

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENYI, *Helv.* **47**, 1003 (1964).
[2] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. LINK & E. RENK, *Helv.* **46**, 1190 (1963), und frühere Arbeiten.
[3] C. A. GROB, *Experientia* **13**, 126 (1957).
[4] W. EISELE, C. A. GROB & E. RENK, *Tetrahedron Letters* **1963**, 75; *Angew. Chem.* **76**, 106 (1964).
[5] C. A. GROB & P. W. SCHIESS, *Angew. Chem.* **79**, 1 (1967).
[6] P. BRENNISEN, C. A. GROB, R. A. JACKSON & M. OHTA, *Helv.* **48**, 146 (1965).
[7] A. T. BOTTINI, C. A. GROB, E. SCHUMACHER & J. ZERGENYI, *Helv.* **49**, 2516 (1966).
[8] C. A. GROB & E. RENK, *Helv.* **37**, 1681 (1954).
[9] L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, «Organic Reactions», Vol. **11**, 1, London 1960.
[10] S. ARCHER *et al.* *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4677 (1958).
[11] R. WILLSTÄTTER & W. MÜLLER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 1202 (1898); S. ARCHER *et al.* *J. Amer. Soc.* **80**, 4977 (1958).
[12] H. P. FISCHER & C. A. GROB, *Helv.* **47**, 564 (1964).
[13] P. A. S. SMITH in «Molecular Rearrangements», edited by P. DE MAYO, Vol. **1**, S. 490 ff., New York 1963.
[14] C. A. GROB & A. SIEBER, *Helv.* **50**, 2520 (1967).

16. Abspaltung von Acyl-Schutzgruppen bei alkaliempfindlichen Glucosiden. - Synthese von Podophyllotoxin- β -D-glucosid

20. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe [1]

von M. Kuhn und A. von Wartburg

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG, Basel

(18. XI. 67)

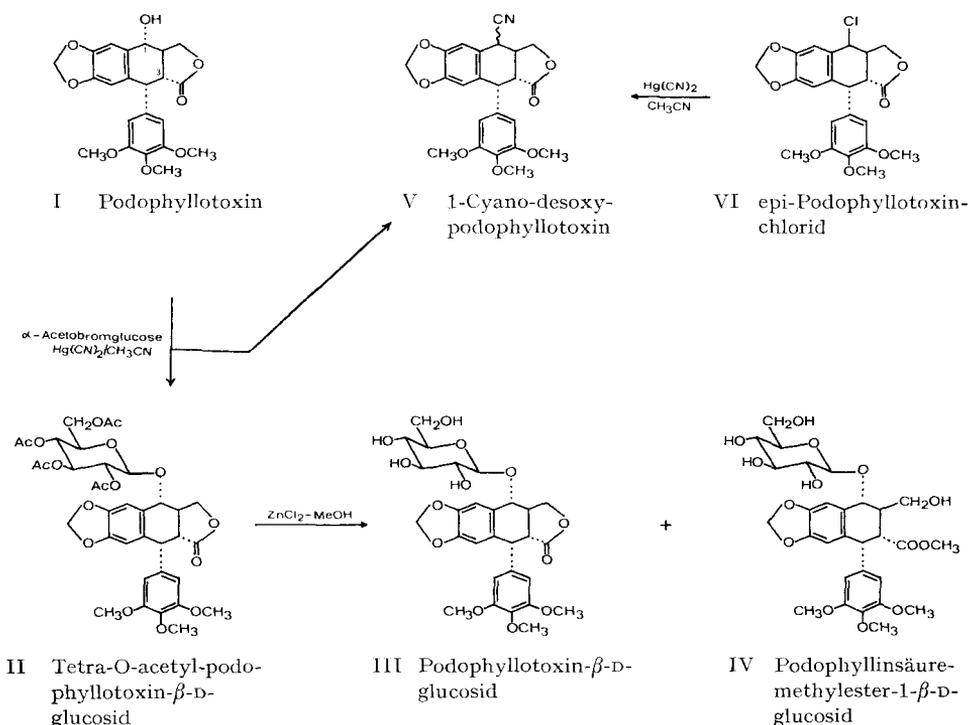
Summary. The synthesis of podophyllotoxin- β -D-glucoside (III), an antimitotic lignan compound isolated from *Podophyllum* species, is reported. Reaction of podophyllotoxin (I) with tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide in acetonitrile in the presence of $\text{Hg}(\text{CN})_2$ yields tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucoside (II), which is converted into podophyllotoxin- β -D-glucoside (III) by ZnCl_2 -catalysed methanolysis. This transesterification is an advantageous method for the preparation of glycosides, sensitive to base and acid, from their corresponding acetyl derivatives. Scope and conditions of the reaction are discussed.

