

**296. Ernst Späth, Fritz Wessely und Lise Kornfeld:  
Über die Konstitution von Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin.**

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 26. Juli 1932.)

Mit der Untersuchung des als Purgativ verwendeten Podophyllins haben sich von älteren Autoren Podwissotzky<sup>1)</sup>, Kürsten<sup>2)</sup>, ferner Dunstan und Henry<sup>3)</sup> beschäftigt. Der physiologisch wirksame Bestandteil dieser Droge ist das Podophyllotoxin, über dessen Konstitution von keinem der genannten Autoren Verlässliches berichtet werden konnte. Wir wollen hier nicht auf diese auch in ihren Versuchs-Ergebnissen nur teilweise richtigen Arbeiten eingehen, sondern sogleich über die eigenen Resultate referieren. Während unsere Untersuchung über die Konstitution des Podophyllotoxins schon längst im Gange war, erschien eine Arbeit von Borsche und Niemann<sup>4)</sup> über das gleiche Thema, in der vorwiegend analytisches Material mitgeteilt, aber nichts über die Konstitution dieser Verbindung ausgesagt wird. Wir werden die Resultate dieser Arbeit im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen besprechen.

Als Ausgangsmaterial diente uns das Podophyllum indicum von Merck, aus dem wir nach einem neuen Verfahren in guter Ausbeute eine Modifikation des Podophyllotoxins erhielten, die entsprechend den Angaben von Dunstan und Henry bei 117° unter Aufschäumen schmolz. Trocknet man diese Verbindung im Hochvakuum bei 110° und löst das erhaltene Produkt aus wäßrigem Äthylalkohol oder aus Chloroform und Petroläther um, so gewinnt man ein Podophyllotoxin, das bei 158° ohne Aufschäumen schmilzt. Diese verschiedenen Modifikationen des Podophyllotoxins unterscheiden sich durch die Lösungsmittel, die sie gebunden enthalten. Die luft-trockne Form vom Schmp. 117° enthält Benzol, Wasser und geringe, anscheinend wechselnde Mengen von Äthylalkohol, die aus wäßrigem Äthylalkohol erhaltene Verbindung vom Schmp. 158° hat nur Wasser gebunden. Trocknet man diese Verbindungen bei 100° im Hochvakuum, so werden die gebundenen Lösungsmittel abgegeben, und die nun resultierende Verbindung gibt Analysenwerte, die auf die Formel  $C_{22}H_{22}O_8$  stimmen. Zur gleichen Bruttoformel kommt auch Borsche, doch hat er noch andere Modifikationen des Podophyllotoxins beschrieben, die wir nicht erhalten haben; andererseits gibt er an, daß ihm die Darstellung des bei 158° schmelzenden Podophyllotoxins nicht gelungen sei. Auf die Ursachen dieser verschiedenen Befunde sind wir vorläufig nicht eingegangen, da sie für das gegenwärtig zur Diskussion stehende Konstitutions-Problem nur von sekundärer Bedeutung sind.

Die wechselseitige Überführbarkeit der beiden von uns erhaltenen Modifikationen des Podophyllotoxins ineinander und deren gleichartige chemische Reaktionsweise beweist, daß zwischen beiden keine chemischen Struktur-Unterschiede bestehen können. Schon von den älteren Autoren wurde die Lacton-Natur des Podophyllotoxins festgestellt, was durch unsere und Borsch's Versuche bestätigt wird. Ebenso wie dieser Autor finden auch wir einen Gehalt von 3 Methoxylgruppen, hingegen nach der Methode von Zerewitinoff nur 1 aktives H-Atom, während Borsche deren zwei ermittelt.

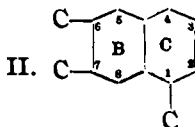
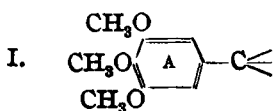
<sup>1)</sup> Arch. exp. Pathol. **13**, 29 [1891].<sup>2)</sup> Arch. Pharmaz. **229**, 226 [1891].<sup>3)</sup> Journ. chem. Soc. London **73**, 212 [1898].<sup>4)</sup> A. **494**, 126 [1932].

