

## 161. *Podophyllum*-Lignane: Struktur und Absolutkonfiguration von Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (= Lignan F)<sup>1)</sup>

19. Mitt. über mitosehemmende Naturstoffe [1]

von M. Kuhn und A. von Wartburg

(15. VI. 67)

In früheren Arbeiten über wasserlösliche, mitosehemmende Inhaltsstoffe aus den Wurzeln von *Podophyllum emodi* WALL. und *P. peltatum* L. berichteten wir über die Isolierung der 4 Hauptglucoside: Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid, 4'-Demethylpodophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid,  $\beta$ -Peltatin- $\beta$ -D-glucosid und  $\alpha$ -Peltatin- $\beta$ -D-glucosid [2]. Später konnten wir aus den beiden Drogen noch drei weitere zuckerhaltige, ebenfalls mitosehemmende Komponenten gewinnen, die Lignane F, H und J [3], [4]. Lignan H erwies sich als 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid [3], Lignan J liess sich als 1 $\beta$ -D-Glucopyranosylester der Desoxypodophyllinsäure charakterisieren [4]. Die vorliegende Arbeit orientiert über die Strukturaufklärung des Lignans F, das wir als Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (1) bezeichnen. Es ist eines der eher seltenen Glucoside, die sowohl mit Säuren als auch mit Alkali spaltbar sind. Eine weitere Besonderheit des neuen Lignans liegt im Bau seines Kohlenstoffgerüsts: Podorhizolglucosid enthält nicht das übliche Tetrahydronaphthalin-Skelett, sondern erwies sich als ein Derivat eines Dibenzylbutyrolactons. Lignane dieses Typs sind bisher in *Podophyllum*-Arten nicht nachgewiesen worden.

*Isolierung von Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid.* Aus 2,3 kg Rohglykosiden, die wir, wie früher beschrieben, durch fraktionierte Ausschüttlung des rohen Wurzelextraktes aus *P. emodi* gewonnen hatten [2], wurden durch eine Vorchromatographie an Kieselgel die polaren Hauptglykoside weitgehend abgetrennt. Systematische Nachchromatographie der weniger polaren Anteile lieferte 22,5 g reines Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (= Lignan F) und 11,0 g 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid (= Lignan H) sowie zwei neue Komponenten: Lignan M<sup>2)</sup> und Lignan K<sup>3)</sup>.

Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (1) C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>13</sub> (mit 3 Methoxygruppen)<sup>4)</sup> wird als weisses, amorphes Pulver vom Smp. 103–104° erhalten;  $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$  in Methanol. Den ersten Hinweis für das Vorliegen einer Lignanverbindung lieferten das UV.-Spektrum mit einem Maximum bei 285 nm (log  $\epsilon = 3,56$ ) und charakteristische IR.-Banden bei 1750 cm<sup>-1</sup> (C=O-Gruppe), 1590, 1503 und 1490 cm<sup>-1</sup> (aromat. Ringe). Im NMR.-Spektrum des Podorhizol- $\beta$ -D-glucosids sind im Bereich von 6,2–6,9 ppm 5 aromatische Protonen in Form eines Multipletts zu beobachten. Ferner erscheinen die Signale einer Methylenedioxygruppe (5,92 ppm) und dreier Methoxygruppen, von denen zwei

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen am 152nd National Meeting of the American Chemical Society, New York, N.Y. 12.–15. September 1966. Abstracts of Papers P 033.

<sup>2)</sup> Lignan M: Smp. 136–138°;  $[\alpha]_D^{20} = -79^\circ$  (in Methanol);  $-108^\circ$  (in Chloroform); Bruttoformel C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>14</sub> (?). Vermutlich handelt es sich um einen Artefakt mit der Struktur des Podophyllotoxin- $\beta$ -D-(6"-O-acetyl)-glucosids.

<sup>3)</sup> Lignan K: Bruttoformel C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub> (?), amorph; Smp. 95–98°;  $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$  (in Chloroform).

<sup>4)</sup> Zur früher angegebenen provisorischen Bruttoformel [4] sind 2 H-Atome zu addieren.

symmetrisch und eine unsymmetrisch angeordnet sind [Singulette bei 3,76 (6 H) und 3,67 (3 H)]. Diese Signale können nach ihrer Lage einem 3,4,5-Trimethoxyphenylring und einem zweiten aromatischen Ring mit einer Methylendioxygruppe zugeordnet werden.

Acetylierung des Podorhizol- $\beta$ -D-glucosids (**1**) führt zu einem amorphen Tetra-O-acetylderivat **2**, das im IR. keine OH-Absorption mehr zeigt; im NMR.-Spektrum treten 4 Acetylsignale auf.

*Podorhizol*. Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (**1**) lässt sich mit Säure zu D-Glucose und einem Gemisch von Aglykon und weiteren Umwandlungsprodukten des Glucosids hydrolysieren. Die Ausbeute an intaktem Genin Podorhizol (**3**) beträgt lediglich ca. 10%; die bei der Hydrolyse ablaufenden Reaktionsmechanismen und die Struktur der übrigen Produkte werden weiter unten diskutiert werden. Spaltversuche mit Enzymen, z. B. mit Emulsin, Takadiastase und Pilzenzym C-1290 [5] verliefen negativ; einzig Schneckenferment (= Hepato-Pankreas-Saft der Weinbergschnecke [6]) bewirkte eine, allerdings unvollständige, Hydrolyse. Zur präparativen Gewinnung des Podorhizols erwies sich ein modifizierter Abbau des Glucosids nach BARRY [7]<sup>5)</sup> als vorteilhaft. Der bei der Oxydation mit  $\text{NaIO}_4$  gebildete Dialdehyd wird in unserem Fall in das entsprechende Oxim übergeführt. Milde Hydrolyse dieses Zwischenproduktes bei pH 2,5–3 liefert in ca. 60-proz. Ausbeute kristallisiertes Podorhizol vom Smp. 125–126°;  $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$  in Chloroform. Podorhizol,  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8$ , zeigt im Infrarot die typischen Absorptionsbanden für OH-Gruppe und aromatische Ringe (Fig. 1);

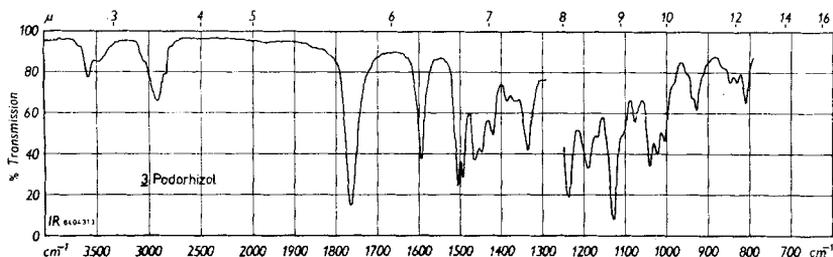


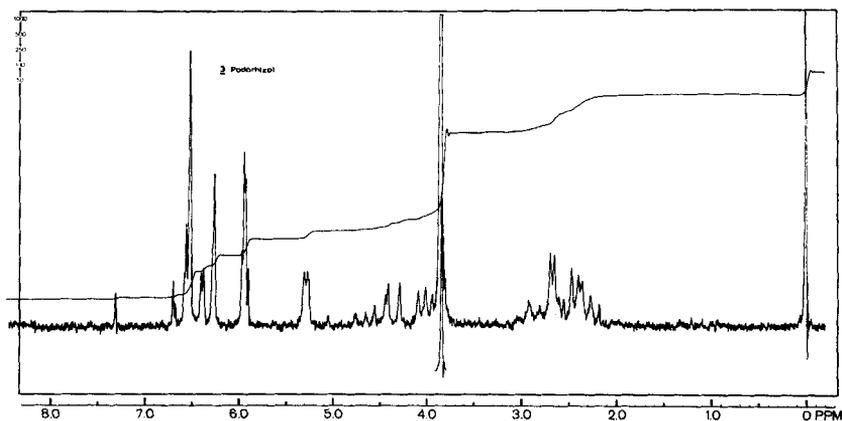
Fig. 1. IR.-Absorptionsspektrum von Podorhizol (**3**) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

die Carbonylbande ist gegenüber der entsprechenden Bande des Glucosids **1** nach höheren Wellenzahlen verschoben ( $1762\text{ cm}^{-1}$ ) und rührt wahrscheinlich von einem  $\gamma$ -Lacton her.

Weitere Aufschlüsse über die einzelnen Strukturelemente lieferte das NMR.-Spektrum des Podorhizols (Fig. 2; Tab. 1).

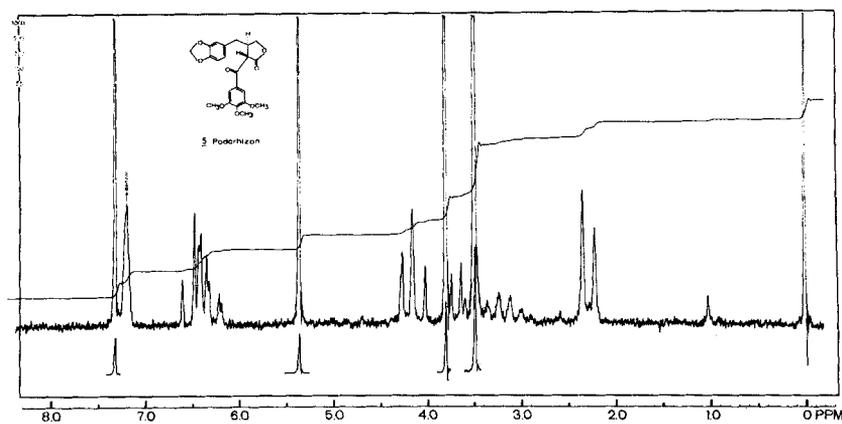
Podorhizol bildet ein Monoacetat,  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_9$  (**4**), das im IR. keine OH-Absorption mehr zeigt, aber Lactoncarbonyl (bei  $1767\text{ cm}^{-1}$ ) und Acetylgruppe (Schulter bei  $1750\text{ cm}^{-1}$ ) deutlich erkennen lässt. Das im Podorhizol bei 5,28 ppm auftretende Dublett mit der Intensität 1 H ist bei **4** nach 6,20 ppm ( $J = 3\text{ Hz}$ ) verschoben und zeigt dadurch das Vorliegen einer acetylierten sekundären Hydroxygruppe an.

<sup>5)</sup> Der kontrollierte  $\text{NaJO}_4$ -Abbau wurde von BARRY [7] an 1,3-Polysacchariden beschrieben. Die Oxydationsprodukte konnten nach Überführung in die Phenylhydrazone äusserst leicht hydrolysiert werden. Eine Anwendung dieser Methode auf Nucleoside ist bei KHYM & COHN beschrieben [8].

