bortrichlorid-Lösung (240 mMol) in Methylenchlorid tropft man unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluss und Kühlen auf ca. –50° mittels Trockeneis-Aceton-Kältemischung eine Lösung von 24,84 g Podophyllotoxin (60 mMol) (getrocknet im Vakuum bei 100°) in 250 ml Methylenchlorid, hält nach der Zugabe die Lösung 2 Std. bei –40° bis –60°, giesst hierauf den Kolbeninhalt auf eine kräftig gerührte Mischung von 400 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und 400 g Eis und extrahiert nach 1/2 Std. die Mischung dreimal mit Essigester. Die organischen Auszüge werden mit Eis-Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, vereinigt und im Wasserstrahlvakuum bei 30° eingedampft. Zur Hydrolyse wird der farblose Rückstand in einer Mischung von 300 ml Aceton, 300 ml Wasser und 25 g Calciumcarbonat 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht, nach dem Abkühlen das Calciumcarbonat durch Zugabe von verdünnter Salzsäure gelöst, hierauf die phenolischen Produkte mit Essigester extrahiert, der organische Auszug gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus 80-proz. Alkohol kristallisiert das 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (7), Smp. 222–224° (Zers.); 18,5 g. Das Produkt enthält nach DC als Verunreinigung geringe Mengen Podophyllotoxin. Zur Reinigung wird das zweiwertige Phenol einmal aus Methanol-Chloroform und nochmals aus 80-proz. Alkohol umkristallisiert. Smp. 229–231° (Zers.);  $[\alpha]_D = -125^\circ$  ( $c = 0,5$  in Alkohol); 16,9 g (70%). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 286/3,55$ ; Minimum bei 259 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1} = 3500, 3430$  (OH); 1772 (Lacton-CO).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber. C 62,7	H 5,5	O 31,8	$\text{CH}_3\text{O}$ 23,1%
(402,40)	Gef. „ 63,0	„ 5,6	„ 32,4	„ 22,6%

Aus der Mutterlauge der ersten Kristallisation des 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxins (7) kann durch wiederholtes Umkristallisieren aus Essigester die epimere Verbindung, das 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxin (8) in reiner Form gewonnen werden. 1,7 g (7%); Smp. 226–228° (Zers.);  $[\alpha]_D = -89^\circ$  ( $c = 0,5$  in Alkohol). Der Misch-Smp. mit 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (7) ist deutlich erniedrigt. UV.-Spektrum wie bei 7. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1} = 3500, 3340$  (OH); 1742 (Lacton-CO).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber. C 62,7	H 5,5	O 31,8	$\text{CH}_3\text{O}$ 23,1%
(402,40)	Gef. „ 62,6	„ 5,4	„ 31,4	„ 22,9%

**Tri-O-acetyl-6,7-O-demethylen-podophyllotoxin (7a).** Die Suspension von 400 mg 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (7) in 2 ml Pyridin wird nach der Zugabe von 1 ml Acetanhydrid auf dem Wasserbad erwärmt und hierauf die Lösung im Vakuum eingedampft. Das Acetylderivat scheidet sich aus alkoholischer Lösung als farbloses Harz ab, das nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100° pulverisiert werden kann. Sinteret bei 120–125°;  $[\alpha]_D = -104^\circ$  (Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 268/3,24$ ; Minimum bei 257 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1770$  (AcO–C=C und Lacton-CO); 1732 (AcO). NMR.-Spektrum: Tab. 1, Nr. 1.

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$	Ber. C 61,4	H 5,3	O 33,3	$\text{CH}_3\text{O}$ 17,6%
(528,51)	Gef. „ 61,3	„ 5,5	„ 33,2	„ 17,0%

**Tri-O-acetyl-6,7-O-demethylen-epipodophyllotoxin (8a).** Das durch Behandlung von 400 mg 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxin (8) mit 1 ml Acetanhydrid in 2 ml Pyridin bei 100° gewonnene Acetylderivat scheidet sich aus Alkohol als farbloses Harz ab, das nach dem Trocknen

bei 80° im Hochvakuum bei 125–130° sintert;  $[\alpha]_D = -115^\circ$  (Chloroform). UV.-Spektrum wie beim Tri-O-acetyl-6,7-O-demethylen-podophyllotoxin (**7a**). IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1770$  (AcO-C=C und Lacton-CO); 1734 (AcO). NMR.-Spektrum: Tab. 1, Nr. 2.

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$	Ber. C 61,4	H 5,3	O 33,3	$\text{CH}_3\text{O}$ 17,6%
(528,51)	Gef. ,, 61,4	,, 5,2	,, 33,0	,, 17,1%