Borsche nimmt an, daß ein schwer acetylierbares Hydroxyl vorhanden ist. Wir konnten im Einklang mit dem Befund der Zerewitinoff-Bestimmung nur ein Mono-acetyl-Derivat gewinnen, das sich aber im Schmp. vom Acetylprodukt Borsches unterscheidet. Von den 8 im Podophyllotoxin vorhandenen Sauerstoffatomen sind also 6 in ihrer Funktion erkannt, die restlichen 2 haben sich von uns noch nicht charakterisieren lassen.

Das Podophyllotoxin wird durch schwach alkalisch reagierende Stoffe sehr leicht in eine Verbindung verwandelt, die andere Löslichkeits-Eigenschaften besitzt und sich auch in der Stärke und im Sinn der Drehung vom Podophyllotoxin unterscheidet. Dieser Stoff war schon den früheren Untersuchern bekannt und erhielt den Namen Pikro-podophyllin. Wir haben ihn durch Kochen der alkoholischen Lösung des Podophyllotoxins mit einer geringen Menge wäßrigen Ammoniaks dargestellt. Unser Präparat enthielt im luft-trocknen Zustand zum Unterschied von dem Borsches nur Wasser und nicht, wie der genannte Autor angibt, Alkohol gebunden. Die Analyse des getrockneten Pikro-podophyllins gab in Übereinstimmung mit Borsche ebenfalls die Formel  $C_{22}H_{22}O_8$ , so daß demnach Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin isomer sind. Die Untersuchung der Funktionen der Sauerstoffatome des Pikro-podophyllins ergab gleichfalls drei Methoxylreste und eine Lactongruppe; nach Zerewitinoff und durch Acetylierung kann eine Hydroxylgruppe nachgewiesen werden, während Borsche auf Grund einer Zerewitinoff-Bestimmung das Vorhandensein von zwei Hydroxylresten annimmt.

Bei der Acetylierung der beiden Verbindungen zeigen sich Unterschiede, je nach den durchgeführten Versuchs-Bedingungen. Podophyllotoxin gibt mit Essigsäure-anhydrid Monoacetyl-podophyllotoxin, ebenso mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin; beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat entsteht aber Monoacetyl-pikropodophyllin. Pikro-podophyllin liefert beim Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid unter Wasser-Abspaltung eine Verbindung  $C_{22}H_{20}O_7$ , während mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin oder Natriumacetat Monoacetyl-pikropodophyllin gebildet wird. Diese Befunde zeigen, daß die Hydroxylreste in beiden Verbindungen nicht die gleichen sein können, und sind eine Stütze für die auch schon von anderen Autoren geäußerte Meinung, daß es sich beim Übergang von Podophyllotoxin in Pikro-podophyllin um eine Umlactonisierung handle. In Übereinstimmung mit Borsche konnten wir in beiden Verbindungen das Vorliegen leicht reduzierbarer Doppelbindungen nicht nachweisen.

Verschiedene Abbau-Reaktionen haben es uns ermöglicht, einen bisher nicht erreichten Einblick in die Konstitution der untersuchten Stoffe zu erlangen. Wird Podophyllotoxin oder Pikro-podophyllin mit  $KMnO_4$  in der Hitze behandelt, so läßt sich aus den Oxydationsprodukten in guter Ausbeute Trimethyläther-gallussäure isolieren. Damit ist also der die drei Methoxylgruppen tragende Komplex I erkannt.