Die Synthese von Podophyllotoxin- β -D-glucosid (III), einem in *Podophyllum*-Arten vorkommenden, mitosehemmenden Lignanglucosid [2], bietet einige methodische Schwierigkeiten, die durch den spezifischen chemischen Bau der Aglykonkomponente bedingt sind. Podophyllotoxin (I) und sein Glucosid (III) reagieren gegen Säuren und Basen sehr empfindlich. Schon milde Basen bewirken in beiden Naturstoffen eine rasch verlaufende Epimerisierung an C-3 zu den cytostatisch wenig wirksamen Pikro-Derivaten, wobei der ursprünglich *trans*-verknüpfte Lactonring in die *cis*-Stellung umklappt [3]. Gegen Säuren und LEWIS-Säuren ist vor allem die sekundäre OH-Gruppe an C-1 anfällig: besonders bei höheren Temperaturen treten leicht Substitution, Eliminierung oder Epimerisierung ein [4] [5]. Infolge ihrer Benzylstellung ist diese Alkoholfunktion auch gegen Hydrogenolyse nur beschränkt resistent und wird

unter Bildung der entsprechenden Desoxyverbindung abgespalten [6]. Die bis jetzt bekannten *Podophyllum*-Glucoside weisen an ihrer Zuckerbindung β -Konfiguration auf; bei ihrer Partialsynthese muss ein stereoselektiver Reaktionsverlauf angestrebt werden, um die mühsame Abtrennung grösserer Mengen α -Glucosid-Derivat zu vermeiden.

Trotz der eher ungünstigen Prognose gelang die Glucosidierung des Podophyllotoxins mit brauchbaren Ausbeuten nach einer Variante der klassischen KOENIGS-KNORR-Methode [7]. Da bei dieser Reaktion geschützte Glucoside – meist die entsprechenden Acetylderivate – erhalten werden, verschob sich das Hauptproblem unserer Synthese auf die Entwicklung eines Verfahrens zur schonenden Abspaltung der Schutzgruppen (Acetylreste) im Zuckerteil. Ausgehend von unseren früheren Arbeiten über Umesterungsreaktionen an *Podophyllum*-Lignanene [5], liess sich ein Verfahren zur Freisetzung basenempfindlicher Glucoside aus ihren Acetylderivaten durch selektive Methanolyse entwickeln.

Synthese von Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucosid. Zur Glucosidierung des Podophyllotoxins wurde nach verschiedenen Vorversuchen¹⁾ die von HELFERICH *et al.* [8] entwickelte Modifikation der KOENIGS-KNORR-Synthese bevorzugt. Der Umsatz



¹⁾ Die von MEYSTRE & MIESCHER [9] ausgearbeitete Variante, die sich speziell bei der Glucosidierung von Steroidalkoholen bewährt hatte, versagte beim Podophyllotoxin; als Reaktionsprodukt wurde ein komplexes Gemisch erhalten, in dem das gewünschte Tetraacetat II nur in geringer Menge vorlag.