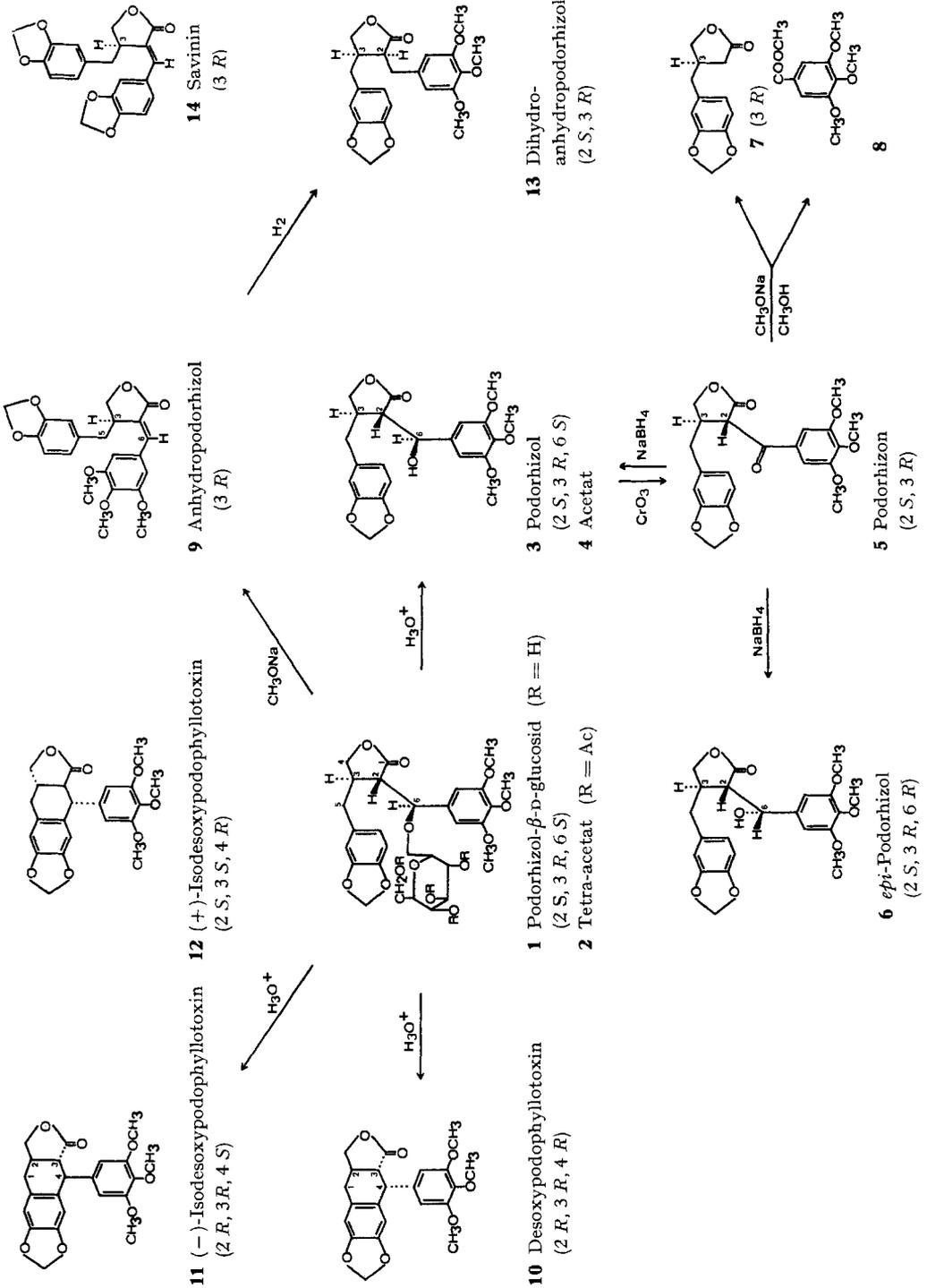
Fig. 2. NMR.-Spektrum von Podorhizol (3) in  $CDCl_3 + D_2O$ Tabelle 1. NMR.-Signale von Podorhizol (3) in  $CDCl_3 + D_2O$ 

$\delta$ -Werte (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
6,20–6,80	<i>m</i> (5 H)	Aromatische H
5,92	<i>q</i> (2 H) $J = \text{ca. } 1 \text{ Hz}$	Methylenedioxy-H
5,28	<i>d</i> (1 H) $J = 2,0 \text{ Hz}$	$H_{C-6}$ (CH-OH)
3,8 –4,8	<i>m</i> (2 H)	$H_{CH_2O}$ des Lactonrings
3,7 –3,9	<i>s</i> (9 H)	$H_{CH_3O}$ <sup>6)</sup>
2,1 –3,1	<i>m</i> (4 H)	$H_{C-2}, H_{C-3}, H_{C-5}$
3,1 –3,4	<i>m</i> (1 H)	OH (in $CDCl_3$ )

*s* = Singulett, *d* = Dublett, *q* = Quadrupelett, *m* = Multipelett

Fig. 3. NMR.-Spektrum von Podorhizon (5) in  $Benzol-d_6$ 

<sup>6)</sup> In Dimethylsulfoxid- $d_6$  spaltet sich das Singulett der 9 Methoxyprotonen zu zwei Singulettten der Intensitäten 6 H und 3 H auf (3,4,5-Trimethoxyphenylgruppe).



*Podorhizon* – Das Kohlenstoffgerüst des *Podorhizols*. Podorhizol wird mit  $\text{CrO}_3$  glatt zum entsprechenden Keton  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$ , dem *Podorhizon* (**5**) oxydiert. Im IR.-Spektrum des Podorhizons treten zwei Carbonylbanden hervor: bei  $1771\text{ cm}^{-1}$  die Absorption des  $\gamma$ -Lactons und bei  $1675\text{ cm}^{-1}$  eine für aliphatisch-aromatische Ketone typische Bande; OH-Absorption fehlt. Das NMR.-Spektrum (Fig. 3) bestätigt das Vorliegen des vermuteten 3,4,5-Trimethoxyphenylrings: von den im Podorhizol zwischen 6,2 ppm und 6,8 ppm auftretenden Resonanzen der 5 aromatischen Protonen sind im Podorhizon zwei Signale nach 7,20 ppm (Singulett) abgewandert. Die Verlagerung nach tieferen Feldern und die Ausbildung eines Singuletts sind mit der *ortho*-Stellung der betreffenden Protonen zur Ketogruppe gut verständlich. Die in 3-, 4- und 5-Stellung des Phenylkerns angeordneten 3 Methoxygruppen treten als Singulette bei 3,80 ppm (3 H) und 3,50 ppm (6 H) auf.

Auch über die Substitutionsverhältnisse am zweiten aromatischen Ring lassen sich Aufschlüsse erhalten: Die Signale der drei restlichen aromatischen Protonen zeigen nämlich bezüglich Aufspaltung und Kopplungskonstanten das typische Bild eines 1,3,4-substituierten Phenylkerns. Das Protonensignal bei 6,52 ppm ist einerseits um 8 Hz (*ortho*-Kopplung) und andererseits um knapp 0,5 Hz (*para*-Kopplung) aufgespalten. Das Signal bei 6,42 ppm besitzt eine Kopplungskonstante mit dem Betrag 1,5 Hz (*meta-para*-Kopplung), während sich das Proton bei 6,30 ppm um 8 Hz bzw. 2 Hz (*ortho-meta*-Kopplung) aufspaltet. Da ferner bei 5,36 ppm das Singulett einer Methylendioxygruppe auftritt, muss es sich beim zweiten aromatischen Ring des Podorhizons um einen 1-substituierten 3,4-Methylendioxyphenylrest handeln.

Die sich aus den spektralen Daten ergebenden strukturellen Vorstellungen lassen sich durch chemische Reaktionen des Podorhizons vertiefen. Besonders aufschlussreich ist die bei der Behandlung von **5** mit Na-Methylat in Methanol erfolgende Spaltung zu 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure-methylester (**8**) und einem Lacton  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (**7**), dessen Konstitution sich aus den Spektren ableiten lässt. **7** besitzt im IR. die für  $\gamma$ -Lactone charakteristische Bande bei  $1773\text{ cm}^{-1}$ . Die NMR.-Signale der drei aromatischen Protonen (6,4–7,0 ppm) und der Methylendioxygruppe (5,98 ppm) entsprechen dem 1-substituierten 3,4-Methylendioxyphenylring. Das 8-Liniensignal bei 3,8–4,5 ppm (*AB*-Teil eines *ABX*-Systems) ist den beiden Protonen der  $\text{CH}_2$ -O-Gruppe des  $\gamma$ -Lactons zuzuschreiben. Da diese beiden H-Atome mit einem Proton koppeln, muss das benachbarte  $\beta$ -C-Atom des Lactonrings als Methingruppe vorliegen. Die restlichen fünf Protonen (Signalhaufen bei 2,0–3,0 ppm) verteilen sich auf  $\alpha$ -Methylen- und Methin-Gruppe des Lactonrings und auf eine weitere  $\text{CH}_2$ -Gruppe, die den Lactonring am  $\beta$ -C-Atom mit dem Aromaten verbindet. Daraus ergibt sich für **7** die Struktur des 3-Hydroxymethyl-4-(3,4-methylendioxy-phenyl)-buttersäure- $\gamma$ -lactons (die *R*-Konfiguration des asymmetrischen C-Atoms wird durch spätere Befunde präzisiert).

Aus dem chemischen Bau der beiden Spaltprodukte **7** und **8** ergibt sich für Podorhizon die Struktur eines  $\alpha$ -Acyllactons im Sinne der Formel **5**. Der basenkatalysierte Zerfall des Podorhizons verläuft analog der bekannten «Säurespaltung» bei Acetessigester-Derivaten [9]. Somit muss es sich beim Podorhizon (**5**) und auch beim Podorhizol (**3**) um Lignane aus der Reihe der Dibenzylbutyrolactone [10] handeln.

Einen ergänzenden Beweis für das dem Podorhizol-glucosid (**1**) zugeschriebene Gerüst lieferte die bereits erwähnte ungewöhnliche Spaltung des Glucosids mit Basen.

Nach den bis jetzt gewonnenen Informationen besitzt Podorhizol-glucosid eine  $\beta$ -Glucosyloxy-carbonsäureester-Gruppierung als Strukturelement. Derartig gebaute Verbindungen zerfallen in Gegenwart von Basen unter Elimination der Zuckerkomponente und Bildung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern [11]. In der Tat wird Podorhizol-glucosid mit Na-Methylat in Methanol glatt zu D-Glucose und dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton  $C_{22}H_{22}O_7$  [= *Anhydropodorhizol* (**9**)] gespalten. Anhydropodorhizol zeigt im Infrarot zwei intensive Banden bei 1750 und 1650  $cm^{-1}$ , die vom  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactonring herrühren; im OH-Bereich ist hingegen keine Absorption festzustellen. Das UV.-Spektrum von **9** ist durch zwei Maxima bei 313 nm ( $\log \epsilon = 4,23$ ) und 234,5 nm ( $\log \epsilon = 4,25$ ) sowie eine Schulter bei 298 nm ( $\log \epsilon = 4,20$ ) ausgezeichnet. Das Vorliegen der postulierten exocyclischen, *trans*-substituierten Doppelbindung im Anhydropodorhizol wird weiter unten durch Vergleich seines NMR.-Spektrums mit den Spektren ähnlich gebauter Modellverbindungen erbracht. Die charakteristische basenkatalysierte  $\beta$ -Eliminierung der Glucose-Einheit ist mit den im Formelvorschlag **1** enthaltenen Strukturelementen gut verständlich.