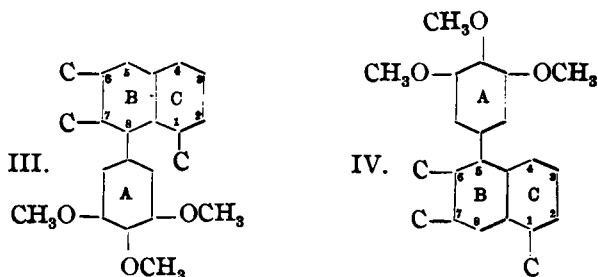


Unterwirft man Podophyllotoxin oder Pikro-podophyllin der Zinkstaub-Destillation, so erhält man, allerdings in ziemlich geringer Menge, 1.6-Dimethyl-naphthalin. Bei Berücksichtigung der nötigen Vorsicht, die diese energische Reaktion notwendig macht, wies dieses Resultat auf das Vorliegen zweier weiterer kondensierter Benzolringe in den untersuchten Verbindungen hin. Wir waren deshalb bemüht, diese Folgerung auch auf anderem Wege zu stützen. Wenn die Naphthalin-Gruppierung in der Molekel der Verbindungen vorhanden war, mußten sich bei oxydativen Abbau-Versuchen *o*-Phthalsäure-Derivate auffinden lassen. Es lieferten aber unter verschiedenen Bedingungen ausgeführte  $\text{KMnO}_4$ -Oxydationen des Podophyllotoxins und des Pikro-podophyllins nur Trimethyläther-gallussäure und Oxalsäure. Daher war es wahrscheinlich, daß die bei der Zinkstaub-Destillation als 1.6-Dimethyl-naphthalin gefaßten Benzolkkerne in den ursprünglichen Stoffen ihre Unbeständigkeit gegen Oxydationsmittel einer bestimmten Substitution, die sie leicht angreifbar macht, verdanken. Wir versuchten daher zunächst, den relativ oxydations-beständigen Trimethoxy-benzol-Rest durch Entmethylierung leichter angreifbar zu machen, in der Hoffnung, auf diese Weise die anderen Benzolkkerne, deren Gegenwart durch die Ergebnisse der Zinkstaub-Destillation nahegelegt war, in Form von Benzol-carbonsäuren zu fassen. Zu diesem Zwecke wurde Podophyllotoxin oder Pikro-podophyllin mit rauchender Salzsäure bei  $110^\circ$  im Rohr behandelt und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung mit  $\text{KMnO}_4$  oxydiert. Wir erhielten hierbei die Benzol-1.2.4.5-tetracarbonsäure (Pyro-mellitsäure), die in Form ihres charakteristischen Tetramethylesters identifiziert werden konnte. Da bei diesem Versuch die sekundäre Bildung eines Benzolkernes durch Ringschluß aus offenen Ketten oder durch Ring-Erweiterung oder -Verengung aus Ringen anderer Gliederzahl als ausgeschlossen gelten darf, so beweist der Oxydationsversuch das Vorliegen eines in den Stellungen 1, 2, 4, 5 mit Kohlenstoff substituierten Benzolkernes, der als Ring schon in den ursprünglichen Stoffen vorhanden sein muß. Da aber dieser Benzolkern aus den natürlichen Verbindungen durch direkte Oxydation nicht hervorgeht, muß seine Substitution, welche die leichte Oxydierbarkeit bedingt, bei der Behandlung mit Salzsäure geändert worden sein. Auf die Art dieser Änderung werden wir später zurückkommen.

Dieses Resultat ist mit dem Ergebnis der Zinkstaub-Destillation vereinbar. Wenn man das Auffinden des 1.6-Dimethyl-naphthalins mit der Isolierung der Pyro-mellitsäure kombinieren will, muß man nur annehmen, daß bei der Bildung des 1.6-Dimethyl-naphthalins ein an der Stelle 7 des Naphthalin-Komplexes befindliches C-Atom abgespalten wird. Diese Annahme ist durchaus berechtigt, da es sich bei diesem Kohlenstoffatom, wie weiter unten ausgeführt werden wird, um eine Carboxylgruppe handelt. Bei der Oxydation des Entmethylierungsproduktes andererseits bleibt diese Carboxylgruppe erhalten. Für den Komplex, der bei der Zinkstaub-Destillation das 1.6-Dimethyl-naphthalin und bei der  $\text{KMnO}_4$ -Oxydation des entmethylierten Naturproduktes Pyro-mellitsäure liefert, ist somit das Kohlenstoffskelett II sehr wahrscheinlich, in dem 13 Kohlenstoffatome vorhanden sind.

Zusammen mit der als primäres Spaltstück des Podophyllotoxins und des Pikro-podophyllins erkannten Trimethyläther-gallussäure,  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ , sind insgesamt 23 Kohlenstoffatome gefunden, während die Ausgangsstoffe nach