von Podophyllotoxin (I) mit α -Acetobromglucose in Acetonitril bei 20° lieferte in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in ca. 50-proz. Ausbeute einheitliches, kristallisiertes Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucosid (II). In den Nebenfraktionen trat eine im Dünnschichtchromatogramm etwas schneller laufende Begleitsubstanz auf; nach Farbreaktionen und Laufstrecke handelt es sich vermutlich um das entsprechende α -Glucosid-Derivat. Als zweites, in etwas grösserer Menge entstandenes Nebenprodukt isolierten wir eine stickstoffhaltige Verbindung $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_7$, die sich als 1-Cyano-desoxypodophyllotoxin (V) erwies, denn das gleiche Produkt entstand auch aus *epi*-Podophyllotoxin-chlorid (VI) [4] durch Reaktion mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in Acetonitril. Unsicher ist lediglich noch die Konfiguration der Cyanogruppe an C-1, da sich aus den NMR.-Spektren keine sichere Zuordnung treffen liess.

Umesterung des Acetylderivates (II) zum Podophyllotoxin- β -D-glucosid (III). Wie wir früher zeigten, stellt sich beim Erwärmen von Podophyllotoxin (I) in abs. Methanol in Gegenwart von Zinkchlorid ein Gleichgewicht zwischen I, dem isomeren 1,3-Lacton (= Neopodophyllotoxin) und Podophyllinsäure-methylester ein [5]. Unter kontrollierten Bedingungen erfolgten bei dieser Umesterungsreaktion weder Epimerisierung an C-1 und C-3, noch Austausch der 1-Hydroxygruppe durch Methoxyl bzw. Eliminierung zu Anhydroverbindungen. Wir übertrugen die Reaktion auf Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucosid (II), wobei wir eine analoge Umesterung der Acetylreste im Zuckerteil erwarteten; dabei musste allerdings von vorneherein eine teilweise Öffnung des Lactonrings zum entsprechenden Hydroxysäure-methylester IV in Kauf genommen werden. In der Tat wurde das Tetraacetat II durch 15-stündiges Kochen in abs. Methanol unter Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid praktisch vollständig entacetyliert. Aus dem anfallenden Gemisch liess sich in 60-proz. Ausbeute einheitliches, kristallisiertes Podophyllotoxin- β -D-glucosid (III) gewinnen, das mit einem authentischen Präparat aus *Podophyllum emodi* [2] übereinstimmte. Als Nebenprodukt isolierten wir ca. 15% Podophyllinsäure-methylester-1- β -D-glucosid (IV) und ca. 10% Pikropodophyllin- β -D-glucosid [2] [10].

Mit der hier beschriebenen Reaktionsfolge und der kürzlich von GENSLER & GATSONIS [11] entwickelten Totalsynthese des Podophyllotoxins (I) ist jetzt auch Podophyllotoxin- β -D-glucosid (III) rein synthetisch zugänglich geworden. Der zur Glucosidierung benützte übersichtliche Reaktionsweg beweist ferner die früher [2] für das Glucosid III postulierte Pyranosestruktur der Zuckerkomponente. Das zur Freisetzung von III aus seiner Acetylverbindung II ausgearbeitete Umesterungsverfahren eignet sich auch für andere alkaliempfindliche Lignan-Glykoside und ist inzwischen mit Erfolg zur Spaltung der Acetate von Cardenolid- und Scilladienolid-Glykosiden eingesetzt worden²⁾. Einzelheiten über Ausführung und Anwendungsbereich der Methode sind im experimentellen Teil angegeben.

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von W. HUBER

I. *Allgemeines.* Die Smp. sind auf dem KOFER-Block bestimmt und korrigiert. Die *Dünnschichtchromatographien* wurden auf Kieselgel-G-Platten mit 15 cm Laufstrecke des Fliessmittels

²⁾ Beispielsweise können Tetra-O-acetyl-digitoxigenin- β -D-glucosid und Tri-O-acetyl-proscillaridin A mit Zn-Acetat spielend zu den freien Glykosiden gespalten werden. Der Butenolidring wird dabei nicht, der α -Pyronring nur in geringem Masse angegriffen.

ausgeführt; Sichtbarmachung durch Besprühen mit einer Lösung von 0,2% Cer(IV)-sulfat in 50-proz. H_2SO_4 und Erwärmen auf 110–130° bis zum Erscheinen der Flecke. Die *präparativen Chromatographien* erfolgten an Kieselgel MERCK, Korngrösse 0,05–0,2 mm.