*Stereochemie und Absolutkonfiguration des Podorhizols.* Die im folgenden beschriebenen Cyclisierungsreaktionen des Podorhizol-glucosids (**1**) bestätigen generell seine sich bereits abzeichnende Konstitution und liefern darüber hinaus Informationen, die eine eindeutige Ableitung der relativen und absoluten Konfiguration an C-2 und C-3 des Podorhizols (**3**) ermöglichen. Es wurde einleitend schon erwähnt, dass bei der sauren Hydrolyse des Podorhizol-glucosids in grösserer Menge Nebenprodukte gebildet werden, die eine bequeme Darstellung des intakten Aglykons **3** erschweren. Aus diesen Nebenprodukten konnten wir nun zwei isomere Lactone  $C_{22}H_{22}O_7$  isolieren. Das eine dieser Lactone, mit dem Smp. 167°, trat nur in sehr geringer Menge auf; es erwies sich als das bekannte Desoxypodophyllotoxin (**10**) [12]<sup>7)</sup>. Das dominierende Isomere mit dem Smp. 252° ( $[\alpha]_D = -85^\circ$  in Chloroform), stellt das (C-4)-Epimere **11** des Desoxypodophyllotoxins dar. SCHRECKER & HARTWELL [13] haben nämlich

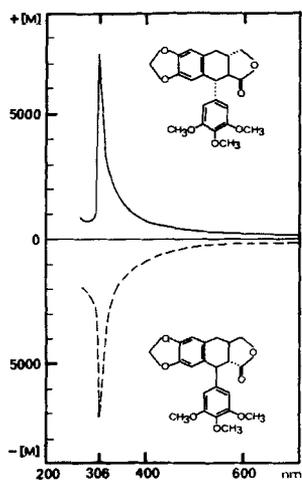


Fig. 4. Rotationsdispersions-Kurven

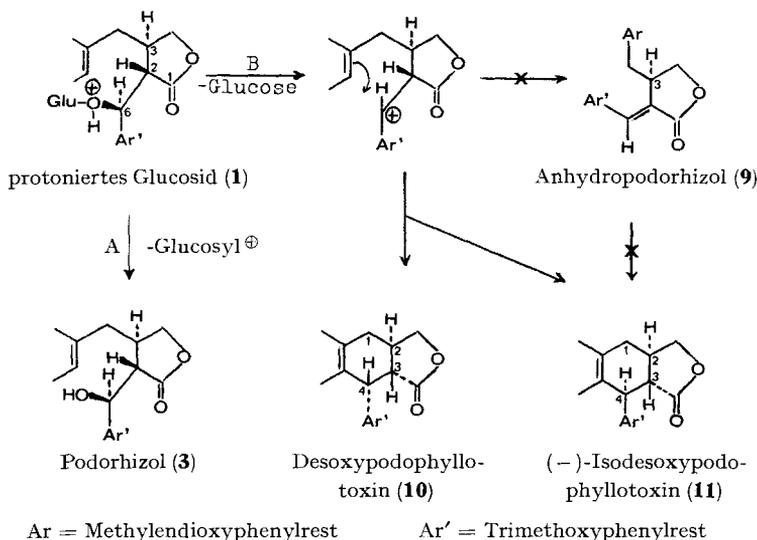
obere Kurve: (+)-Isodesoxypodophyllotoxin (**12**)  
untere Kurve: (-)-Isodesoxypodophyllotoxin (**11**)

<sup>7)</sup> Desoxypodophyllotoxin [12a] ist identisch mit Anthricin [12b], Hernandion [12c] und Silicolin [12d].

früher eine als Isodesoxy podophyllotoxin (**12**) bezeichnete rechtsdrehende Verbindung hergestellt, die jetzt als (+)-Antipode unseres Präparates **11** erkannt werden konnte. **11** und **12** zeigen identische Schmelzpunkte, Rf-Werte, IR.- und NMR.-Spektren. In den optischen Drehwerten unterscheiden sie sich nur im Vorzeichen und ihre Rotationsdispersionskurven (Fig. 4) erscheinen als Spiegelbilder bezüglich der X-Achse. **11** ist deshalb als (–)-Isodesoxy podophyllotoxin zu bezeichnen.

Die beiden Nebenprodukte der Hydrolyse von **1** repräsentieren somit Cyclisierungsprodukte, in denen das Dibenzylbutan-Gerüst zum Tetrahydronaphthalinring geschlossen wurde<sup>8) 9) 10)</sup>.

Aus der Konstitution der Spaltprodukte **3**, **10** und **11** geht hervor, dass die Reaktion von Podorhizol-glycosid mit Säuren nach *zwei* Mechanismen abläuft: Das protonierte Glycosid kann entweder auf übliche Weise zu Podorhizol und D-Glucose hydrolysiert werden (Weg A) oder sich unter Austritt der Zuckerkomponente (Weg B) *via* ein Carbonium-Ion zu den Produkten **10** und **11** cyclisieren.



Beim Ringschluss, der als schnell verlaufende, intramolekulare elektrophile Substitution erfolgt, werden die Asymmetriezentren an C-2 und C-3 nicht berührt; eine Epimerisierung an C-2 wäre nur zu befürchten, wenn Anhydropodorhizol (**9**), bzw. ein durch Protonierung von **9** gebildetes Carbonium-Ion, als Zwischenprodukt auftreten würde. Dies ist nicht der Fall, da die leicht zu erfassende Anhydroverbindung **9** unter den Reaktionsprodukten nicht nachgewiesen wird. Ergänzende Versuche zeigten

- <sup>8)</sup> Derartige Cyclisationen von in Benzylstellung hydroxylierten 2,3-Dibenzylbutanen zu Aryl-tetrahydronaphthalin-Derivaten sind schon mehrmals beobachtet worden [14] [15].
- <sup>9)</sup> Es ist zu beachten, dass die für Podophyllotoxin-Derivate übliche Nummerierung nicht auf Dibenzylbutyrolactone übertragen werden kann. Die konventionelle Nummerierung der Butyrolactone beginnt am Lactoncarbonyl (= C-1).
- <sup>10)</sup> Die früheren Mutmassungen über die mögliche Rolle von Lignan J [4] als natürliches Intermediärprodukt bei der Biosynthese der *Podophyllum*-Stoffe lassen sich sinngemäss auch auf die Lignane F und H [3] übertragen.

zudem, dass Anhydropodorhizol unter den angewandten Bedingungen gar nicht cyclisiert werden kann und somit als Zwischenprodukt sicher auszuschliessen ist. Auch eine Anlagerung von Wasser an das Carbonium-Ion findet nur in untergeordnetem Masse statt, da das neben Podorhizol (**3**) zu erwartende *epi*-Derivat **6** höchstens in Spuren auftritt. Diese Befunde bestätigen, dass die Cyclisierung des Glucosids **1** ohne Änderung der Konfiguration an C-2 und C-3 erfolgt, und Podorhizol an diesen Chiralitätszentren somit die gleiche Konfiguration aufweisen muss wie Desoxypodophyllotoxin (**10**) und (–)-Isodesoxypodophyllotoxin (**11**). Nach SCHRECKER & HARTWELL [16], die sowohl die relative wie die absolute Konfiguration sämtlicher Asymmetriezentren in **10** und **11** bestimmt haben, besitzt Desoxypodophyllotoxin (**10**) die 2*R*-, 3*R*-, 4*R*-Konfiguration; das Epimere **11** ist als 2*R*-, 3*R*-, 4*S*-Verbindung zu bezeichnen. Podorhizol weist somit an C-3 ebenfalls *R*-Chiralität auf, während sich für C-2 (das dem C-3 im Desoxypodophyllotoxin entspricht)<sup>11)</sup> nach der Sequenzregel [17] die *S*-Konfiguration ergibt<sup>12)</sup>.

Etwas schwieriger war die Zuordnung der Konfiguration an C-6 des Podorhizols (**3**). Sie gelang mit Hilfe spektralanalytischer Untersuchungen von **3** und **6**. Durch Reduktion von Podorhizon (**5**) mit NaBH<sub>4</sub> entsteht ein Gemisch der isomeren Alkohole. Der eine ist erwartungsgemäss mit Podorhizol (**3**) identisch, beim andern, mengenmässig überwiegenden Produkt handelt es sich um das 6-Epimere **6**<sup>13)</sup>. Beim Vergleich der IR.-Spektren der beiden epimeren Alkohole **3** und **6** ergeben sich frappante Unterschiede in den Absorptionsbereichen der OH-Gruppe und des Lactoncarbonyls, die im *epi*-Podorhizol auf das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke schliessen lassen. *Epi*-Podorhizol (**6**) zeigt nämlich in CCl<sub>4</sub> neben einer schwachen Bande bei 3610 cm<sup>-1</sup> (Anteile einer freien OH-Gruppe) eine breite, konzentrations-unabhängige Hauptbande bei 3500 cm<sup>-1</sup>, die auf ein *intramolekular*-assoziertes Hydroxyl hinweist. Im Podorhizol liegen die entsprechenden Absorptionen bei den Wellenzahlen 3625 cm<sup>-1</sup> (freies Hydroxyl) und 3490 cm<sup>-1</sup>. Da die zweite Bande bei starker Verdünnung verschwindet, handelt es sich hier um die Absorption einer *intermolekular*-assozierten OH-Gruppe. Die Absorptionsbande des Lactoncarbonyls tritt im Podorhizol wie für  $\gamma$ -Lactone üblich bei 1762 cm<sup>-1</sup> auf; beim *epi*-Podorhizol ist dagegen eine deutliche Verschiebung nach längeren Wellen, nämlich nach 1750 cm<sup>-1</sup> zu beobachten. Diese Daten zeigen, dass im *epi*-Podorhizol zwischen der Hydroxylgruppe an C-6 und dem Lactoncarbonyl eine Wasserstoffbrücke ausgebildet wird, während dies im Podorhizol nicht der Fall ist.

Die in Fig. 5 gezeichneten NEWMAN-Projektionen A und B repräsentieren die beiden möglichen Konfigurationen an C-6 der epimeren Alkohole **3** und **6** in der zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke notwendigen *syn*-periplanaren Konformation.

<sup>11)</sup> Betr. Nummerierung der Dibenzylbutyrolactone vgl. Fussnote <sup>9)</sup>.

<sup>12)</sup> Podorhizon (**5**) und das Lacton **7** sind mit Podorhizol (**3**) durch übersichtliche Reaktionen verknüpft. Die Chiralitätsbezeichnung ist deshalb für **5** mit 2 *S*, 3 *R*, für **7** mit 3 *R* anzugeben.

<sup>13)</sup> Die Reduktion von **5** mit NaBH<sub>4</sub> liefert die epimeren Alkohole **3** und **6** im Mengenverhältnis 1:6. Durch Anwendung der CRAM'schen Regel [18] über die bevorzugte Annäherungsrichtung des Hydrid-Ions bei derartigen Reduktionen und die dadurch bedingte Bildung eines dominierenden Stereoisomeren gelangt man zu den gleichen Ergebnissen bezüglich der Konfiguration des *epi*-Podorhizols wie aus der Diskussion der spektralen Daten.

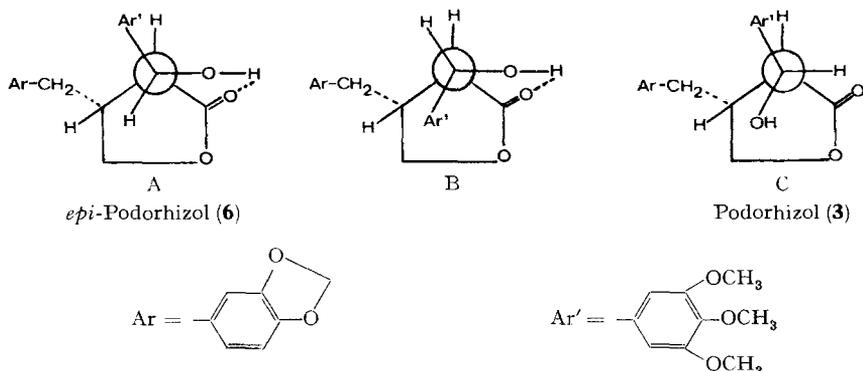


Fig. 5. NEWMAN-Projektionen der möglichen Konfiguration an C-6 der epimeren Alkohole **3** und **6**.