## 2. Methylierung der phenolischen Gruppen der Demethylenpodophyllotoxine. –

2.1. *Methylierung von 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (7): DMA-Podophyllotoxin (1) bzw. (-)-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ -tetrahydro-2-naphthoesäure-lacton.* Das Gemisch von 8,04 g 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (**7**) (20 mMol), 2 g Phenol (21 mMol) und 50 ml Methanol versetzt man unter Kühlen und Umschütteln portionenweise mit einem Überschuss über Ätzkali getrockneter, bidestillierter ätherischer Diazomethanlösung, wobei allmählich alle Substanz in Lösung geht. Nach dem Stehen über Nacht bei 5° wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und die Lösung durch eine Säule von 200 g Kieselgel filtriert. Nach der Entfernung des Anisols durch Waschen der Säule mit Benzol wird das Methylierungsprodukt durch Eluieren mit Chloroform, das 1% Methanol enthält, von der Säule abgelöst. Die ersten der je 200 ml betragenden Fraktionen des Durchlaufs weisen im DC neben dem DMA-Podophyllotoxin-Fleck einen zweiten Fleck von wenig grösserem Rf-Wert auf, der von DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) oder von gebildetem DMA-Pikropodophyllin (**2**) herrühren kann. Die in Chloroform gemessenen spezifischen Drehungen der Trockenrückstände, insgesamt 2,4 g (28%), der Mischfraktionen liegen zwischen –100° und –120°. Die folgenden Fraktionen des Durchlaufs liefern nach dem Eindampfen dünn-schichtchromatographisch reines DMA-Podophyllotoxin, das aus Methylenchlorid-Lösung mit Äther als farbloses Harz gefällt und nach dem Trocknen bei 100° im Vakuum pulverisiert werden kann. Das Produkt sintert bei 115° und bildet eine farblose Schmelze bei 125–130°;  $[\alpha]_D = -135^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 1,0$  in Chloroform); 5,6 g (65%). Die Kristallisationsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln blieben ohne Erfolg. Zur weiteren Reinigung wird das Produkt in Chloroform–1,5% Methanol-Lösung nochmals durch eine Säule von 100 g Kieselgel filtriert und die zuerst durchlaufenden, unter –135° (Chloroform) drehenden Fraktionen abgetrennt. Die Hauptfraktionen liefern nach dem Eindampfen ein farbloses, pulverisierbares Harz, das bei 125–130° schmilzt. 5,0 g (58%);  $[\alpha]_D = -140^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 0,5$  in Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 280/3,55$ ; Minimum bei 258 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 3540$  (OH); 1775 (Lacton-CO).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	$\text{CH}_3\text{O}$ 36,0%
(430,45)	Gef. ,, 63,9	,, 6,0	,, 29,6	,, 35,7%

*O-Acetyl-DMA-podophyllotoxin (1a).* Das mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur aus 300 mg DMA-Podophyllotoxin (**1**) gebildete Acetylderivat kristallisiert aus Methanol. Smp. 169–170°; 280 mg;  $[\alpha]_D = -145^\circ$  (Chloroform). UV.-Spektrum wie das von DMA-Podophyllotoxin. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1774$  (Lacton-CO); 1728 (AcO); keine Hydroxybande. NMR.-Spektrum: Tab. 1, Nr. 5, und Fig. 1.

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber. C 63,6	H 6,0	O 30,5	$\text{CH}_3\text{O}$ 32,8%
(472,49)	Gef. ,, 63,8	,, 6,1	,, 30,1	,, 33,1%

2.2. *Methylierung von 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxin (8): DMA-Epipodophyllotoxin (3) bzw. (-)-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-1 $\beta$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -tetrahydro-2-naphthoesäure-lacton.* Die Suspension von 1 g 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxin (**8**) und 0,5 g Phenol in 5 ml Methanol versetzt man unter Kühlen und Umschütteln mit einem Überschuss getrockneter, bidestillierter ätherischer Diazomethanlösung. Nach einigen Stunden beginnt aus der gebildeten Lösung das DMA-Epipodophyllotoxin auszukristallisieren. Nach dem Stehen über Nacht bei 5° wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, aus Methanol-Äther umkristallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Smp. 118–120°;  $[\alpha]_D = -101^\circ$  ( $c = 0,5$  in Chloroform); 0,9 g (84%). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 279/3,56$ ; Minimum bei 256 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 3550$  (OH); 1770 (Lacton-CO).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	$\text{CH}_3\text{O}$ 36,0%
(430,44)	Gef. ,, 63,8	,, 6,1	,, 30,0	,, 36,1%

*O*-Acetyl-DMA-epipodophyllotoxin (**3a**). 200 mg DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) werden mit Acetanhydrid in Pyridin über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Das Derivat kristallisiert aus Methanol, Smp. 168–169°;  $[\alpha]_D = -181^\circ$  (Chloroform). Misch-Smp. mit *O*-Acetyl-DMA-podophyllotoxin (**1a**) stark erniedrigt. UV.-Spektrum wie das von DMA-Epipodophyllotoxin. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1772$  (Lacton-CO); 1732 (AcO); keine Hydroxylbande. NMR.-Spektrum: Tab. 1, Nr. 6, und Fig. 2.

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8$	Ber. C 63,6	H 6,0	O 30,5	$\text{CH}_3\text{O}$ 32,8%
(472,49)	Gef. „ 63,5	„ 5,9	„ 30,1	„ 32,4%

## B. Struktur und Reaktionen der DMA-Podophyllotoxine

**3. Basenkatalysierte Epimerisierung der DMA-Podophyllotoxine 1 und 3.** – 3.1. *DMA-Pikropodophyllin (2) aus DMA-Podophyllotoxin (1)*. Die Mischung von 1 g DMA-Podophyllotoxin, 600 mg geschmolzenem Natriumacetat und 20 ml Alkohol wird über Nacht unter Rückfluss gekocht, die Lösung hierauf im Vakuum eingengt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Auszüge werden nach dem Ausschütteln mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet, vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform, das 1% Methanol enthält, durch eine Säule von 20 g Kieselgel filtriert; der Durchlauf liefert nach dem Eindampfen das aus Alkohol-Äther kristallisierende Epimerisierungsprodukt; nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch: Smp. 147–148°;  $[\alpha]_D = -5,7^\circ$  (Chloroform); 720 mg (72%). Das Produkt ist nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum und DC identisch mit dem totalsynthetisch hergestellten (–)-Pikrosikkimotoin [6].