der Analyse nur 22 Kohlenstoffatome enthalten. Nach diesem Befund muß der Trimethoxy-benzol-Rest in direkter Bindung an einem der Kohlenstoffatome des Restes II haften. Aus der großen Zahl der isomeren Formeln, die sich so ergeben, erlauben die folgenden Versuche eine Auswahl: Erhitzt man Podophyllotoxin oder Pikro-podophyllin mit Palladiummohr auf  $230^{\circ}$ , so entsteht in ausgezeichneter Ausbeute ein Stoff vom Schmp.  $266^{\circ}$ , dem die Bruttoformel  $C_{22}H_{18}O_7$  zukommt. Er ist optisch inaktiv, enthält drei Methoxylreste und eine Lactongruppe, besitzt aber keine Hydroxylgruppe mehr. Zum gleichen Stoff gelangt man durch die analoge Reaktion mit der Verbindung  $C_{22}H_{20}O_7$ , die bei der Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf Pikro-podophyllin entsteht. Das Dehydrierungsprodukt, bei dessen Entstehen tiefer greifende Umlagerungen des in den Ausgangsstoffen vorhandenen Kohlenstoffgerüsts wegen der mäßigen Reaktions-Temperatur unwahrscheinlich sind, liefert bei der stufenweise durchgeführten Oxydation mit Salpetersäure und Kaliumpermanganat Benzol-pentacarbonsäure. Auch der Stoff  $C_{22}H_{20}O_7$ , der aus Pikro-podophyllin und Essigsäure-anhydrid entsteht, liefert bei der analogen Oxydation Benzol-pentacarbonsäure. Betrachten wir die früher abgeleitete Skelettformel II, so ergibt sich, daß die Benzol-pentacarbonsäure nur aus dem Kern B entstehen kann, der außerdem an der Stelle 5 oder 8 den Trimethoxy-benzol-Rest gebunden hat. Wir kommen somit für die untersuchten Naturstoffe zu folgenden Kohlenstoffgerüsten III oder IV, in denen sämtliche 22 Kohlenstoffatome enthalten sind.



Vergegenwärtigen wir uns den Oxydationsverlauf bei den verschiedenen, in dieser Arbeit erhaltenen Stoffen — Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin liefern nur Trimethyläther-gallussäure, das Entmethylierungsprodukt Pyromellitsäure, das Dehydrierungsprodukt und die Verbindung  $C_{22}H_{20}O_7$  aus Pikro-podophyllin Benzol-pentacarbonsäure —, so können wir weitere Folgerungen ziehen. Im Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin ist der Kern A gegenüber den Kernen B und C oxydations-beständiger. Der Kern B wird aber der beständigste, wenn wir bei der Bildung des Dehydrierungsproduktes  $H_2$  und  $H_2O$  oder beim Entstehen des Stoffes  $C_{22}H_{20}O_7$  nur  $H_2O$  aus der Molekel abspalten. Dieses Ergebnis führt uns zum Schluß, daß bei der Dehydrierung des Naturstoffes der Kern B 2 H Atome und 1 Mol.  $H_2O$  verliert, d. h.: der in dem ursprünglichen Stoff als partiell hydrierter und hydroxylierter Benzolring vorliegende Kern B wird bei der Dehydrierung in einen wahren, nur C-substituierten Benzolkern verwandelt, der nun gegen Oxydationsmittel beständig ist. Der analoge Verlauf der Oxydation bei der Verbindung  $C_{22}H_{20}O_7$ , die aus Pikro-podophyllin und Essigsäure-anhydrid entsteht, beweist einmal,

daß bei der Dehydrierung keine Umlagerung des C-Gerüsts eintritt, und zeigt ferner, daß schon die Abspaltung von Wasser aus dem Kern B diesen gegen Oxydationsmittel beständiger macht. Dies ist aber kein Beweis gegen das Vorliegen des tetrahydrierten Benzolkerns B in diesen Naturstoffen, da dieser Ring durch die Wasser-Abspaltung zu einem dihydrierten Kern umgewandelt wird, von dem erwartet werden kann, daß ihn Oxydationsmittel zu einem wahren Benzolkern dehydrieren. Da die Entmethylierungsprodukte des Podophyllotoxins und des Pikro-podophyllins bei der Oxydation Pyromellitsäure liefern, die gleichfalls nur dem Kern B entstammen kann, so muß bei der Entmethylierung eine ähnliche Aromatisierung des Kernes B wie bei der Dehydrierung eingetreten sein. Daneben muß aber bei der Behandlung mit Salzsäure der Rest A vom Kern B abgespalten worden sein, denn sonst müßte sich auch aus diesen Produkten Benzol-pentacarbonsäure erhalten lassen. Diese Folgerungen lassen sich noch durch weitere Befunde stützen.