Die dem *epi*-Podorhizol zuerteilte Formel A zeigt eine Situation, die die Ausbildung der beobachteten Wasserstoffbrücke zwischen dem Hydroxyl an C-6 und dem Lactoncarbonyl ermöglicht, da keine sterische Beeinflussung oder Hinderung zwischen der raumfüllenden Trimethoxyphenylgruppe und dem Lactonring besteht. Bei inverser Konfiguration der OH-Gruppe an C-6 (Formel B) dürfte die sterisch ungünstige Lage der benachbarten grossen Substituenten eine Drehung um die Bindung C(6)–C(2) zum Konformeren C bewirken. Damit wird zwar eine spannungsarme Anordnung erreicht, hingegen ist die Ausbildung einer intramolekularen H-Brücke nicht mehr möglich. Diese Konfiguration an C-6 wird dem Podorhizol (**3**) zugeschrieben. Diese sterischen Argumente werden durch NMR.-Befunde gestützt. Das Proton an C-6 im Podorhizol liegt unter Zugrundlegung der oben abgeleiteten Konfiguration und Konformation im «Deshielding»-Bereich des Lactoncarbonyls (Formel C). In der Tat zeigt Podorhizol ein Dublett bei 5,28 ppm ( $J = 2,0$  Hz, vgl. Tab. 1). Das gleiche Proton im *epi*-Podorhizol ist nicht «deshielded» und erscheint deshalb bei höheren Feldstärken, nämlich als Dublett bei 4,83 ppm ( $J = 7,5$  Hz). Die ebenen Winkel zwischen den Protonen an C-2 und C-6, wie sie in den entsprechenden NEWMAN-Formeln A und C postuliert werden, stimmen mit den beobachteten Werten der Kopplungskonstanten überein.

Aus diesen Deduktionen über das asymmetrische Zentrum an C-6 in Podorhizol und *epi*-Podorhizol, und mit den oben besprochenen Korrelationen des Podorhizolglucosids mit den Cyclisierungsprodukten **10**, **11** und **12** ergeben sich folgende Absolutkonfigurationen:

Podorhizol (**3**) und sein Glucosid **1** besitzen 2*S*-, 3*R*-, 6*S*-Konfiguration, *epi*-Podorhizol (**6**) weist 2*S*-, 3*R*-, 6*R*-Konfiguration auf.

Als letzter Punkt war noch die Konfiguration der glykosidischen Bindung im Podorhizolglucosid (**1**) abzuklären. Die Spaltbarkeit mit Schneckenferment liefert diesbezüglich nur unsichere Hinweise für die vermutete  $\beta$ -Verknüpfung. Die Berechnung des molekularen Drehungsbeitrages der *D*-Glucose ergibt, unter Annahme eines Pyranoserings, den Wert  $-57^{\circ 14}$  und weist damit eindeutig auf die  $\beta$ -Konfiguration

<sup>14</sup>)  $\beta$ -Methyl-*D*-glucopyranosid:  $[\text{M}]_{\text{D}} = -64^{\circ}$  (in 90-proz. Äthanol);  $\alpha$ -Methyl-*D*-glucopyranosid:  $[\text{M}]_{\text{D}} = +320^{\circ}$  (in Methanol).

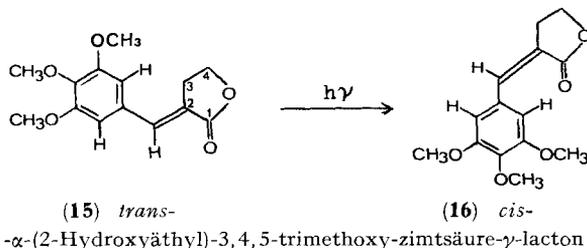
der Zuckerbindung hin. Die Bezeichnung des Lignan F als Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid ist deshalb gerechtfertigt.

*Stereochemie und Absolutkonfiguration von Anhydropodorhizol (9).* Auf den durch Basen bewirkten Zerfall des Podorhizol- $\beta$ -D-glucosids (**1**) in D-Glucose und Anhydropodorhizol wurde oben bereits eingegangen. Die Struktur des Anhydropodorhizols, insbesondere die Geometrie seiner Doppelbindung, konnten mit Hilfe der UV.- und IR.-Spektren nicht bewiesen werden. Auch die in Tabelle 2 angegebenen NMR.-Signale ermöglichten vorerst keine sicheren Rückschlüsse.

Tabelle 2. NMR.-Spektrum von Anhydropodorhizol (**9**) in  $CDCl_3$ 

$\delta$ -Werte (ppm)	Protonenzahl	Zuordnung
7,53	<i>d</i> ( 1 H) $J = 2,0$ Hz	Vinyl-H an C-6
6,80	<i>s</i> ( 2 H) }	Aromatische Protonen
6,60–6,75	<i>m</i> ( 3 H) }	
5,95	<i>s</i> ( 2 H)	Methylenedioxygruppe
4,15–4,45	<i>m</i> ( 2 H)	H an C-4
3,40–4,10	<i>m</i> (10 H)	9 H $CH_3O$ - <sup>15</sup> ) und H an C-3
2,30–3,40	<i>m</i> ( 2 H)	H an C-5

Die Charakterisierung der Isomerieverhältnisse in **9** liess sich schliesslich mit Hilfe der geometrisch definierten Modellverbindungen **15** und **16** erreichen.



Das Butanolid **15** ist durch Kondensation von 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd mit  $\gamma$ -Butyrolacton leicht zugänglich [19]. Das Präparat schmilzt bei  $152^\circ$  und besitzt zwei ausgeprägte UV.-Maxima bei 233 nm ( $\log \epsilon = 4,20$ ) und 307,5 nm ( $\log \epsilon = 4,30$ ). Im IR. liegen die Absorptionsbanden des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons bei 1745 und  $1650\text{ cm}^{-1}$ ; die NMR.-Signale sind in Tabelle 3 angegeben. Die spektralen Daten von **15** bestätigen zwar die exocyclische Stellung der Doppelbindung, genügen jedoch nicht zur sicheren Bestimmung ihrer Geometrie. Durch Bestrahlen des Butanolids **15** mit UV.-Licht konnten wir eine Umlagerung in das geometrische Isomere **16** vom Smp.  $84^\circ$  erzielen. Diese neue, in Methanol und Äther wesentlich leichter lösliche Verbindung besitzt charakteristische IR.-Banden bei 1747 und  $1640\text{ cm}^{-1}$  und UV.-Maxima bei 236 nm ( $\log \epsilon = 4,07$ ) und 315 nm ( $\log \epsilon = 4,19$ ). Aus dem Vergleich der NMR.-Spektren (Tab. 3) *beider* geometrischen Isomeren kann jetzt die Konfiguration der Doppelbindung in **15** und **16** eindeutig abgeleitet werden.

<sup>15</sup>) In Dimethylsulfoxid ist das Singulett der 9  $CH_3O$ -Protonen in 2 Singulette der Intensität 6 H und 3 H aufgespalten.

Tabelle 3. NMR.-Spektrum von **15** und **16** in  $CDCl_3$ 

Zuordnung	Protonenzahl	Signale	
		<b>15</b> ( <i>trans</i> )	<b>16</b> ( <i>cis</i> )
Vinyl-H	<i>t</i> (1 H)	7,47 ( $J = 2,7$ Hz)	6,90 ( $J = 2,4$ Hz)
Aromatische H	<i>s</i> (2 H)	6,75	7,33
H C-4	<i>t</i> (2 H)	4,30–4,65 ( $J = 7$ Hz)	4,25–4,60 ( $J = 7$ Hz)
H $CH_3O-$	<i>s</i> (6 H); <i>s</i> (3 H)	3,85–4,00	3,80–4,00
H C-3	<i>m</i> (2 H)	3,10–3,50	2,90–3,40

*t* = Triplett, *s* = Singulett, *m* = Multipllett

Es ist bekannt, dass ähnlich gebaute  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone und Lactone eine Verlagerung der Signale ihres Vinylprotons bzw. von aromatischen Protonen nach tieferen Feldern erleiden, wenn die betrachteten Protonen im «Deshielding»-Bereich der Carbonylgruppe liegen. Bei *trans*-Verbindungen trifft dies für das Vinylproton, bei *cis*-Derivaten für die *ortho*-ständigen aromatischen Protonen zu [20]. Aus der in Tabelle 3 angegebenen Signalverlagerung des Vinylprotons folgt für das Butanolid **15** die *trans*-Anordnung von Lactoncarbonyl und Trimethoxyphenylrest. In der isomeren Verbindung **16** ergibt sich aus der deutlichen Verlagerung von 2 aromatischen Protonensignalen die *cis*-Konfiguration. Überträgt man diese Ableitung auf Anhydropodorhizol (**9**), so ist es leicht ersichtlich, dass auch hier die *trans*-Situation vorliegt, da das Vinylproton bei relativ niederen Feldstärken ( $\delta = 7,53$  ppm, Tab. 2) erscheint. Die absolute Konfiguration an C-3, die bei der Elimination der Glucose aus Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (**1**) intakt bleibt, erhält die Chiralitätsbezeichnung 3*R*. Anhydropodorhizol besitzt somit die in Formel **9** angegebene Struktur mit exocyclischer, *trans*-substituierter Doppelbindung.

Zu Vergleichszwecken wurde Anhydropodorhizol (**9**) durch katalytische Hydrierung in seine Dihydroverbindung **13** übergeführt. Im IR.-Spektrum des Dihydroanhydropodorhizols ist die Bande des gesättigten  $\gamma$ -Lactonrings bei  $1770\text{ cm}^{-1}$  festzustellen; im NMR.-Spektrum ist das Signal des Vinylprotons verschwunden, dagegen erscheinen jetzt im Bereich von 2,0–3,5 ppm die Signale von 6 Protonen. Da die Hydrierung von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgt, dürften die beiden Substituenten am Lactonring von **13** *cis*-ständig angeordnet sein. Die Absolutkonfiguration der beiden asymmetrischen C-Atome ist unter dieser Voraussetzung als 2*S*, 3*R* anzugeben.

*Absolutkonfiguration von Savinin (14)*. Anhydropodorhizol ist strukturell nahe mit Savinin **14**(<sup>16</sup>) [21] verwandt. Dieses bekannte Lignan enthält ebenfalls wie kürz-

Tabelle 4. Vergleich der molekularen Drehwerte von **9** und **14** und deren Derivaten in Chloroform

Lignan	$[M]_D$
Anhydropodorhizol ( <b>9</b> )	– 219°
Savinin ( <b>14</b> )	– 310°
Dihydro-anhydropodorhizol ( <b>13</b> )	+ 284°
Dihydro-savinin (= (+)-Isohinokinin)	+ 379°

<sup>16</sup>) Savinin ist mit Hibalacton und Taiwanin B identisch [22].

lich von WANG, YAMASHITA & WEINSTEIN [22] gezeigt wurde, eine *trans*-substituierte Doppelbindung. In Tabelle 4 werden die molaren Drehungen von Savinin, Anhydropodorhizol und ihren Dihydroderivaten miteinander verglichen.

Aus der Übereinstimmung der Drehwerte der diskutierten Lignanverbindungen lässt sich schliessen, dass im Savinin (**14**) am asymmetrischen C-Atom gleiche sterische Verhältnisse wie im Anhydropodorhizol (**9**) herrschen und dass somit die gleiche Absolutkonfiguration (Formel **14**) vorliegt.

### Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von P. Schöpfelin

**1. Allgemeines.** – Die Schmelzpunkte sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Dünnschichtchromatogramme wurden durchwegs auf Kieselgel-G-Platten mit 15 cm Laufstrecke des Fliessmittels ausgeführt. Zur Sichtbarmachung wurden die Platten mit einer Lösung von 0,2% Cer-(IV)-sulfat in 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> besprüht und bis zum Erscheinen der Flecke auf 110–130° erwärmt. Alle präparativen Chromatogramme wurden an Kieselgel MERCK, Korngrösse 0,05–0,2 mm durchgeführt.