Das aus dem Epimerisierungsprodukt mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur erhaltene Acetylderivat **2a** kristallisiert aus Alkohol: Smp. 144–145°;  $[\alpha]_D = +11^\circ$  (Chloroform); identisch mit dem totalsynthetischen (+)-*O*-Acetyl-pikrosikkimotoin [6].

3.2. *DMA-Epipikropodophyllin (11) aus DMA-Epipodophyllotoxin (3)*. – 3.2.1. *Epimerisierung mit Natriumacetat in Alkohol*. 1 g DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) wird wie unter 3.1. angegeben mit Natriumacetat in Alkohol behandelt und nach dem Aufarbeiten durch Ausschütteln das Rohprodukt an einer Säule von 20 g Silicagel chromatographiert. Das Chloroform-1% Methanol-Eluat liefert nach dem Eindampfen das DMA-Epipikropodophyllin (**11**), das aus Alkohol-Äther kristallisiert und aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert wird. Smp. 105–110°;  $[\alpha]_D = +59^\circ$  (Chloroform); 560 mg. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 280/3,61$ ; Minimum bei 258  $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 3560$  (OH); 1758 (Lacton-CO).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	$\text{CH}_3\text{O}$ 36,0%
(430,44)	Gef. „ 63,5	„ 6,2	„ 29,6	„ 36,1%

*O*-Acetyl-DMA-epipikropodophyllin (**11a**). Das aus dem kristallisierten Epimerisierungsprodukt (**11**) beim Acetylieren mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur gebildete Derivat kristallisiert aus Alkohol, Smp. 191–192°;  $[\alpha]_D = -16^\circ$  (Chloroform). Das Produkt ist nach Smp., Misch-Smp., DC, UV.- und IR.-Spektrum identisch mit dem totalsynthetisch hergestellten (–)-*O*-Acetyl-epipikrosikkimotoin [6].

3.2.2. *Epimerisierung mit Dimethylformamid-diäthylacetal*. Die Lösung von 500 mg DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) in 2 ml Äthanol lässt man nach der Zugabe von 2 ml Dimethylformamid-diäthylacetal [22] 24 Std. bei Raumtemperatur stehen, dampft hierauf im Vakuum zur Trockne ein, löst den Rückstand in Chloroform, schüttelt die Lösung mit Wasser aus und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das DMA-Epipikropodophyllin (**11**) aus Alkohol-Äther kristallisiert: Smp. 104–108°;  $[\alpha]_D = -58^\circ$  (Chloroform); 320 mg.

3.2.3. *Epimerisierung mit Methanol-Ammoniak*. Die Lösung von 500 mg DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) in 5 ml Methanol lässt man nach der Zugabe von 1 ml 25-proz. Ammoniak 24 Std. bei Raumtemperatur stehen, dampft hierauf im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und schüttelt die Lösung mit Wasser aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgedampft und der Eindampfrückstand in Chloroform-1% Methanol durch eine Säule von 10 g Kieselgel filtriert. Der Durchlauf enthält das DMA-Epipikropodophyllin, das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus Alkohol-Äther kristallisiert. Smp. 105–108°;  $[\alpha]_D = -58^\circ$  (Chloroform); 280 mg.

**4. Oxydation der DMA-Podophyllotoxine mit Mangandioxid.** – 4.1. *DMA-Podophyllotoxin (9) aus DMA-Podophyllotoxin (1)*. 1,0 g DMA-Podophyllotoxin in 50 ml Chloroform wird mit 5 g Mangandioxid 2 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit kann im DC (Chloroform–2% Methanol als Fließmittel) kein **1** mehr nachgewiesen werden. Das Mangandioxid wird hierauf abfiltriert, mit Chloroform nachgewaschen, das Filtrat eingengt und das Rohprodukt in Methylenchlorid durch eine Säule von 20 g Kieselgel filtriert. Der Durchlauf liefert nach dem Eindampfen laut DC einheitliches DMA-Podophyllotoxin, das sich aus Methanol vorerst als Harz abscheidet. Beim Stehen kristallisiert die Verbindung (630 mg); nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid–95-proz. Alkohol, Smp. 128–130°;  $[\alpha]_D = -153^\circ$  (Chloroform); 500 mg. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 234/4,47$ ; 278/4,04 und 313/3,80; Minima bei 221, 254 und 300 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1778$  (Lacton-CO); 1682 (CO); keine Hydroxylbande.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 64,5	H 5,6	O 29,9	$\text{CH}_3\text{O}$ 36,2%
(428,44)	Gef. „ 64,0	„ 5,6	„ 29,8	„ 36,5%

4.2. *DMA-Podophyllotoxin (9) aus DMA-Epipodophyllotoxin (3)*. 1 g DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) in 50 ml Chloroform wird mit 5 g Mangandioxid 5 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Mangandioxids und Nachwaschen mit Chloroform wird das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt und das Rohprodukt (860 mg), welches nach DC neben dem Tetralonlacton noch unverändertes Hydroxylacton enthält, durch Chromatographie an einer Säule von 20 g Kieselgel in die Komponenten zerlegt. Beim Eluieren mit Benzol-Chloroform (1:1 Vol.-Teile) läuft das DMA-Podophyllotoxin durch (450 mg), das aus Methylenchlorid-Methanol kristallisiert. Smp. 128–130°;  $[\alpha]_D = -150^\circ$  (Chloroform); 340 mg; nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit dem Ketolacton aus der Mangandioxid-Oxydation von DMA-Podophyllotoxin. Die Chloroform-1% Methanol-Eluate liefern nach dem Eindampfen unverändertes, aus Alkohol-Äther kristallisierendes DMA-Epipodophyllotoxin (270 mg) mit den unter 2.2 angegebenen Eigenschaften.