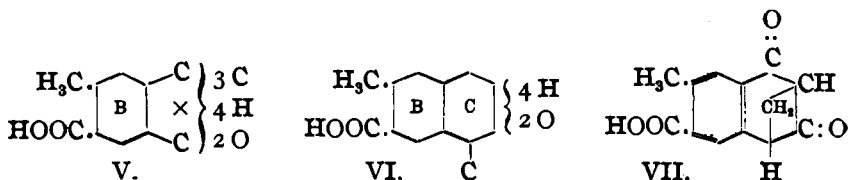
Borsche erhält bei der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure und Eisessig auf das Pikro-podophyllin eine Verbindung von der Formel  $C_{13}H_{10}O_4$ , die er Podophyllomeronsäure nennt. Seine Angabe, daß dieser Stoff nur aus Pikro-podophyllin und nicht aus Podophyllotoxin entstehe, ist nicht zutreffend. Man erhält auch aus Podophyllotoxin bei der gleichen Reaktion, wenn auch in geringerer Ausbeute, die Podophyllomeronsäure. Neben dieser Verbindung entsteht ein Stoff vom Schmp.  $284^\circ$ , den wir noch näher untersuchen.

Die Säure-Natur der Podophyllomeronsäure können wir bestätigen. Borsche nimmt auf Grund der Acetylierbarkeit dieser Verbindung das Vorliegen einer Hydroxylgruppe an. Auch wir haben Reaktion mit Essigsäureanhydrid und Pyridin beobachtet, nur ist uns die leichte Verseifbarkeit der erhaltenen Verbindung aufgefallen, und wir bezweifelten deshalb das Vorliegen einer freien OH-Gruppe in der Podophyllomeronsäure. Tatsächlich verlief die Zerewitinoff-Bestimmung am Ester der Podophyllomeronsäure eindeutig negativ. Daher handelt es sich bei der Acetylverbindung aller Wahrscheinlichkeit nach um ein Enol-Acetyl-Derivat.

In die Konstitution der Podophyllomeronsäure ist Borsche nicht weiter eingedrungen. Er beschreibt die Gewinnung einer Säure der Formel  $C_7H_5(COOH)_3$ , deren weiterer oxydativer Abbau aber nicht befriedigend verlaufe. Der Gehalt von 13 C-Atomen in der Podophyllomeronsäure machte es uns von allem Anfang an zur Gewißheit, daß in ihr der Komplex II enthalten sein müsse. Dies konnten wir durch unsere Versuche bestätigen: Energische Oxydation der Podophyllomeronsäure lieferte Pyromellitsäure, vorsichtiger ausgeführte Oxydation führte zu der von Borsche erhaltenen Säure  $C_7H_5(COOH)_3$ , die bei der weiteren Oxydation wieder Pyromellitsäure gab. Demgemäß ist sie als 5-Methyl-benzol-1.2.4-tricarbonsäure aufzufassen.

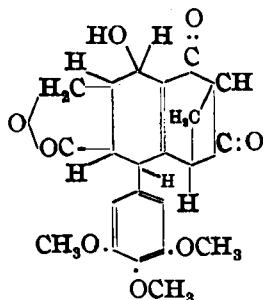
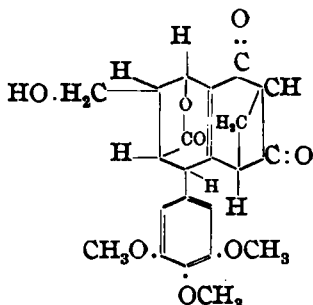
Durch dieses Ergebnis läßt sich die Formel der Podophyllomeronsäure in der folgenden Weise auflösen: Da bei der Zinkstaub-Destillation der Podophyllomeronsäure ebenfalls 1.6-Dimethyl-naphthalin auftritt, folgt, daß auch wahrscheinlich in dieser Verbindung ein Naphthalin-Derivat vorliegt, oder, wenn man Umlagerungen für möglich hält, daß wenigstens der Aufbau des dem Benzolkern angegliederten Komplexes X im Podophyllotoxin, im Pikro-podophyllin und in der Podophyllomeronsäure der gleiche ist, da man sonst nicht leicht verstehen könnte, daß aus allen drei Stoffen bei der gleichen