Die UV.-Spektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer, Mod. DK-2, aufgenommen. Die Wellenlängen der Absorptionsmaxima sind in nm angegeben.

Die IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrometer, Mod. 21 mit NaCl-Prisma, aufgenommen;  $\nu_{max}$  sind in cm<sup>-1</sup> angegeben.

Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Hz aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind mit  $\delta$  bezeichnet und in ppm angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan mit  $\delta_{TMS} = 0$  ppm. Kopplungskonstanten sind mit  $J$  bezeichnet und in Hz angegeben.  $s$  = Singulett,  $d$  = Dublett,  $t$  = Triplett,  $q$  = Quadruplett,  $m$  = Multiplett.

Abkürzungen: DC = Dünnschichtchromatographie (-gramm), Flm. = Fliessmittel, Chf = Chloroform, DMSO = Dimethylsulfoxid, MeOH = Methanol.

**2. Isolierung von Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (= Lignan F) und der Lignane M, K und H.** – a) *Vortrennung der Rohglykoside.* 2,3 kg rohes Glykosidgemisch, das wir wie früher beschrieben [2] aus getrockneten Wurzeln und Rhizomen von *Podophyllum emodi*<sup>17)</sup> gewonnen hatten<sup>18)</sup>, wurden durch eine Vorchromatographie an Kieselgel aufgetrennt:

1 kg Kieselgel wurde unter Rühren in ein mit dem Elutionsmittel gefülltes Chromatographie-Rohr ( $\varnothing$  6 cm) eingetragen und das Adsorbens leicht gestopft (Höhe ca. 65 cm). Nach Ablauf des überstehenden Lösungsmittels trug man die Lösung von 100 g Glykosidgemisch in 1200 ml Elutionsmittel auf und eluierte mit Chf-MeOH-(95:5), wassergesättigt. Die Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen ( $\dot{a}$  250 ml) bestimmte man mittels DC (Flm.: Chf-MeOH-(75:20), wassergesättigt) (Tab. 5).

Tabelle 5. *Vortrennung der Rohglykoside*

Elutionsmittel ml	mg	Lignankomponenten
6000	1850	Aglykone
750	590	Lignan M
500	107	Zwischenfraktion, unbekannte Stoffe
1000	1890	Lignane F, H und K
250	970	Lignane F, H und K sowie Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid

<sup>17)</sup> Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid kann auch aus den Rohglykosiden von *P. peltatum* L. isoliert werden.

<sup>18)</sup> Bei der fraktionierten Ausschüttlung des nach der Bleibehandlung anfallenden wässrigen Konzentrates verzichteten wir auf die Chloroform-Butanol-(9:1)-Extraktion und zogen die rohen Glykoside direkt mit Chloroform-Butanol-(7:3) aus.

Die auf der Säule verbliebenen Hauptglykoside wurden mit Chf-MeOH-(4:1), wassergesättigt, eluiert; sie zeigten im DC nur noch Spuren der Lignane F und H.

Aus den 2,3 kg Rohglykosiden eluierten wir insgesamt 43,5 g Lignan F, H und K-Gemisch, 22,5 g eines Gemisches der Lignane F, H und K mit Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid, sowie 13,5 g Lignan-M-Fraktion.

Durch Nachchromatographie der 22,5 g Mischfraktion an der 50-fachen Menge Kieselgel und Elution mit Chf-MeOH-(92,5:7,5), wassergesättigt, liess sich Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid weitgehend abtrennen; es wurden 11,5 g eines Gemisches erhalten, das praktisch nur noch die drei Lignane F, H und K aufwies.

Zur Entfernung letzter Anteile von Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid wurden die vereinigten, F, H und K enthaltenden Fraktionen (total 55 g) erneut in 5 Portionen à 11 g an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Elution mit Chf-MeOH-(92,5:7,5), wassergesättigt, lieferte 46,5 g eines Glykosidgemisches, das jetzt nur noch die drei Lignane F (= Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid), H (4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid) und K enthielt.

b) *Lignan M*. Die Lignan-M-Fraktion ergab bei der Nachchromatographie an der 100-fachen Menge Kieselgel mit wassergesättigtem Essigsäure-äthylester und danach mit wassergesättigtem Isopropylacetat reines Lignan M. Das amorphe Präparat schmilzt bei 136–138°;  $[\alpha]_D^{21} = -108,4^\circ$  ( $c = 0,650$  in Chf) und  $-78,8^\circ$  ( $c = 0,602$  in MeOH). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1775 ( $\gamma$ -Lacton); 1738 (Ester); 1590, 1505, 1485 (aromat. C=C). – NMR. (DMSO- $d_6$ ): 7,47 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 6,42 (2 H, s), aromatische H; 6,08 (2 H, breites Singulett), Methylendioxygruppe; 3,71 (9 H, s), 3 Methoxygruppen; 1,70 (3 H, s), Acetylgruppe.

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{14}, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$  Ber. C 57,4 H 5,6 O 37,0 3  $\text{CH}_3\text{O}$  14,8 4  $\text{CH}_3\text{CO}$  6,9%  
(627,60) Gef. „ 57,3 „ 5,5 „ 36,7 „ 14,9 „ 6,4%<sup>19)</sup>

c) *Trennung der Lignane K, F und H*. Das Gemisch dieser Lignane wurde in Portionen à 10 g an der 50-fachen Menge desaktiviertem Kieselgel chromatographiert. Das Adsorbens wurde folgendermassen behandelt: 500 g Kieselgel vermischte man mit 100 ml Wasser, liess 1 Stunde stehen und bereitete dann die Säule wie unter a). Als Elutionsmittel diente wassergesättigter Essigsäure-äthylester mit einem Zusatz von 0,5% Äthanol. Die mittels DC (Flm.: wassergesättigter Essigsäure-äthylester-Äthanol-9:1) bestimmte Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen (à 500 ml) gibt Tabelle 6 wieder.

Tabelle 6. *Trennung der Lignanglykoside K, F und H*

Fraktion Nr.	mg	Lignanglykoside
1–7	691	Aglykone
8–9	1016	Lignan K
10–14	71	Zwischenfraktion
15–17	735	Lignan F und K → Nachchromatographie
18–27	4736	Lignan F reinst

Wassergesättigter Essigsäure-äthylester mit 20% Äthanol eluierte zum Schluss 2683 mg Lignan H, das noch eine Spur Lignan F enthielt.

Aus den 46,5 g Gemisch der Lignane F, H und K wurden so erhalten:

22,5 g reines Lignan F  
(= Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid) = 1 % (bez. auf Rohglykoside)  
5,0 g Lignan-K-Fraktion = 0,2%  
11,0 g Lignan H  
(= 4'-Demethyl-desoxypodophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid) = 0,5%

d) *Lignan K*. Die Lignan-K-Fraktion wurde noch zweimal an der 100-fachen Menge Kieselgel mit wassergesättigtem Essigsäure-äthylester + 0,5% Äthanol chromatographiert und lieferte 2,5 g einheitliches Lignan K. Das amorphe Glucosid schmilzt bei 95–98°;  $[\alpha]_D^{21} = -90,4^\circ$  ( $c = 0,620$  in Chf). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1760 (C=O); 1615, 1517, 1495 (aromat. C=C). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,2–7,0 (5 H, m)

<sup>19)</sup> Die Essigsäure wurde gas-chromatographisch bestimmt.

aromatische H; 5,86 (2 H, *s*) Methylendioxygruppe. NMR. (DMSO- $d_6$ ): 3,70 (3 H, *s*) und 3,78 (3 H, *s*)  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppen. – Lignan K wird im DC mit dem  $\text{Ce-H}_2\text{SO}_4$ -Reagens grün angefärbt.

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$	Ber. C 57,4	H 5,7	O 36,9	2 $\text{CH}_3\text{O}$ 11,0%
(564,54)	Gef. „ 57,6	„ 6,0	„ 37,0	„ 10,9%

**3. Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (1) (= Lignan F) und Derivate.** – a) *Reines Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid* fiel beim Schäumen aus MeOH als weisses, amorphes Pulver vom Smp. 103–104° an;  $[\alpha]_D^{21} = -48,6^\circ$  ( $c = 0,608$  in MeOH) und  $-55,5^\circ$  ( $c = 0,612$  in Chf). Fehling-Probe: stark positiv. Zur Analyse wurde 6 Std. im Hochvakuum bei 95° getrocknet. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1750 (C=O); 1590, 1503, 1490 (aromat. C=C). – UV. (MeOH): 285 ( $\log \epsilon = 3,56$ ). – NMR. (DMSO- $d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ): 6,2–6,9 (5 H, *m*) aromatische H; 5,92 (2 H, *s*) Methylendioxygruppe; 5,26 (1 H, Dublett mit Feinaufspaltung,  $J = \text{ca. } 3 \text{ Hz}$ ); 3,76 (6 H, *s*), 3,67 (3 H, *s*),  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppen.

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{13}, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 57,3	H 6,0	O 36,7	3 $\text{CH}_3\text{O}$ 15,9%
(587,58)	Gef. „ 57,0	„ 6,0	„ 36,9	„ 15,6%

*Tetra-O-acetyl-podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (2)*. Eine Lösung von 250 mg Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid in 3 ml abs. Pyridin wurde nach Zusatz von 3 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Übliche Aufarbeitung ergab 321 mg Rohprodukt. Chromatographie an der 50-fachen Menge Kieselgel lieferte bei der Elution mit Chf-Benzol-(2:1) 158 mg reines Tetraacetat als farblosen Schaum vom Smp. 73–75°;  $[\alpha]_D^{21} = -34,6^\circ$  ( $c = 0,636$  in Chf). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1750 (C=O); 1590, 1503, 1490 (aromat. C=C). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,2–6,7 (5 H, *m*), aromatische H; 5,95 (2 H, *q*,  $J = \text{ca. } 1 \text{ Hz}$ ), Methylendioxygruppe; 3,85 (9 H, *s*), 3  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppen; 1,8–2,2 (12 H, 3 Singulette), 4  $\text{CH}_3\text{CO}$ -Gruppen.

$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_{17}$	Ber. C 57,9	H 5,7	O 36,4	$\text{CH}_3\text{O}$ 12,5	$\text{CH}_3\text{CO}$ 23,1%
(746,72)	Gef. „ 57,9	„ 5,9	„ 36,6	„ 12,2	„ 22,0%

b) *Podorhizol (3)*, durch *Perjodatoxydation von Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid*. Eine Lösung von 14,0 g Glucosid **1** in 240 ml Eisessig-Wasser-(1:3) versetzte man mit 17 g Natriumperjodat und rührte 2 Std. bei 20° im Dunkeln. Danach verdünnte man die rote, klare Lösung mit 500 ml Wasser und extrahierte dreimal mit je 400 ml Chf. Die organischen Phasen wurden nach zweimaligem Waschen mit je 100 ml Wasser über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum bei 60° eingedampft. Nach Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum bei 60° wurden 13,3 g Oxydationsprodukt erhalten, das im DC (Flm.: Chf-MeOH-9:1) nur *einen* Fleck zeigte.