Die *IR.-Spektren* wurden auf einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrometer, Mod. 21 mit Gitter, aufgenommen; ν_{max} sind in cm^{-1} angegeben.

Die *NMR.-Spektren* wurden auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben, bezogen auf Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta_{TMS} = 0$). Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett.

Abkürzungen: DC = Dünnschichtchromatographie (-gramm), Flm. = Fließmittel, An = Aceton, Chf = Chloroform, DMSO = Dimethylsulfoxid, EtOH = Äthanol, MeOH = Methanol.

II. *Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucosid (II)*. Eine Lösung von 10,5 g wasserfreiem Podophyllotoxin (I) und 16,5 g α -Acetobromglucose in 50 ml abs. Acetonitril wurde unter Rühren bei 20° mit 11,0 g gepulvertem Quecksilber(II)-cyanid versetzt. Nach 5 Std. war zu ca. 90% Glucosidierung eingetreten (DC, Flm.: Chf + 5% An). Nach erneuter Zugabe von α -Acetobromglucose (2,1 g) und 2 Std. weiterem Rühren war alles Podophyllotoxin umgesetzt. Die klare, gelbliche Lösung wurde nun im Vakuum bei 60° eingedampft und der Rückstand mit 200 ml Chf maceziert. Die von den unlöslichen Quecksilbersalzen geklärte Chloroformlösung schüttelte man 4mal mit je 100 ml 1N Natriumbromid-Lösung und dann 3mal mit je 100 ml Wasser aus. Die Chloroformphase ergab nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen 26,5 g Rohprodukt, das durch Chromatographie an 1,3 kg Kieselgel aufgetrennt wurde. Chf + 5% An eluierte zuerst 3,7 g Zuckerderivate (grüne Anfärbung im DC) und dann 2,9 g 1-Cyano-desoxypodophyllotoxin (V) (Anfärbung im DC: rostrot); nach 82 mg einer uneinheitlichen Zwischenfraktion folgten 19,5 g Glucosidfraktion (im DC grauviolette Anfärbung) und zum Schluss weitere Zuckerprodukte, die verworfen wurden. Die Glucosidfraktion, die sich aus ca. 80% Tetraacetat II, wenig α -Glucosid-Derivat (im DC etwas schneller laufend; gleiche Farbreaktion wie II) und polarerer Anteilen zusammensetzte, wurde erneut an 2 kg Kieselgel chromatographiert. Elution mit Chf + 5% An lieferte zuerst 0,3 g Nebenprodukte, dann 3,8 g eines Gemisches, das neben II vermutlich das Tetraacetat des α -Glucosids enthielt, und als Hauptfraktion 12,4 g weitgehend einheitliches Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin- β -D-glucosid (II). Die späteren Eluate enthielten 3,3 g eines Gemisches, in dem noch ca. 50% II vorlag. Durch Nachchromatographie der Mischfraktionen wurden total 14,2 g II erhalten (Rohausbeute ca. 75% bez. auf Podophyllotoxin). Zweimaliges Umkristallisieren aus MeOH lieferte 9,43 g ($\sim 50\%$) DC-einheitliches II: weisse Kristalle vom Smp. 121–123°; $[\alpha]_D^{20} = -89,0^\circ$ ($c = 0,501$ in Chf)³. – IR. (CH_2Cl_2): 1778 Schulter (γ -Lacton); 1760 (CH_3CO-); 1589, 1503, 1483 (aromat. C=C). (Identisch mit dem IR.-Spektrum eines authentischen Präparates.) – NMR. ($CDCl_3$): 7,04 (1 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,42 (2 H, s), aromat. H; 6,03 (2 H, q, $J = 0,5$ Hz), Methylendioxygruppe; 3,83 (3 H, s), 3,78 (6 H, s), 3 CH_3O -Gruppen; 1,90–2,20 (9 H, 3 s), 1,76 (3 H, s), 4 CH_3CO -Gruppen.