4.3. *DMA-Pikropodophyllon (10) aus DMA-Pikropodophyllin (2)*. 1 g DMA-Pikropodophyllin wird wie unter 4.1. angegeben mit 5 g Mangandioxid in 50 ml Chloroform oxydiert. Das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigte Keton **10** scheidet sich aus Alkohol als Harz ab, das zur Analyse im Kugelrohr destilliert wird; Sdp. 230°/0,005 Torr. Das hellgelbe pulverisierbare Destillat (620 mg) lässt sich nicht kristallisieren. Smp. 105–109°;  $[\alpha]_D = -172^\circ$  (Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 237/4,41$ ; 282/4,09 und 318/3,89; Minima bei 223, 254 und 304 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1776$  (Lacton-CO); 1668 (CO); keine Hydroxylbande. Die Spektren decken sich mit denjenigen des kristallisierten DL-Pikrosikkimtoxons [6].

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 64,5	H 5,6	O 29,9	$\text{CH}_3\text{O}$ 36,2%
(428,44)	Gef. „ 63,9	„ 5,5	„ 30,0	„ 35,9%

**5. Ersatz der sekundären Hydroxylgruppe durch Chlor. Solvolyse der Chloride.** – 5.1. *DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (14) aus DMA-Podophyllotoxin (1)*. Die Lösung von 2 g DMA-Podophyllotoxin in 30 ml absolutem Methylenchlorid wird bei 0° mit Salzsäuregas gesättigt, 3 Std. bei 0° bis 5° stehengelassen und hierauf im Vakuum bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Benzol gelöst und die Lösung mit Äther bis zur Trübung versetzt. Nach längerem Stehen kristallisiert das DMA-Epipodophyllotoxinchlorid: Smp. 165–167° (Zers.);  $[\alpha]_D = -78^\circ$  (Chloroform); 1,08 g. IR.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1770$  (Lacton-CO); keine Hydroxylbande. NMR.-Spektrum: Tab. 3, Nr. 1, und Fig. 3.

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{Cl}$	Ber. C 61,5	H 5,6	O 24,9	Cl 7,9	$\text{CH}_3\text{O}$ 34,6%
(448,90)	Gef. „ 61,5	„ 5,4	„ 24,9	„ 7,9	„ 34,1%

Die Mutterlauge enthält auf Grund des NMR.-Spektrums neben **14** geringe Mengen *DMA-Podophyllotoxinchlorid (23)*.

5.2. *DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (14) aus DMA-Epipodophyllotoxin (3)*. Die Behandlung von 2 g DMA-Epipodophyllotoxin mit Chlorwasserstoff in Methylenchlorid nach der unter 5.1. gegebenen Vorschrift liefert ein kristallisiertes Produkt (1,1 g), das nach Smp., Misch-Smp. und spez. Drehung identisch ist mit DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (**14**).

5.3. *Hydrolyse des DMA-Epipodophyllotoxinchlorids (14): DMA-Epipodophyllotoxin (3)*. Das Gemisch von 500 mg Chlorid **14**, 7 ml Aceton, 5 ml Wasser und 500 mg Calciumcarbonat wird

unter Rühren 2 Std. rückfliessend gekocht. Nach dem Abkühlen löst man das Calciumcarbonat in verdünnter Salzsäure, schüttelt mit Chloroform aus, wäscht den organischen Extrakt mit Wasser und dampft nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das Hydrolyseprodukt kristallisiert aus Äther; nach dem Umkristallisieren aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Äther, Smp. 115–118°;  $[\alpha]_{\text{D}} = -102^\circ$  (Chloroform); 440 mg; nach Misch-Smp., DC, UV.- und IR.-Spektrum identisch mit DMA-Epipodophyllotoxin (3), vgl. 2.2.

5.4. *Methanolyse des DMA-Epipodophyllotoxinchlorids (14): DMA-Epipodophyllotoxin-methyläther (13)*. Die Lösung von 500 mg Chlorid 14 in 10 ml Methanol wird nach der Zugabe von 500 mg Calciumcarbonat 1 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht, nach dem Abkühlen das Calciumcarbonat in verdünnter Salzsäure gelöst, hierauf das Gemisch mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Methyläther kristallisiert aus Äther und wird aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert: Smp. 180–181°;  $[\alpha]_{\text{D}} = -122^\circ$  (Chloroform); 460 mg. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 280/3,60$ ; Minimum bei 258  $\text{m}\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1766$  (Lacton-CO). NMR.-Spektrum: Tab. 3, Nr. 5. Die Verbindung ist identisch mit dem Methyläther, der bei der Methylierung von DMA-Epipodophyllotoxin mit Diazomethan und Bortrifluorid-ätherat gebildet wird; vgl. 6.4.

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$	Ber. C 64,9	H 6,3	O 28,8	$\text{CH}_3\text{O}$ 41,9%
(444,48)	Gef. „ 64,6	„ 6,4	„ 28,7	„ 40,3%

5.5. *Einwirkung von Salzsäure auf DMA-Pikropodophyllin (2): DMA- $\alpha$ -Apopikropodophyllin (25)*. Die Lösung von 300 mg DMA-Pikropodophyllin (2) in 10 ml absolutem Methylenchlorid wird bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigt, 3 Std. bei 0° bis 5° gehalten und hierauf im Vakuum schonend zur Trockne eingengt. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol; nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 164–165°;  $[\alpha]_{\text{D}} = +63^\circ$  (Chloroform); 240 mg. Das Apolacton 25 ist nach Misch-Smp., DC, UV.- und IR.-Spektrum identisch mit dem synthetischen  $\alpha$ -Apopikrosikkimotoxin [6].