Umsetzung das gleiche Reaktionsprodukt erhalten wird. Unter der sehr wahrscheinlichen Annahme, daß keine Umlagerungen eintreten, können wir



die Formel der Podophyllomeronsäure entsprechend der Konstitution VI auflösen. Die restlichen 4 Wasserstoff- und 2 Sauerstoffatome — es sind die gleichen, die sich auch im Podophyllotoxin und im Pikro-podophyllin nicht charakterisieren ließen — können wir vorläufig nicht genau lokalisieren. Ein Sauerstoffatom dürfte wegen der Acetylierbarkeit als enolisierbare CO-Gruppe vorliegen, es ist uns aber bisher nicht gelungen, durch Carbonyl-Reagenzien die Gegenwart einer solchen Gruppe zu beweisen. Gegen Alkali ist die Podophyllomeronsäure sehr beständig, katalytische Hydrierung unter milden Bedingungen verändert den Stoff ebensowenig, hingegen scheinen Natrium-amalgam und Jodwasserstoffsäure die Verbindung anzugreifen, doch haben wir die entstandenen Produkte noch nicht rein erhalten. In der Formel VII geben wir eine Konstitution der Podophyllomeronsäure, in welcher der an B angegliederte Rest C spekulativ erhalten wurde und erst durch nähere Versuche auf Richtigkeit geprüft werden soll. Mit der Lösung dieser Frage wird das von uns untersuchte Struktur-Problem in den grundlegenden Punkten geklärt sein. Es ist sicher, daß bei der Bildung der Podophyllomeronsäure ebenso wie bei der Entmethylierung des Naturstoffes mit rauchender Salzsäure neben der Abspaltung des Trimethoxy-benzol-Restes auch Aromatisierung des Kernes B eintritt.

Nach unseren Ergebnissen lassen sich Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin in die Klasse der Phenyl-naphthaline einreihen, von denen bisher keine Vertreter in der Natur bekannt geworden sind. Wir nehmen auf Grund unserer Versuche die folgenden Formeln für die beiden Verbindungen an:



Diese Formeln bringen, soweit es sich um die Versorgung der einzelnen Reste handelt, die Ergebnisse der verschiedenen Abbau-Reaktionen zum

Ausdruck. Doch ist der Kern C des Naphthalin-Ringes in seinen Einzelheiten unbewiesen und nur als Annahme aufzufassen. In den mitgeteilten Formeln ist die Hydroxylgruppe des Pikro-podophyllins sekundär, dagegen die des Podophyllotoxins primär angenommen. Diese Formulierung wird durch das Verhalten der beiden Stoffe gegenüber Essigsäure-anhydrid wahrscheinlich: Pikro-podophyllin spaltet Wasser ab, während Podophyllotoxin acetyliert wird. Die Frage, ob der Trimethoxy-benzol-Rest bei 5 oder 8 angegliedert ist, kann vorläufig nicht sicher beantwortet werden, ebenso muß auch die Lage der Hydroxylgruppe bei 5 und die Stellung der Doppelbindung näher geprüft werden. Die Formeln zeigen, daß bei der alkalischen Aufspaltung identische Säuren entstehen, was auch der Versuch überzeugend beweist. Wir hoffen, die noch strittigen Fragen in der nächsten Zeit zu klären.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung des Podophyllotoxins.

Als Ausgangsmaterial wurde Podophyllum indicum von Merck verwendet. Wir haben, nachdem wir zuerst die Angaben von Dunstan und Henry eingehalten haben, später eine andere Isolierungsmethode angewandt, die eine raschere Darstellung größerer Mengen an Podophyllotoxin ermöglicht. Dazu wurde das Podophyllin mit Chloroform 24 Stdn. im Soxhlet-Apparat extrahiert und der nach dem Abtreiben dieses Lösungsmittels im Vakuum verbleibende Rückstand in Alkohol gelöst (100 ccm für den Rückstand aus 250 g Podophyllin). Wenn man diese alkoholische Lösung in der Kälte mit dem gleichen Volum kalten Benzols versetzt, so bildet sich ein reichlicher Niederschlag von Krystallen, die nach 12-stdg. Stehen im Eisschrank abfiltriert und mit kaltem Benzol gewaschen werden. Man erhält so ein fast farbloses Präparat, das durch Umlösen aus verd. Alkohol leicht völlig zu reinigen ist. Das Umkrystallisieren wird hier so durchgeführt, daß man die Substanz in möglichst wenig Äthylalkohol am Rückflußkühler in der Hitze löst und dann ohne Abkühlen Wasser bis zur starken Trübung zusetzt. Verfährt man anders, so erhält man eine andere Modifikation (vergl. S. 1543). Das so erhaltene Podophyllotoxin schmilzt luft- oder exsiccator-trocken, den Angaben Dunstan und Henrys entsprechend, bei 117° unter Aufschäumen. Die Ausbeute betrug 35–40 g an analysenreinem Produkt aus 145 g Podophyllin.