$C_{36}H_{40}O_{17}$	Ber. C 58,1	H 5,4	O 36,5	3 CH_3O 12,5%
(744,70)	Gef. „ 58,0	„ 5,4	„ 35,9	„ 12,4%

1-Cyano-desoxypodophyllotoxin (V). Das aus obenstehender Chromatographie erhaltene Rohprodukt (2,9 g) wurde zweimal aus MeOH-Chf-(1:1) kristallisiert; Smp. des lösungsmittelhaltigen Präparates bei 120–122°. Durch zweimalige Kristallisation aus Toluol wurde V lösungsmittelfrei in weissen Nadeln vom Smp. 228° erhalten; $[\alpha]_D^{23} = -88,5^\circ$ ($c = 0,497$ in $CHCl_3$). – IR. (CH_2Cl_2): 2240 ($-C\equiv N$); 1783 (γ -Lacton); 1590, 1505, 1487 (aromat. C=C). – NMR. ($CDCl_3$): 6,87 (1 H, s), 6,61 (1 H, s), 6,32 (2 H, s), aromat. H; 6,05 (2 H, s), Methylendioxygruppe; 4,15–4,80 (4 H, m), H C-1, H C-4 und CH_2-O -Gruppe des γ -Lactons; 3,84 (3 H, s), 3,77 (6 H, s), 3 CH_3O -Gruppen; 2,80–3,40 (2 H, m), H C-2, H C-3.

$C_{23}H_{21}NO_7$	Ber. C 65,2	H 5,0	N 3,3	O 26,5	3 CH_3O 22,0%
(423,42)	Gef. „ 64,9	„ 5,3	„ 3,3	„ 26,3	„ 21,8%

Das Nitril V hält Lösungsmittel (z. B. Aceton, Benzol, Dioxan, Methanol, Tetrahydrofuran, Isopropylacetat) hartnäckig fest und gibt sie erst beim Schmelzen ab.

³) Für II hatten wir früher [2] gefunden: Smp. 134–135°; $[\alpha]_D^{20} = -90,8^\circ$ (in Chf).

1-Cyano-desoxypodophyllotoxin (V) aus epi-Podophyllotoxin-chlorid (VI). Zu einer Lösung von 4,32 g *epi*-Podophyllotoxin-chlorid [4] in 50 ml abs. Acetonitril fügte man 2,53 g Hg(CN)₂, rührte 1,5 Std. bei Zimmertemperatur unter Feuchtigkeitsausschluss, dampfte dann im Vakuum bei 60° ein und nahm den Rückstand in 100 ml Chf auf. Die Chf-Phase wurde 5mal mit je 50 ml 1N NaBr-Lösung, dann 2mal mit je 100 ml Wasser gewaschen und nach Trocknung über Na₂SO₄ im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab nach zweimaliger Kristallisation aus Chf-MeOH-(1:1) 2,4 g lösungsmittelhaltiges 1-Cyano-desoxypodophyllotoxin. Zweimalige Kristallisation aus Toluol lieferte lösungsmittelfreies V, das in den physikalischen Daten sowie im IR.-Spektrum mit dem oben beschriebenen Produkt übereinstimmte.