6. O-Methylierung von Podophyllotoxin, Epipodophyllotoxin und der 6,7-Dimethoxy-Analogen mit Diazomethan und Bortrifluorid. – 6.1. *Podophyllotoxin-methyläther (19)*. Die Lösung von 4,14 g Podophyllotoxin (10 mMol) in 40 ml Dioxan wird nach der Zugabe von 10 Tropfen Bortrifluorid-ätherat bei 0° portionenweise mit getrockneter, bidestillierter ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach dem Stehen über Nacht bei 5° giesst man die hellrote Lösung auf eine Mischung von 100 g Eiswasser und 20 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert dreimal mit 100 ml Methylenchlorid, dampft die organische Phase nach dem Ausschütteln mit Wasser im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den gebildeten Methyläther aus Alkohol. Smp. 177–178°;  $[\alpha]_{\text{D}} = -156^\circ$  (Chloroform); 3,5 g (81%). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\text{max m}\mu}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 292/3,63$ ; Minimum bei 259  $\text{m}\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1778$  (Lacton-CO); keine Hydroxylbande. NMR.-Spektrum: Tab. 3, Nr. 4.

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 64,5	H 5,6	O 29,9	$\text{CH}_3\text{O}$ 29,0%
(428,44)	Gef. „ 64,4	„ 5,3	„ 29,6	„ 28,9%

6.2. *Epipodophyllotoxin-methyläther (22)*. Die wie unter 6.1. durchgeführte Methylierung von 1 mMol Epipodophyllotoxin liefert den aus Methanol-Wasser kristallisierenden Methyläther. Smp. 203–204°;  $[\alpha]_{\text{D}} = -96^\circ$  (Chloroform); 75% Ausbeute. IR.-Spektrum:  $\nu_{\text{max cm}^{-1}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1768$  (Lacton-CO). NMR.-Spektrum: Tabelle 3, Nr. 6. Die Verbindung ist identisch mit dem Produkt der nach 5.4. durchgeführten Methanolyse des Epipodophyllotoxinchlorids (20).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 64,5	H 5,6	O 29,9	$\text{CH}_3\text{O}$ 29,0%
(428,44)	Gef. „ 64,6	„ 5,5	„ 29,7	„ 28,2%

6.3. *DMA-Podophyllotoxin-methyläther (12)*. Die Lösung von 430 mg DMA-Podophyllotoxin (1) in 3 ml Dioxan versetzt man nach der Zugabe von 1 Tropfen Bortrifluorid-ätherat bei 0° portionenweise mit getrockneter, bidestillierter ätherischer Diazomethanlösung. Nach dem Stehen über Nacht bei 5° giesst man das Reaktionsgemisch auf 40 g Eis und 10 ml gesättigte Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert mit Methylenchlorid und dampft den organischen Auszug nach dem Waschen zur Trockne ein, filtriert den Rückstand (440 mg) in Methylenchlorid durch eine Säule von 10 g Kieselgel und fällt den Methyläther nach dem Eindampfen des Durchlaufs

aus Methylchlorid-Äther-Lösung mit Petroläther in amorpher Form; nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 70°, 315 mg; Smp. 95–100°;  $[\alpha]_D = -144^\circ$  (Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 280/3,56$ ; Minimum bei 258 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1770$  (Lacton-CO). NMR.-Spektrum: Tab. 3, Nr. 3.

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$	Ber. C 64,9	H 6,3	O 28,8	$\text{CH}_3\text{O}$ 41,9%
(444,48)	Gef. ,, 64,5	,, 6,3	,, 28,8	,, 41,7%

6.4. *DMA-Epipodophyllotoxin-methyläther (13)*. Die Lösung von 400 mg DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) in 5 ml Dioxan und 3 Tropfen Bortrifluorid-ätherat wird unter Kühlen portionenweise mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 2 Std. Stehen bei 5° schüttelt man die Lösung mit eiskalter 2*N*-Kaliumhydrogencarbonat-Lösung aus, dampft die organische Phase nach dem Trocknen im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand (400 mg) an 10 g Kieselgel. Der Methylchlorid-Durchlauf enthält den DMA-Epipodophyllotoxin-methyläther, der aus Äther kristallisiert und aus Methylchlorid-Äther umkristallisiert wird. Smp. 176–178°;  $[\alpha]_D = -122^\circ$  (Chloroform); 145 mg; nach DC (Chloroform–2% Methanol als Fließmittel), Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit dem Produkt der Methanolyse von DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (vgl. 5.4.). Das Chloroform–1% Methanol-Eluat des Chromatogramms liefert unverändertes DMA-Epipodophyllotoxin; 165 mg; Smp. 115–118° (Äther);  $[\alpha]_D = -104^\circ$  (Chloroform).

7. *Alkalische Verseifung von DMA-Podophyllotoxin (1): DMA-Pikropodophyllinsäure (15)*. – Die Suspension von 1,15 g DMA-Podophyllotoxin in 10 ml 1*N* Natronlauge wird 1 Std. unter Rühren rückfließend gekocht, hierauf die Lösung unter Kühlen mit 10 ml 1*N* Salzsäure neutralisiert und mit 0,1*N* Salzsäure sauer gestellt. Die als Schmiere ausgefallene Säure wird mit Chloroform–10% Isopropanol extrahiert, die organische Phase gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die Säure kristallisiert aus Chloroform, Smp. 187–188° (Zers.); 1,04 g; nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Chloroform, Smp. 190–191° (Zers.);  $[\alpha]_D = -96,5^\circ$  (Alkohol); 700 mg. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 281/3,54$ ; Minimum bei 258 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1} = 3480, 3425$  (OH); 1695 (COOH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber. C 61,6	H 6,3	O 32,1	$\text{CH}_3\text{O}$ 34,6%
(448,47)	Gef. ,, 60,9	,, 6,3	,, 31,7	,, 33,9%