5,56 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 250 ml Isopropanol-Wasser-(1:1) versetzte man mit 18 ml wasserfreier Ameisensäure und 10,9 g Natriumacetat-trihydrat. Nach Zugabe der 13,3 g Oxydationsprodukt erwärmte man 5½ Std. unter Rückfluss. Die dunkelrotbraune Lösung wurde nun mit 400 ml Wasser verdünnt und auf das halbe Volumen konzentriert. Nach Wiederholung dieser Operation wurde das schmierige Produkt durch dreimalige Extraktion mit je 300 ml Chf abgetrennt, die organischen Phasen wurden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Trocknen im Hochvakuum bei 60° fielen 10,1 g rohes Aglykon an, das an der 200-fachen Menge Kieselgel chromatographiert wurde. Elution mit Äther-Methylenchlorid-(9:1) lieferte 6,6 g reines Podorhizol. Die Untersuchung der Fraktionen erfolgte im DC mit dem Flm. Äther-Methylenchlorid-(9:1). Aus Aceton-Äther-Pentan kristallisierte Podorhizol in Nadelchen vom Smp. 125–126°;  $[\alpha]_D^{21} = -51,8^\circ$  ( $c = 1,042$  in Chf) und  $-55,3^\circ$  ( $c = 1,024$  in MeOH). – UV. (MeOH): 286,5 ( $\log \epsilon = 3,54$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5-proz. Lösung): 3570, 3470, (OH-Gruppe); 1762 (C=O-Gruppe); 1591, 1503, 1490 (aromat. C=C). Zur Bestimmung der IR-Absorption im OH-Bereich wurde das Spektrum auf einem PERKIN-ELMER-Spektrometer, Mod. 125, in  $\text{CCl}_4$  (gesättigte, 1-proz. und 0,2-proz. Lösung) aufgenommen. In 0,2-proz. Lösung wurden folgende Absorptionen gemessen: 3625 (scharfe, intensive Bande) und 3490 (breite Bande, schwach) OH-Schwingungen von freier und intermolekular assoziierter OH-Gruppe; 1773 (C=O von  $\gamma$ -Lacton). NMR.: siehe Tab. 1.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber. C 63,5	H 5,8	O 30,7	$\text{CH}_3\text{O}$ 22,4%
(416,43)	Gef. „ 63,2	„ 5,5	„ 30,5	„ 22,3%

*O-Acetyl-podorhizol (4)*. 200 mg Podorhizol (**3**) wurden in einem eiskalten Gemisch von 1,5 ml abs. Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid gelöst und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 222 mg rohes Acetat, das an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert wurde. Chf-Benzol-(2:1) eluierte 202 mg einheitliches, amor-

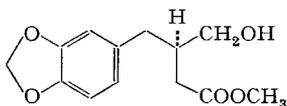
phes Acetat **4** vom Smp. 47–49°;  $[\alpha]_D^{21} = -45,6^\circ$  ( $c = 0,614$  in Chf). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1767 ( $\gamma$ -Lacton); 1750 Schulter ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ); 1592, 1503, 1490 (aromat. C=C). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,65 (1 H, *d*,  $J = 8$  Hz), 6,44 (3 H, *s*), 6,30 (1 H, *s*), arom. H; 6,20 (1 H, *d*,  $J = 3$  Hz),  $\text{CH}_3\text{COO}-\text{CH}$ -Gruppe; 5,96 (2 H, *q*,  $J = \text{ca. } 0,5$  Hz), Methylendioxygruppe; 3,85 (9 H, *s*), 3  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppen; 2,16 (3 H, *s*), Acetylgruppe.

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$	Ber. C 62,9	H 5,7	O 31,4	$\text{CH}_3\text{O}$ 20,3	$\text{CH}_3\text{CO}$ 9,4%
(458,46)	Gef. „ 62,8	„ 5,9	„ 31,1	„ 19,9	„ 10,6%

c) *Podorhizon* (**5**). Zu 4,0 g *Podorhizon* (**3**) in 75 ml Aceton tropfte man langsam unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1,05 g Chrom-(VI)-oxid in 10,5 ml 4*N* Schwefelsäure. Nach 30 Min. setzte man zur Zerstörung des überschüssigen  $\text{CrO}_3$  4 ml Methanol zu und liess 10 Min. reagieren. Die Lösung wurde nun mit 100 ml Wasser verdünnt und das Aceton im Vakuum bei 20° abgedampft. Das Oxydationsprodukt wurde der wässrigen Phase durch dreimalige Extraktion mit je 200 ml Chf entzogen und die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum wurden 3,68 g dunkelbrauner Schaum erhalten. Dieses Rohprodukt löste man in 80 ml Chf, filtrierte über 40 g Kieselgel unter Nachwaschen mit 200 ml Chf und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand (2,83 g gelblicher Schaum), zweimal aus MeOH kristallisiert, ergab 2,30 g *Podorhizon* als farblose Nadeln vom Smp. 129–130°;  $[\alpha]_D^{21} = +79,5^\circ$  ( $c = 0,588$  in Chf). Das Keton wird im DC mit Cer- $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Reagens weinrot angefärbt. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1771 ( $\gamma$ -Lacton); 1675 (aromat.-aliph. C=O); 1587, 1508, 1495 (aromat. C=C). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,20 (2 H, *s*) arom. H; 6,5–6,9 (3 H, *m*) arom. H; 5,92 (2 H, *s*) Methylendioxygruppe; 4,0–4,9 (3 H, *m*); 3,8–4,0 (9 H, 2 *s*) 3  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppen; 3,1–3,8 (1 H, *m*); 2,83 (1 H, *s*) und 2,70 (1 H, *s* mit Feinaufspaltung)  $\text{CH}_2$ -Gruppe. NMR. (Benzol- $d_6$ ): 7,31 (2 H, *s*) arom. H; 6,52 (1 H, *d*,  $J = 8$  Hz und ca. 0,5 Hz); 6,42 (1 H, *d*,  $J = \text{ca. } 1,5$  Hz); 6,30 (1 H, *d*,  $J = 8$  und 2 Hz) arom. H; 5,36 (2 H, *s*) Methylendioxygruppe; 4,0–4,3 (2 H, *m*)  $\text{CH}_2$ -O-Gruppe des  $\gamma$ -Lactons; 3,80 (3 H, *s*)  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe; 3,50 (6 H, *s*) 2  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppen; 2,35 (1 H, *s*) und 2,22 (1 H, *s*)  $\text{CH}_2$ -Gruppe.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$	Ber. C 63,8	H 5,3	O 30,9	3 $\text{CH}_3\text{O}$ 22,5%
(414,41)	Gef. „ 63,9	„ 5,0	„ 30,7	„ 22,2%

d) *Basenkatalysierte Spaltung des Podorhizons* (**5**). Zu einer Lösung von 5 mg Natrium in 10 ml abs. MeOH gab man 500 mg *Podorhizon* und erwärmte unter Feuchtigkeitsausschluss 30 Std. bei 55°. Nach dieser Zeit hatten sich aus dem Keton drei Reaktionsprodukte gebildet (DC, Flm.: Chf + 1% MeOH): 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure-methylester (**8**) (Rf  $\sim 0,7$ ), das Lacton **7** (Rf  $\sim 0,63$ ) und eine Verbindung mit dem Rf-Wert  $\sim 0,37$ ; letztere dürfte durch Methanolyse des Lactons **7** entstanden sein und folgende Struktur besitzen:



Zur Aufarbeitung wurde nach Versetzen der Reaktionslösung mit 2 ml 2*N* NaOH 90 Min. bei 55° erwärmt, danach mit 5 ml Wasser versetzt und im Vakuum auf ca. 5 ml eingedampft. Die wässrige Lösung wurde nun unter Eiskühlung mit 18-proz. Salzsäure angesäuert und die ausgeschiedene schmierige Substanz 3mal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit 10 ml Wasser wurde im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in 5 ml Eisessig auf und erwärmte die Lösung 1 Std. auf 60°, wobei vollständige Lactonisierung der Hydroxysäure eintrat. Nach Abdampfen des Eisessigs im Vakuum erhielt man 471 mg eines Gemisches aus Lacton **7** und 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure. Zur Trennung der beiden Komponenten löste man das Gemisch in 10 ml Chf und extrahierte mit 5 ml 10-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 5 ml Wasser.

*Trimethoxybenzoesäure-methylester* (**8**). Der  $\text{KHCO}_3$ -Extrakt (inkl. Washwasser) wurde mit 18-proz. Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Substanz in Chf aufgenommen. Nach Waschen der organischen Phase mit wenig Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vakuum verblieben 163 mg, die aus Äther 114 mg reine Säure vom Smp. 166–168° ergaben; nach Smp. und Misch-Smp. sowie Laufstrecke im DC (Flm.: Chf + 20% MeOH, wassergesättigt) identisch mit 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure.

Eine Probe der Säure wurde mit Diazomethan in den *Methylester 8* übergeführt: Smp. 82°, Misch-Smp. mit einem synthetischen Vergleichspräparat ohne Depression; ebenso waren die Laufstrecken im DC (Flm.: Chf) identisch.

(3R)-3-Hydroxymethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-buttersäure- $\gamma$ -lacton (**7**). Die Chloroformphase aus obiger Verteilung gab beim Eindampfen 256 mg rohes Lacton **7**, das an der 200-fachen Menge Kieselgel chromatographiert wurde. Chloroform-Benzol-(1:1) eluierte 170 mg reines Lacton **7**; Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +4,8^\circ$  ( $c = 1,142$  in Chf). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1773 ( $\gamma$ -Lacton); 1610, 1505, 1492 (aromat. C=C). – NMR. (DMSO- $d_6$ ): 6,4–7,0 (3 H, *m*), aromat. H; 5,98 (2 H, *s*), Methylenedioxygruppe; 3,8–4,5 (2 H, 8-Linien-Signal, *AB*-Teil eines *ABX*-Spektrums mit  $J_{AX} = 5$  Hz,  $J_{BX} = 6,5$  Hz und  $J_{AB} = 9$  Hz),  $\text{CH}_2\text{O}$ -Gruppe des  $\gamma$ -Lactons; 2,0–3,0 (5 H, *m*). NMR. (Benzol- $d_6$ ): 6,7 (1 H, *d*,  $J = 8$  Hz); 6,46 (1 H, *d*,  $J = 1,5$  Hz); 6,32 (1 H, doppeltes Dublett,  $J = 8$  Hz und 1,5 Hz), aromatische Protonen; 5,52 (2 H, *s*), Methylenedioxygruppe; 3,3–4,0 (2 H, *m*),  $\text{CH}_2\text{O}$ - des Lactonrings; 1,5–2,5 (5 H, *m*).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$  (220,22) Ber. C 65,4 H 5,5 O 29,1% Gef. C 65,2 H 5,6 O 29,0%

e) *Saure Hydrolyse von Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (1)*. 4,3 g Glucosid **1** erwärmte man in 50 ml 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  25 Std. auf 105°, dann noch 6 Std. auf 110°<sup>20)</sup> (Badtemp.). Aus der anfänglich klaren Lösung schied sich bald ein öliger Niederschlag aus, der bei wiederholtem Umschütteln und Verreiben kristallin wurde. Anschliessend verdünnte man mit 50 ml Wasser, extrahierte dreimal mit je 100 ml Chf, wusch die Chf-Phasen viermal mit je 25 ml Wasser neutral und dampfte nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  im Vakuum ein. Nach Trocknung im Hochvakuum bei 70° wurden 2,52 g Aglykongemisch erhalten, das im DC (Flm.: Methylchlorid + 5% Aceton) folgende Zusammensetzung zeigte:  $R_f \sim 0,49$ , Desoxypodophyllotoxin (**10**);  $R_f \sim 0,44$ , (–)-Isodesoxypodophyllotoxin (**11**);  $R_f \sim 0,20$ , Podorhizol (**3**). Mit dem Flm. Chf-MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ -(75:20:5) konnte noch eine Spur Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (**1**) nachgewiesen werden.