III. *Umesterung von II zu Podophyllotoxin-β-D-glucosid (III).* Die Lösung von 5,0 g synthetischem Tetra-O-acetyl-podophyllotoxin-β-D-glucosid in 100 ml abs. MeOH wurde mit 2,0 g wasserfreiem Zinkchlorid unter Rückfluss gekocht. Nach ca. 15 Std. war im DC (Flm.: Chf-MeOH-Wasser-75:20:5) kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Man konzentrierte die Lösung im Vakuum auf ca. 10 ml, setzte 150 ml Chf-Isopropanol-(9:1) zu, schüttelte 2mal mit je 50 ml Wasser aus, trocknete die organische Phase über Na₂SO₄ und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand (3,6 g), der sich aus ca. 80% Glucosid III und ca. 20% Hydroxysäure-methylester IV zusammensetzte, wurde an 360 g Kieselgel chromatographiert. Chf-MeOH-Wasser-(120:12:1) eluierte zuerst 170 mg Nebenprodukte, dann 2,65 g weitgehend einheitliches Glucosid III und 147 mg einer Mischfraktion aus III und IV. Zum Schluss wusch Chf-MeOH-Wasser-(100:15:2) noch 425 mg fast reinen Hydroxysäure-methylester IV aus. Die Glucosidfraktion wurde zur Abtrennung von kleinen Anteilen Pikroverbindung in 50 ml EtOH unter Erwärmen auf 60° gelöst und über Nacht stehengelassen. Nach Abfiltrieren des auskristallisierten Pikropodophyllin-β-D-glucosids [2] (230 mg) resultierten durch Eindampfen 2,41 g einheitliches Podophyllotoxin-β-D-glucosid (III) (62% bezogen auf II). Aus MeOH-Wasser nach Animpfen⁴⁾ 2,09 g feine Prismen vom Smp. 148–151°; $[\alpha]_D^{20} = -78,8^\circ$ ($c = 0,609$ in MeOH). – IR. (Nujol); 3400 (OH); 1770 (γ -Lacton); 1590, 1505, 1485 (aromat. C=C). (Identisch mit dem IR.-Spektrum eines authentischen Präparates.) – NMR. (DMSO-d₆): 7,43 (1 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,39 (2 H, s), arom. H; 6,05 (2 H, s), Methylendioxygruppe; 3,70, 3,68 (9 H, 2 s), 3 CH₃O-Gruppen.

$C_{28}H_{32}O_{13}$	Ber. C 58,3	H 5,6	O 36,1	3CH ₃ O 16,2%
(576,55)	Gef. „ 58,5	„ 5,6	„ 36,0	„ 16,0%

Podophyllinsäure-methylester-1-β-D-glucosid (IV). 425 mg roher Hydroxysäure-methylester IV wurden an Kieselgel nachchromatographiert (Chf-MeOH-Wasser-120:12:1) und die Spitzenfraktionen vereinigt: 370 mg weisses amorphes Pulver vom Smp. 126–134°; $[\alpha]_D^{20} = -106,5^\circ$ ($c = 0,587$ in MeOH). – IR. (CHCl₃): 3400 (OH); 1725 (–COOCH₃); 1590, 1503, 1485 (aromat. C=C).

$C_{29}H_{36}O_{14} + 0,5H_2O$	Ber. C 56,4	H 6,0	O 37,6	4CH ₃ O 20,1%
(617,60)	Gef. „ 56,2	„ 6,1	„ 37,4	„ 20,4%

Pikropodophyllin-β-D-glucosid. Das bei der Kristallisation von III abgetrennte Nebenprodukt (230 mg) zeigte $[\alpha]_D^{20} = -12,0^\circ$ ($c = 0,582$ in Pyridin) und stimmte im DC (Flm.: Chf-MeOH-Wasser-15:4:1) mit authentischem Pikropodophyllin-β-D-glucosid [2] [10] überein.

IV. *Allgemeine Bemerkungen zur Umesterungsreaktion.* Für die Zinksalz-katalysierte Umesterung von Glucosidacetaten ist Methanol die geeignetste Alkoholkomponente. Mit höheren Alkoholen, z. B. Äthanol, Isopropanol, Butanol ist die Reaktion langsam und unvollständig oder es tritt überhaupt keine nennenswerte Entacetylierung ein. Im allgemeinen wird bei Rückflusstemperatur des Methanols gearbeitet; durch langsames Abdestillieren des gebildeten Essigsäure-methylesters kann eine Verschiebung des Gleichgewichts erzielt werden. In MeOH schlecht lösliche Acetylverbindungen können durch Zugabe inerte Lösungsmittel, z. B. Tetrahydrofuran (bis zu ca. 30%), in Lösung gebracht werden. Ein geringer Wassergehalt (1–2%) des MeOH bremst die Reaktion nicht erheblich, erst bei einem Gehalt von ca. 5% Wasser wird sie stark verzögert. Als Katalysatoren sind neben Zinkchlorid auch andere Zinksalze (z. B. Zn-Acetat, Zn-Propionat) sowie Cadmium-