*Lactonisierung der DMA-Pikropodophyllinsäure (15): DMA-Pikropodophyllin (2)*. 200 mg Säure **15** in 2 ml Methanol werden mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung 6 Std. bei 5° gehalten. Nach dem Eindampfen der Lösung wird der Rückstand in Chloroform–0,5% Methanol durch eine Säule von 5 g Kieselgel filtriert, der Durchlauf im Vakuum eingedampft und das Hydroxylacton aus Alkohol-Äther kristallisiert. Smp. 146–148°;  $[\alpha]_D = -6^\circ$  (Chloroform); 120 mg; nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum identisch mit DMA-Pikropodophyllin (**2**).

Bei der Verseifung von DMA-Pikropodophyllin (**2**) mit verdünnter Lauge nach der oben gegebenen Vorschrift wird die mit **15** identische Dihydroxycarbonsäure gebildet.

8. *Verknüpfung von DMA-Podophyllotoxin (1) mit Desoxypodophyllotoxin (17)*. – 8.1. *Hydrogenolyse von DMA-Podophyllotoxin (1): DMA-Desoxypodophyllotoxin (5)*. 1 g DMA-Podophyllotoxin (2,32 mMol) in 25 ml Eisessig wird nach der Zugabe von 500 mg 10-proz. Palladiumkohle in einem mit Vibromischer versehenen Kolben bei 60° unter Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme von 80 ml Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand (810 mg) in Methylchlorid durch eine Säule von 15 g Kieselgel filtriert. Der Durchlauf liefert nach dem Eindampfen das aus Essigester-Äther kristallisierende DMA-Desoxypodophyllotoxin. Smp. 162–163°;  $[\alpha]_D = -127^\circ$  (Chloroform), 700 mg. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 280/3,64$ ; Minimum bei 257 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1768$  (Lacton-CO); keine Hydroxylbande.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_7$	Ber. C 66,7	H 6,3	O 27,0	$\text{CH}_3\text{O}$ 37,4%
(414,45)	Gef. ,, 66,7	,, 6,5	,, 26,8	,, 36,8%

8.2. *DMA-Desoxypodophyllotoxin (5) aus Desoxypodophyllotoxin (17)*. – 8.2.1. 6,7-O-Demethylen-desoxypodophyllotoxin (**16**). 5 g Desoxypodophyllotoxin [9] (12,5 mMol) werden in einer Mischung von 5 g Phenol und 20 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst, hierauf 60 ml 84,5-proz. *o*-Phosphorsäure zugefügt und die Lösung 2 Std. bei 110° gehalten. Die rote Reaktionslösung wird



auf 200 g Eis gegossen, die phenolischen Produkte mit Äther extrahiert, der Ätherauszug gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das 6,7-O-Demethylen-desoxy-podophyllotoxin kristallisiert aus Essigester; Smp. 236–238° (Zers.);  $[\alpha]_D = -116^\circ$  (Alkohol); 2,9 g (60%). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 288/3,58$ ; Minimum bei 257 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1} = 3450, 3380$  (OH); 1760 (Lacton-CO).

$C_{21}H_{22}O_7$	Ber. C 65,3	H 5,7	O 29,0	CH <sub>3</sub> O 24,1%
(386,40)	Gef. „ 65,2	„ 5,6	„ 29,1	„ 24,3%

*Di-O-acetyl-6,7-O-demethylen-desoxy-podophyllotoxin (16a)*: 500 mg 6,7-O-Demethylen-desoxy-podophyllotoxin (**16**) werden in 2 ml Pyridin mit 1 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum kristallisiert das Derivat aus Methanol; nach dem Umkristallisieren aus Methylenechlorid-Methanol, Smp. 226–228°:  $[\alpha]_D = -77^\circ$  (Chloroform). UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 268/3,29$  und 275/3,26; Minima bei 256 und 273 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 1772$  (AcO, Lacton-CO).

$C_{25}H_{26}O_9$	Ber. C 63,8	H 5,6	O 30,6	CH <sub>3</sub> O 19,8%
(470,48)	Gef. „ 63,7	„ 5,8	„ 30,6	„ 19,9%

8.2.2. *Methylierung von 6,7-O-Demethylen-desoxy-podophyllotoxin (16)*: DMA-Desoxy-podophyllotoxin (**5**). Die Suspension von 2 g 6,7-O-Demethylen-desoxy-podophyllotoxin und 1 g Phenol in 5 ml Methanol wird unter Kühlen und Umschütteln portionenweise mit einem Überschuss getrockneter, bidestillierter ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach dem Stehen über Nacht bei 5° wird das ausgefallene DMA-Desoxy-podophyllotoxin abfiltriert und aus Methylenechlorid-Essigester umkristallisiert. Smp. 164–165°;  $[\alpha]_D = -130^\circ$  (Chloroform); 1,31 g. Aus der Mutterlauge werden nach dem Eindampfen und Kristallisieren des Rückstandes aus Essigester weitere 460 mg des gleichen Produkts erhalten; Ausbeute 82%; nach Misch-Smp., DC (Chloroform–2% Methanol als Fließmittel), UV.- und IR.-Spektrum identisch mit dem Produkt der Hydrogenolyse des DMA-Podophyllotoxins (**1**), vgl. 8.1.