(–)-Isodesoxypodophyllotoxin (**11**). Die 2,52 g Aglykongemisch löste man unter Rückfluss in 120 ml MeOH und konzentrierte im Vakuum auf ca. 20 ml, wobei Kristallisation eintrat. Die Kristalle wurden abgenutzt und zweimal mit je 10 ml kaltem MeOH gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum bei 70° wurde 0,960 g rohes (–)-Isodesoxypodophyllotoxin erhalten. Die Mutterlauge (1,717 g) enthielt Podorhizol (**3**), Desoxypodophyllotoxin (**10**) und geringe Mengen (–)-Isodesoxypodophyllotoxin (**11**), sowie Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (**1**). – Das rohe **11** (960 mg) wurde in 50 ml Chf gelöst und die Lösung über 10 g Kieselgel filtriert, das mit 150 ml Chf nachgewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingedampft. Nach dreimaligem Hochziehen des Rückstandes mit Essigsäure-äthylester und Trocknung im Hochvakuum bei 70° wurden 895 mg **11** erhalten, das man zweimal aus Essigester kristallisierte: 701 mg reines (–)-Isodesoxypodophyllotoxin, Smp. 252–254°;  $[\alpha]_D^{20} = -84,6^\circ$  ( $c = 0,614$  in Chf)<sup>21)</sup>. – UV. (Tetrahydrofuran): 292,5 ( $\log \epsilon = 3,64$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1777 ( $\gamma$ -Lacton); 1591, 1504, 1485 (aromat. C=C). – NMR. (DMSO- $d_6$ ): 6,75 (1 H, *s*), 6,54 (2 H, *s*), 6,23 (1 H, *s*), aromatische H; 5,92 (2 H, *s*) Methylenedioxygruppe; 3,75 (6 H, *s*) und 3,69 (3 H, *s*),  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppen.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$  Ber. C 66,3 H 5,6 O 28,1 3  $\text{CH}_3\text{O}$  23,4%  
(398,41) Gef. „ 66,0 „ 5,3 „ 28,4 „ 23,3%

*Podorhizol (3) aus der sauren Hydrolyse des Glucosids 1*. Der nach Abtrennung von **11** erhaltene Rückstand (1,717 g) wurde zur Entfernung von nicht umgesetztem Glucosid **1** an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Chf-MeOH-(92,5:7,5), wassergesättigt, eluierte zuerst 758 mg Gemisch des Aglykons **3** und der weiteren Spaltprodukte, **10** und **11**, dann 45 mg einer unbekanntes Zwischenfraktion und zum Schluss 417 mg reines Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid. – Die aglykonhaltige

<sup>20)</sup> Wird die Hydrolyse bei Rückflusstemperatur der 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  vorgenommen, so cyclisiert sich das entstehende Aglykon **3** zum grössten Teil.

<sup>21)</sup> (+)-Isodesoxypodophyllotoxin (**12**), hergestellt nach SCHRECKER & HARTWELL [13], zeigte folgende Daten: Smp. 252–254°;  $[\alpha]_D^{20} = +84,5^\circ$  ( $c = 0,556$  in Chf). IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1777 ( $\gamma$ -Lacton); 1591, 1504, 1485 (aromat. C=C). **11** und **12** zeigten identische IR.- und NMR.-Spektren. Die Rotationsdispersionskurve beider Verbindungen wurde in Tetrahydrofuran aufgenommen: **11**: Extremum bei 306 nm,  $-[\text{M}] = 7104$ ; **12**: Extremum bei 306 nm,  $+[\text{M}] = 7360$ ; vgl. Fig. 4.

Fraktion zeigte bei der Untersuchung im DC mit dem Flm. Methylenchlorid + 5% Aceton weder einen Fleck mit der Laufstrecke des Anhydropodorhizols (**9**) noch des *epi*-Podorhizols (**6**).

Zur Isolierung des Podorhizols wurden die 758 mg aglykonhaltiges Gemisch an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Chf eluierte zuerst 198 mg einer Fraktion, enthaltend Desoxypodophyllotoxin (**10**), (-)-Isodesoxypodophyllotoxin (**11**) und geringe Mengen Podorhizol sowie weitere Nebenprodukte, dann 420 mg reines Podorhizol (**3**). Kristallisation aus Aceton-Äther-Pentan lieferte 275 mg **3** vom Smp. 125–126°;  $[\alpha]_D^{21} = -51,8^\circ$  ( $c = 1,046$  in Chf). Das so erhaltene Aglykon ist auf Grund der physikalischen Konstanten sowie des IR.-Spektrums identisch mit dem oben beschriebenen Podorhizol.

*Desoxypodophyllotoxin (10)*. Bei der Chromatographie der 198 mg Desoxypodophyllotoxin-Fraktion an 20 g Kieselgel eluierte Benzol-Chf-(1:1) zuerst 78 mg eines Gemisches von Desoxypodophyllotoxin und (-)-Isodesoxypodophyllotoxin; mit Chf-MeOH-(9:1) erhielt man zum Schluss 76 mg einer Fraktion, die zur Hauptsache aus Podorhizol bestand.

Zur Trennung des Gemisches von **10** und **11** wurden die 78 mg an 8 g Kieselgel chromatographiert. Benzol-Chf-(1:1) eluierte zuerst 35 mg Desoxypodophyllotoxin, anschliessend 15 mg Mischfraktion und zum Schluss 28 mg **11**. Aus Äthanol fiel Desoxypodophyllotoxin in Kristallen vom Smp. 167–168° und mit  $[\alpha]_D^{21} = -117,2^\circ$  ( $c = 0,520$  in Chf) an, die in den physikalischen Daten sowie im IR.-Spektrum mit authentischem Desoxypodophyllotoxin [12] übereinstimmten.

f) *Reduktion von Podorhizon (5) mit NaBH<sub>4</sub>: Podorhizol (3) und epi-Podorhizol (6)*. 750 mg Podorhizon löste man unter Erwärmen in 30 ml abs. MeOH und kühlte die Lösung mit Eiswasser unter kräftigem Rühren, wobei das Keton in feinsten Form auskristallisierte. Zu dieser Suspension tropfte man eine Lösung von 90 mg NaBH<sub>4</sub> in 16 ml eiskaltem abs. MeOH. Nach 1,5-stdg. Rühren unter Eiskühlung war eine klare Lösung entstanden; im DC (Flm.: Chf + 1% MeOH) konnte kein **5** mehr nachgewiesen werden. Man säuerte mit Eisessig an und dampfte im Vakuum bei 30° Badtemperatur ein. Der Rückstand wurde in Chf aufgenommen, die Chf-Phasen dreimal mit wenig Wasser gewaschen und nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 750 mg, setzte sich nach DC aus ca. 85% *epi*-Podorhizol (**6**) und 15% Podorhizol (**3**) zusammen. Die 750 mg Gemisch und 100 mg aus einem Vorversuch chromatographierte man an der 300-fachen Menge Kieselgel. Chf eluierte zuerst 500 mg reines *epi*-Podorhizol; mit Chf + 10% MeOH folgten dann 350 mg Mischfraktion bestehend aus **3** und **6**, die durch Nachchromatographie in 114 mg *epi*-Podorhizol, 16 mg Mischfraktion und 108 mg Podorhizol zerlegt werden konnte.

Die 108 mg *Podorhizol (3)* erwiesen sich nach der Laufstrecke im DC (Flm.: Chf + 1% MeOH und Äther-Chf-9:1), sowie Drehung und IR.-Spektrum als identisch mit dem früher gewonnenen Aglykon **3**.

Das amorph erhaltene *epi-Podorhizol (6)* schmilzt bei 51–53°;  $[\alpha]_D^{21} = -32,6^\circ$  ( $c = 0,628$  in Chf). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5%): 3560 (schwach) und 3470 (breit, intensiv), OH-Banden; 1750 (C=O von  $\gamma$ -Lacton); 1592, 1503, 1490 (aromat. C=C). Zum Nachweis der intramolekularen H-Brücke in **6** wurde das IR.-Spektrum auf einem PERKIN-ELMER-Spektrometer, Mod. 125, in CCl<sub>4</sub> (in gesättigter, 1-proz. und 0,17-proz. Lösung) aufgenommen. In 0,17-proz. Lösung wurden folgende Absorptionen festgestellt: 3610 (scharfe, recht schwache Bande) und 3500 (breite, intensive Bande); 1760 (C=O von  $\gamma$ -Lacton). – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 6,2–6,8 (5 H, *m*) aromat. H; 5,92 (2 H, *s*) Methylenedioxygruppe; 4,83 (1 H, *d*,  $J = 7,5$  Hz) >CH-OH; 3,8–3,95 (9 H, *2 s*) 3 CH<sub>3</sub>O-Gruppen.

C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub>	Ber.	C 63,5	H 5,8	O 30,7	3 CH <sub>3</sub> O 22,4%
(416,43)	Gef.	„ 63,2	„ 5,6	„ 30,4	„ 22,0%

g) *Alkalische Spaltung von Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid (1): Anhydropodorhizol (9) und D-Glucose*. 3 g hochvakuumtrockenes Podorhizol- $\beta$ -D-glucosid löste man in 30 ml abs. MeOH und setzte 4 ml einer Natriummethylat-Lösung (80 mg Natrium enthaltend) zu. Nach 1 Stunde gab man 1 ml Eisessig zu und dampfte im Vakuum ein. Nach erneutem Lösen in 10 ml MeOH-Eisessig-(9:1)<sup>22)</sup> und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand viermal mit je 50 ml Methylenchlorid in der Wärme ausgezogen. Man erhielt 1401 mg CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-löslichen Anteil und 2280 mg Zuckerfraktion. Letztere nahm man in 20 ml Eisessig-Wasser-(1:4) auf, erwärmte 1 Stunde bei 60°<sup>22)</sup> und extrahierte dann 3mal mit je 30 ml Chf. Die vereinigten Chf-Phasen wurden nach Waschen mit wenig

<sup>22)</sup> Durch die Säurebehandlung wird die in geringer Menge aus Anhydropodorhizol (**9**) gebildete Hydroxysäure wieder lactonisiert.

Wasser im Vakuum eingedampft und ergaben nochmals 773 mg  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -lösliches. Die wässrige Phase hinterliess beim Eindampfen 1347 mg Zuckeranteil.

Die vereinigten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -löslichen Fraktionen (2174 mg) wurden an der 100-fachen Menge Kieselgel chromatographiert und lieferten bei der Elution mit Benzol-Chf-(1:2) 1778 mg reines Anhydropodorhizol. Kristallisation aus Äther, dem einige Tropfen Äthanol beigemischt waren, dann aus Äther+5% MeOH, ergab *Anhydropodorhizol* (**9**) vom Smp. 78–80°;  $[\alpha]_D^{21} = -55,2^\circ$  ( $c = 0,598$  in Chf). – UV. (MeOH): 234,5 ( $\log \epsilon = 4,25$ ); 313 ( $\log \epsilon = 4,23$ ); 298 ( $\log \epsilon = 4,20$ ), Schulter. – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1750 (C=O); 1650 (C=C); 1582, 1507, 1493 (aromat. C=C). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): Vgl. Tab. 2, theoret. Teil.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$	Ber. C 66,3	H 5,6	O 28,1	$\text{CH}_3\text{O}$ 23,4%
(398,41)	Gef. „ 66,2	„ 5,5	„ 28,1	„ 23,8%

Die 1347 mg Zuckeranteil wurden zur Entfernung des beigemengten Natriumacetats in 15 ml Wasser gelöst und die Lösung über 10 g Amberlite JR-120 ( $\text{H}^\oplus$ -Form) filtriert. Nach Waschen des Ionenaustauschers mit 80 ml Wasser dampfte man die vereinigten Filtrate im Vakuum ein und erhielt 580 mg rohe D-Glucose. Zweimalige Kristallisation aus Wasser-Äthanol-(1:15) ergab 235 mg D-Glucose in Form von Nadeln vom Smp. 142–144°;  $[\alpha]_D^{21} = +84,9^\circ$  (15 Min.)  $\rightarrow +51,1^\circ$  (27 Std.) ( $c = 0,607$  in Wasser). Nach IR.-Spektrum und physikalischen Konstanten ist der Zucker identisch mit D-Glucose.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ (180,16)	Ber. C 40,0	H 6,7	O 53,3%	Gef. C 40,0	H 6,7	O 53,1%
--	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

*Cyclisierungsversuche mit Anhydropodorhizol* (**9**). 100 mg Anhydropodorhizol wurden in 2 ml 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20 Std. auf 105° erwärmt. Die Verbindung löste sich nicht und schwamm als Öltropfen auf der Oberfläche. Nach Aufnehmen in 10 ml Chf wurde mit Wasser neutral gewaschen und nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  im Vakuum eingedampft. Die 100 mg ölige Rückstand zeigten im DC mit dem Flm.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\%$  Aceton keine Spur von (–)-Isodesoxydopodophyllotoxin (**11**) oder Podorhizol (**3**). – Auch beim 15-stdg. Erwärmen mit 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  unter Rückfluss blieb Anhydropodorhizol unverändert.