⁴⁾ Inzwischen war die Kristallisation des früher [2] nur amorph erhaltenen Glucosids III gelungen (Dr. E. ANGLIKER und Dr. J. BINKERT).

acetat geeignet. Die Umesterung wird beschleunigt durch Zusätze von schwach basischen Komplexbildnern, z. B. Pyridin oder Natriumacetat; die Selektivität wird jedoch dadurch verschlechtert. So bildet sich bei Zugabe von 0,1–0,5 Mol Pyridin (pro Mol Zinkchlorid) eine etwas grössere Menge des isomeren Pikro-Glykosids. Zusatz von Säuren (z. B. Essigsäure) unterdrücken die Wirkung der Zinksalze. Auch im Verlauf der Reaktion freiwerdende phenolische OH-Gruppen können zum Abbruch der Umesterung führen, speziell bei Verwendung von Zinkchlorid. Zinkacetat sowie Gemische von Zinkacetat mit Pyridin oder Natriumacetat sind gegen Säuren weniger empfindlich und eignen sich deshalb besonders zur Umesterung von Glykosidderivaten, die eine Phenolacetat-Gruppierung aufweisen. Besonders leicht werden naturgemäss die Acetate primärer Alkohole sowie Formiate umgeestert. Acetate sekundärer Alkohole benötigen längere Reaktionszeiten. Gesättigte Lactone lassen sich teilweise (bis zum Gleichgewicht) zum entsprechenden Hydroxysäuremethylester öffnen, während Butenolide, α -Pyrone und Säureamide – soweit bis jetzt geprüft – in Gegenwart von $ZnCl_2$ nicht oder nur in geringem Ausmass angegriffen werden. Substitutionsreaktionen an Benzyl- oder Allylalkoholen wurden bis jetzt nicht beobachtet.

Die Säureempfindlichkeit der Katalysatoren, sowie die Beständigkeit der gegen Säuren labilen 2-Desoxy-pyranoside (z. B. Digitoxin) und der Glykoside von Allylalkoholen (z. B. Proscillaridin) lassen vermuten, dass die Umesterung durch eine *basische* Komplexverbindung bewirkt wird. Allerdings muss es sich um eine maskierte schwache Base handeln, da das labile Podophyllotoxin, wie erwähnt, nur in geringem Mass zur Pikroverbindung epimerisiert wird.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 19. Mitt.: Helv. 50, 1546 (1967).
 - [2] A. STOLL, J. RENZ & A. VON WARTBURG, Helv. 37, 1747 (1954); A. VON WARTBURG, E. ANGLIKER & J. RENZ, Helv. 40, 1331 (1957).
 - [3] J. L. HARTWELL & A. W. SCHRECKER, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 15, 99 (1958).
 - [4] E. SCHREIER, Helv. 47, 1529 (1964).
 - [5] M. KUHN & A. VON WARTBURG, Experientia 19, 391 (1963); J. RENZ, M. KUHN & A. VON WARTBURG, Liebigs Ann. Chem. 681, 207 (1965).
 - [6] A. W. SCHRECKER, M. M. TRAIL & J. L. HARTWELL, J. org. Chemistry 21, 292 (1956).
 - [7] W. KOENIGS & E. KNORR, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 957 (1901).
 - [8] B. HELFERICH & K. WEIS, Chem. Ber. 89, 314 (1956); B. HELFERICH & J. ZIRNER, *ibid.* 95, 2604 (1962); B. HELFERICH & W. OST, *ibid.* 95, 2612 (1962).
 - [9] CH. MEYSTRE & K. MIESCHER, Helv. 27, 231 (1943).
 - [10] M. V. NADKARNI, P. B. MAURY & J. L. HARTWELL, J. Amer. chem. Soc. 74, 280 (1952); M. V. NADKARNI, J. L. HARTWELL, P. B. MAURY & J. LEITER, *ibid.* 75, 1398 (1953).
 - [11] W. J. GENSLEDER & C. D. GATSONIS, J. org. Chemistry 31, 4004 (1966).
-