9. *Umesterung von DMA-Podophyllotoxin (1) mit Methanol und Zinkchlorid: DMA-Podophyllinsäure-methylester (26) und DMA-Neopodophyllotoxin (4)*. – 5 g DMA-Podophyllotoxin und 0,5 g wasserfreies Zinkchlorid in 50 ml Methanol werden 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wird das Gemisch im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt, das Konzentrat mit Wasser verdünnt, mit Methylenechlorid extrahiert, der organische Auszug mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand (4,88 g) zeigt im DC 5 Flecke. Er wird in Chloroform–0,5% Methanol durch eine Säule von 100 g Kieselgel filtriert. Der Durchlauf (1,5 l) liefert nach dem Eindampfen im Vakuum 3,13 g unverändertes, praktisch reines DMA-Podophyllotoxin (im DC zwei schwache Nebenflecke mit grösserem Rf-Wert). Hierauf wird die Säule mit Chloroform–2,5% Methanol eluiert, die Eluate in 100-ml-Fractionen gesammelt und dünnschichtchromatographisch geprüft. In den Fractionen 3 bis 5 (insgesamt 315 mg) ist nach DC das DMA-Neopodophyllotoxin angereichert. Die Verbindung kristallisiert aus Isopropanol, Smp. 173–174°; nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel, Smp. 177–178°;  $[\alpha]_D = -21,6^\circ$  (Chloroform); 220 mg. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 281,5/3,55$ ; Minimum bei 263,5 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 3600$  (OH); 1778 (Lacton-CO).

$C_{23}H_{26}O_8$	Ber. C 64,2	H 6,1	O 29,7	CH <sub>3</sub> O 36,0%
(430,45)	Gef. „ 63,9	„ 6,1	„ 30,1	„ 36,5%

Die folgenden 4 Fractionen (1,2 g) enthalten als Hauptprodukt den aus Alkohol-Äther kristallisierenden DMA-Podophyllinsäure-methylester, Smp. 154–155°; nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch, Smp. 157–158°;  $[\alpha]_D = -199^\circ$  (Chloroform); 610 mg. UV.-Spektrum:  $\lambda_{\max}^{\text{Methanol}} / \log \epsilon = 280/3,56$ ; Minimum bei 258 m $\mu$ . IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{ cm}^{-1} = 3580, 3470$  (OH); 1732 (COOCH<sub>3</sub>).

$C_{24}H_{30}O_9$	Ber. C 62,3	H 6,5	O 31,1	CH <sub>3</sub> O 40,2%
(462,50)	Gef. „ 62,1	„ 6,5	„ 31,2	„ 40,4%

*O-Acetyl-DMA-neopodophyllotoxin (4a)*: 150 mg DMA-Neopodophyllotoxin (**4**) werden mit 0,5 ml Acetanhydrid in 1 ml Pyridin  $\frac{1}{2}$  Std. bei 100° acetyliert. Nach dem Eindampfen der Lö-

sung im Vakuum kristallisiert das Derivat aus Alkohol. Smp. 157–158°;  $[\alpha]_D = -32,5^\circ$  (Chloroform); 130 mg. UV.-Spektrum wie das von DMA-Neopodophyllotoxin. IR.-Spektrum:  $\nu_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 1778$  (Lacton-CO); 1738 (AcO); keine Hydroxylbande. NMR.-Spektrum: Fig. 6.

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber. C 63,6	H 6,0	O 30,5	$\text{CH}_3\text{O}$ 32,8%
(472,49)	Gef. „ 63,3	„ 5,8	„ 30,1	„ 32,5%

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Behandlung von Podophyllotoxin (**6**) mit Bortrichlorid liess sich unter geeigneten Bedingungen die Methylendioxyäther-Gruppe spezifisch spalten. Neben dem Hauptprodukt der Reaktion, dem 6,7-O-Demethylen-podophyllotoxin (**7**) (70%), wurde dabei in geringer Menge (< 7%) auch das an C-4 epimere 6,7-O-Demethylen-epipodophyllotoxin (**8**) gebildet. Der Umsatz dieser beiden zweiwertigen Phenole mit Diazomethan in Gegenwart von Methanol und Phenol lieferte unter Erhaltung der Konfiguration im hydroaromatischen Ring die entsprechenden Methyläther, das DMA-Podophyllotoxin (**1**) und das DMA-Epipodophyllotoxin (**3**) (DMA- = 6,7-Dimethoxy-Analogon). Die Bestätigung der Struktur von **1** und **3** beruht neben spektralanalytischen Untersuchungen auf dem parallelen Verhalten zu Podophyllotoxin (**6**) und Epipodophyllotoxin (**21**) bei allen durchgeführten chemischen Umwandlungen.

Die Oxydation von **1** und **3** mit Mangandioxid lieferte nur ein Tetralonlacton, das DMA-Podophyllotoxin (**9**). Die aus **1** und **3** durch Basenkatalyse gebildeten Epimerisierungsprodukte waren identisch mit den früher totalsynthetisch hergestellten DMA-Pikropodophyllin (**2**) und DMA-Epipikropodophyllin (**11**) [6]. Beim Ersatz des sekundären Hydroxyls durch Halogen mittels Chlorwasserstoff in Methylenchlorid entstand aus **1** und **3** als Hauptprodukt dasselbe Halogenid, dem auf Grund des NMR.-Spektrums die Konfiguration des DMA-Epipodophyllotoxinchlorids (**14**) mit axialer Lage des Halogenatoms zugesprochen werden konnte. Die gleiche Stereochemie wurde auch für das «Podophyllotoxinchlorid» von HARTWELL & SCHRECKER ermittelt. Bei der Solvolyse des Chlorids **14** mit Wasser oder Methanol wurden ausschliesslich der axiale Alkohol **3** und der axiale Methyläther **13** gebildet. Die Methylierung von **1** mit Diazomethan-bortrifluorid-ätherat lieferte dagegen den äquatorialen Methyläther **12**. Das bei der katalytischen Hydrogenolyse von **1** gebildete DMA-Desoxypodophyllotoxin (**5**) konnte auch durch Partialsynthese aus Desoxypodophyllotoxin (**17**) dargestellt werden. DMA-Podophyllinsäure-methylester (**26**) und DMA-Neopodophyllotoxin (**4**) waren die Produkte der Zinkchlorid-katalysierten Umesterung von **1**.