*cis-Dihydro-anhydropodorhizol* (**13**). Eine Lösung von 1,0 g Anhydropodorhizol (**9**) gab man zu 500 mg vorhydrierter Palladium-Kohle (10% Pd) in 5 ml Eisessig und hydrierte bei 20° und Atmosphärendruck bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme. Anschliessend filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und chromatographierte den Rückstand an der 200-fachen Menge Kieselgel. Äther-Chf-(9:1) eluierte 900 mg reinste Dihydroverbindung; nach zweimaliger Kristallisation aus Äthanol 520 mg feinste Nadelchen vom Smp. 89–93°;  $[\alpha]_D^{21} = +71,2^\circ$  ( $c = 0,590$  in Chf). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1770 ( $\gamma$ -Lacton); 1591, 1506, 1492 (aromat. C=C). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,75 (1 H, *d*,  $J = 8$  Hz); 6,30–6,67 (4 H, *m*) aromat. H; 5,96 (2 H, *s*) Methylendioxygruppe; 4,0–4,2 (2 H, *m*)  $\text{CH}_2\text{O}$  des  $\gamma$ -Lactons; 3,8–3,9 (9 H, *s*) 3  $\text{CH}_3\text{O}$ ; 2,0–3,5 (6 H, *m*).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber. C 66,0	H 6,0	O 28,0	3 $\text{CH}_3\text{O}$ 23,3%
(400,43)	Gef. „ 65,8	„ 5,9	„ 27,8	„ 23,2%

**4. Isomerisierung von *trans*- $\alpha$ -(2-Hydroxyäthyl)-3,4,5-trimethoxy-zimtsäure- $\gamma$ -lacton (**15**) zum *cis*-Isomeren **16**.** – Eine Lösung von 2,9 g *trans*- $\alpha$ -(2-Hydroxyäthyl)-3,4,5-trimethoxy-zimtsäure- $\gamma$ -lacton [**19**] in 300 ml Tetrahydrofuran-MeOH-(1:1) bestrahlte man  $3\frac{1}{2}$  Tage mit einer Quecksilberdampfampe (Typ: Labortauchlampe S 81/PL 313, Hanau). Danach dampfte man im Vakuum bei 20° Badtemperatur ein und befreite im Hochvakuum vollständig vom Lösungsmittel. Diese und alle folgenden Operationen wurden unter Lichtausschluss durchgeführt. Der Rückstand (ca. 85% Ausgangsmaterial **15** und ca. 15% Umlagerungsprodukt **16**) wurde zweimal mit je 30 ml MeOH bei 20° digeriert. Dadurch liess sich das leichter lösliche *cis*-Isomere anreichern. Die MeOH-Lösung wurde eingedampft und der Rückstand zweimal mit je 20 ml Äther ausgezogen. Der Eindampfrückstand der Ätherlösung (670 mg) wurde an der 300-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Elution mit Äther-Chf-(9:1) lieferte zuerst 75 mg Nebenprodukte, dann 298 mg *cis*-Isomeres (**16**) und zum Schluss 147 mg einer Mischfraktion von **15** und **16**. Das reine Spitzenpräparat ergab aus MeOH-Pentan 275 mg *cis*- $\alpha$ -(2-Hydroxyäthyl)-3,4,5-trimethoxy-zimtsäure- $\gamma$ -lacton in farblosen Plättchen vom Smp. 84–85°. Spektren s. Theoret. Teil (UV. in MeOH, IR. in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$	Ber. C 63,6	H 6,1	O 30,3	3 $\text{CH}_3\text{O}$ 35,2%	Mol.-Gew. 264,28
	Gef. „ 63,4	„ 6,0	„ 30,2	„ 35,2%	„ 266 (thermoelektrisch)

## SUMMARY

Podorhizol- $\beta$ -D-glucoside (**1**) (= lignan F), C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>13</sub>, a new lignan from the roots and rhizomes of *Podophyllum* species, represents one of the rare glucosides which are cleaved by acids as well as by bases. Acid hydrolysis furnished the intact aglycone podorhizol (**3**) and in addition two cyclisation products characterized as desoxy-podophyllotoxin (**10**) and (-)-isodesoxypodophyllotoxin (**11**), respectively. Base catalysed fission of the glucoside **1** yielded D-glucose and anhydropodorhizol (**9**). Podorhizol was smoothly oxidized to the corresponding ketone podorhizone (**5**), which upon treatment with NaOCH<sub>3</sub> underwent cleavage into methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (**8**) and the benzylbutyrolactone derivative **7**. These findings combined with spectroscopical evidence revealed the structure of podorhizol as a 2,3-dibenzylbutyrolactone derivative.

By reduction with NaBH<sub>4</sub> podorhizone (**5**) is converted into podorhizol and the epimeric alcohol *epi*-podorhizol (**6**). Spectroscopical data showed that only *epi*-podorhizol exhibits an intramolecular hydrogen bond between the hydroxyl and the lactone carbonyl groups. Stereochemical considerations based on this fact, together with the chemical correlation reactions and NMR. spectra, allowed the deduction of the absolute configuration of podorhizol (**3**) and its derivatives.

Comparison of the molecular rotations showed that savinin (**14**), a well known lignan from *Juniperus* species, must have the same absolute configuration as anhydropodorhizol (**9**).

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien  
SANDOZ AG, Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 18. Mitt.: *Experientia* **21**, 67 (1965).  
 [2] A. STOLL, A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5004 (1954), und frühere Arbeiten; A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, *Helv.* **40**, 1331 (1957).  
 [3] A. VON WARTBURG, M. KUHN & H. LICHTI, *Helv.* **47**, 1203 (1964).  
 [4] M. KUHN & A. VON WARTBURG, *Helv.* **46**, 2127 (1963).  
 [5] A. VON WARTBURG, *Helv.* **49**, 30 (1966) und frühere Arbeiten.  
 [6] H. HUBER, F. BLINDENBACHER, K. MOHR, P. SPEISER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 46 (1951).  
 [7] V. C. BARRY, *Nature* **152**, 537 (1943).  
 [8] J. X. KHYM & W. E. COHN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 6380 (1960); R. D. GUTHRIE, *Advances Carbohydrate Chemistry* **16**, 105 (1961).  
 [9] J. J. RITTER & T. J. KANIECKI, *J. org. Chemistry* **27**, 622 (1962).  
 [10] W. M. HEARON & W. S. MACGREGOR, *Chem. Reviews* **55**, 957 (1955).  
 [11] C. E. BALLOU, *Advances Carbohydrate Chemistry* **9**, 59 (1954); G. WAGNER & P. NUHN, *Pharmazie* **21**, 205 (1966).  
 [12] a) J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4034 (1954). – b) K. NOGUCHI & M. KAWANAMI, *J. pharm. Soc. Japan* **60**, 629 (1940). – c) C. HATA, *J. chem. Soc. Japan* **63**, 1540 (1942). – d) J. L. HARTWELL, J. M. JOHNSON, D. B. FITZGERALD & M. BELKIN, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 4470 (1952).  
 [13] A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5916 (1953).  
 [14] K. FREUDENBERG & L. KNOF, *Chem. Ber.* **90**, 2857 (1957).  
 [15] A. J. BIRCH, B. MILLIGAN, E. SMITH & R. N. SPEAKE, *J. chem. Soc.* **1958**, 4471.  
 [16] A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 432 (1955); **79**, 3827 (1957).  
 [17] R. S. CAHN & C. K. INGOLD, *J. chem. Soc.* **1957**, 612; R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956); R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966).

- [18] D. J. CRAM & F. A. ABD ELHAFEZ, J. Amer. chem. Soc. 74, 5828 (1952); D. J. CRAM & K. R. KOPECKY, *ibid.* 81, 2748 (1959).  
 [19] H. ZIMMER & J. ROTHE, J. org. Chemistry 24, 28 (1959).  
 [20] A. HASSNER & T. C. MEAD, Tetrahedron 20, 2201 (1964); D. N. KEVILL, E. D. WEILER & N. H. CROMWELL, J. org. Chemistry 29, 1276 (1964).  
 [21] A. W. SCHRECKER & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 76, 4896 (1954).  
 [22] K. T. WANG, K. YAMASHITA & B. WEINSTEIN, Phytochemistry 6, 131 (1967).

## 162. Die Strukturen der mittleren Ringverbindungen XII. Kristallstruktur der 1,1,5,5-Tetramethylcyclodecan- 8-carbonsäure

von J. D. Dunitz und H. Eser

(15. VI. 67)

Frühere Untersuchungen von 1,6-*trans*-Diaminocyclodecan-dihydrochlorid (zwei Kristallmodifikationen), [1], 1,6-*cis*-Diaminocyclodecan-dihydrochlorid-dihydrat [2], Aminocyclodecan-hydrochlorid-sesquihydrat [3] und 1,6-*trans*-Dibromcyclodecan [4] haben gezeigt, dass im wesentlichen die gleiche Ringkonformation (Fig. 1) in allen diesen Kristallen vorkommt.

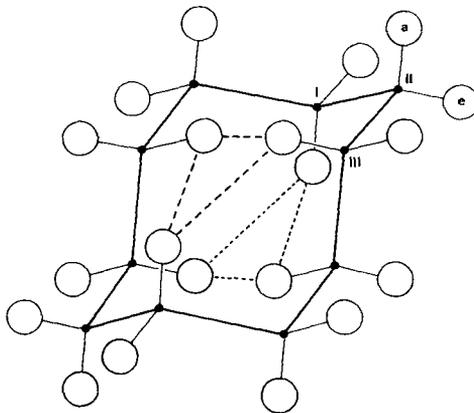


Fig. 1. Schematische Darstellung der gewöhnlichen Konformation des Cyclodecan-Rings

Die Umgebung des Cyclodecanringes in den verschiedenen Fällen ist ganz unterschiedlich, weshalb kaum anzunehmen ist, dass das Vorkommen der gleichen Konformation in diesen fünf Kristallen speziellen Kristallkräften zugeschrieben werden kann. Vielmehr scheint es wahrscheinlicher, dass diese Konformation einer Spannungsenergie entspricht, die niedriger ist als diejenige anderer Konformationen. Diese Interpretation wird durch Berechnungen gestützt, in denen auf Grund von semi-empirischen Potentialfunktionen die Spannungsenergie einer Konformation bezüglich Molekelparameter minimalisiert wird [5]. Es wurden bis anhin nur einige wenige