Die Struktur **1** ist 1952 von CHATTERJEE *et al.* dem Sikkimotoin, dem Hauptbestandteil des Harzes aus *Podophyllum sikkimensis* CHATTERJEE & MUKERJEE zugeschrieben worden. Die physikalischen Eigenschaften (Smp.,  $[\alpha]_D$ ) der partialsynthetischen Produkte DMA-Podophyllotoxin (**1**), O-Acetyl-DMA-podophyllotoxin (**1a**) und DMA-Epipodophyllotoxinchlorid (**14**) stimmen jedoch nicht mit den von der indischen Arbeitsgruppe für Sikkimotoin, Acetylsikkimotoin und Sikkimotoinchlorid publizierten Daten überein. Auf Grund dieser und unserer früheren Befunde betrachten wir die für Sikkimotoin aufgestellte Strukturformel als unzutreffend.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien  
SANDOZ AG, Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 16. Mitteilung: A. VON WARTBURG, M. KUHN & H. LICHTI, *Helv.* **47**, 1203 (1964).  
 [2] R. CHATTERJEE & D. K. DATTA, *Indian J. Physiol. allied Sci.* **4**, 61 (1950).  
 [3] R. CHATTERJEE & S. K. MUKERJEE, *Indian J. Physiol. allied Sci.* **4**, 7 (1950).  
 [4] R. CHATTERJEE & S. C. CHAKRAVARTI, *J. Amer. pharmac. Assoc.* **41**, 415 (1952).  
 [5] J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* **15**, 130–133 (1958), Springer-Verlag, Wien.  
 [6] 11. Mitteilung dieser Reihe: E. SCHREIER, *Helv.* **46**, 75 (1963).  
 [7] J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2909 (1951).  
 [8] M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Experientia* **19**, 391 (1963); J. RENZ, M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Liebigs Ann. Chem.* (1964), im Druck.  
 [9] A. W. SCHRECKER, M. M. TRAIL & J. L. HARTWELL, *J. org. Chemistry* **21**, 292 (1956).  
 [10] J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* **15**, 83–166 (1958).  
 [11] R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956).  
 [12] K. FREUDENBERG & K. WEINGES, *Tetrahedron* **15**, 115 (1961).  
 [13] W. GERRARD & M. F. LAPPERT, *Chem. Reviews* **58**, 1081 (1958); T. G. BONNER & N. M. SAVILLE, *J. chem. Soc.* **1960**, 2851.  
 [14] W. GERRARD & M. F. LAPPERT, *J. chem. Soc.* **1952**, 1486; T. G. BONNER, E. J. BOURNE & S. McNALLY, *ibid.* **1960**, 2929; R. D. YOUSSEFYEH & Y. MAZUR, *Tetrahedron Letters* **1962**, 1287.  
 [15] R. A. HEACOCK, O. HUTZINGER, B. D. SCOTT, J. W. DALY & B. WITKOP, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1825 (1963).  
 [16] M. KARPLUS & D. H. ANDERSON, *J. chem. Physics* **30**, 6 (1959); M. KARPLUS, *ibid.* **30**, 11 (1959); H. CONROY, *Advances org. Chemistry* **11**, 311 (1960); M. KARPLUS, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2870 (1963).  
 [17] A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 752 (1954).  
 [18] W. J. GENSLE, F. JOHNSON & D. B. SLOAN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 6074 (1960).  
 [19] J. HINE, *Reaktivität und Mechanismus*, S. 113ff., Thieme Verlag, Stuttgart 1960.  
 [20] P. A. LEVENE & A. ROTHEN, *J. biol. Chemistry* **127**, 237 (1939).  
 [21] E. MÜLLER & W. RUNDEL, *Angew. Chem.* **70**, 105 (1958).  
 [22] W. BORSCHKE & J. NIEMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **494**, 126 (1932).  
 [23] A. W. SCHRECKER, J. L. HARTWELL & W. C. ALFORD, *J. org. Chemistry* **21**, 288 (1956).  
 [24] H. BREDERECK, F. EFFENBERGER & G. SIMCHEN, *Angew. Chem.* **73**, 493 (1961).

## 166. Über die isomeren Dikobaltoctacarbonyle.

III [1]<sup>1</sup>). Infrarotspektren von Dikobaltoctacarbonyl, Quecksilber- und Cadmiumkobaltcarbonyl bis 300 cm<sup>-1</sup> und die Struktur des brückenlosen Dikobaltoctacarbonyls

von K. Noack

(19. VI. 64)

**Einleitung.** – Kürzlich konnte gezeigt werden [1] [2] [3], dass Dikobaltoctacarbonyl in Lösung in zwei isomeren Formen existiert. Die eine hat dieselbe Struktur mit 2 Carbonylbrücken wie die Molekel im Kristall (I) [4], in der anderen (II) sind die beiden Kobaltatome nur durch eine Metall-Metall-Bindung verbunden. Dies wurde einerseits aus Änderungen des Infrarotspektrums mit der Temperatur im

<sup>1</sup>) Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1563.