Da die Analysen, wie später ausgeführt wird, gewissen Schwankungen unterworfen sind und auch der Schmelzpunkt, da er nicht ganz scharf ist, kein ganz sicheres Kriterium für die Einheitlichkeit der Substanz abgibt, haben wir uns bei den zur Analyse verwendeten Präparaten von ihrer Einheitlichkeit auch noch durch Bestimmung der Konstanz des Drehungsvermögens überzeugt.

0.1133 g Subst. (12 mm, Zimmer-Temp.,  $\text{CaCl}_2$  getr.) in 10 ccm absol. Alkohol, 1-dm-Rohr:  $\alpha_D = -1.07^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{17} = -94.44^\circ$ .

Die an der Luft oder im Exsiccator unter vermindertem Druck bei Zimmer-Temperatur getrockneten Präparate des bei 117° schmelzenden Podophyllotoxins enthalten Benzol, Wasser und geringe, anscheinend wechselnde Mengen Alkohol gebunden.

Das Benzol wurde durch seinen Siedepunkt und durch die Überführung in Dinitrobenzol, das Wasser durch den Siedepunkt und der Alkohol so nachgewiesen, daß die

beim Trocknen entweichenden Stoffe unter den Bedingungen der Zeisel-Bestimmung in siedende HJ eingeleitet wurden. So ergab sich ein Gehalt von 0.54—1% Äthylalkohol. Der wechselnde, nicht in stöchiometrischem Verhältnis stehende Alkohol-Gehalt macht die bei gewöhnlicher Temperatur getrocknete Substanz für analytische Zwecke nicht recht geeignet. Die Analysen ergaben im Mittel 63.20% C, 5.80% H und 20.3% OCH<sub>3</sub>. Die Methoxylwerte schwankten stärker, was im Einklang mit dem Befund über den wechselnden Äthanol-Gehalt steht. Diese Analysen lassen sich am besten mit der Formel  $2C_{22}H_{22}O_8$ ,  $C_8H_8$ ,  $2H_2O$  in Einklang bringen, die 63.67% C, 5.78% H, 19.73% OCH<sub>3</sub> und beim Trocknen einen Gewichtsverlust von 11.46% verlangt. Diese Gewichts-Abnahme wird rasch beim Trocknen der Substanz unter 0.01 mm und 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> erreicht. Im Mittel vieler Versuche wurde eine Gewichts-Abnahme von 11.6% gefunden, die auch bei höherer Temperatur (130°) nicht mehr anstieg.

3.550 mg Sbst. (wie beschrieben getr.): 8.330 mg CO<sub>2</sub>, 1.670 mg H<sub>2</sub>O. — 3.189 mg Sbst. (wie beschrieben getr.): 5.415 mg AgJ.

$C_{32}H_{22}O_8$ . Ber. C 63.74, H 5.36, CH<sub>3</sub>O 22.46. Gef. C 64.01, H 5.26, CH<sub>3</sub>O 22.43.

0.0704 g Sbst. in 10 ccm Alkohol:  $\alpha_D = -0.76^\circ$  im 1-dm-Rohr;  $[\alpha]_D^{25} = -108.05^\circ$ .

Die getrocknete Substanz, die bei 157—158° schmilzt und mit den unten beschriebenen Modifikationen des Podophyllotoxins vom Schmp. 158° keine Depression ergibt, läßt sich wieder in das ursprüngliche Podophyllotoxin vom Schmp. 117° zurückverwandeln, wenn man sie in wenig Alkohol löst und etwas Benzol und Wasser zufügt. Es kann also durch die Trocknung keine chemische Veränderung eingetreten sein, und man kann die Analysenwerte der getrockneten Substanz ohne Bedenken zur Aufstellung einer Bruttoformel verwenden. Eine andere Modifikation des Podophyllotoxins wird erhalten, wenn man die bei höherer Temperatur zur Gewichtskonstanz gebrachten Präparate des Podophyllotoxins in möglichst wenig Alkohol löst und noch in der Hitze bis zur schwachen Trübung Wasser zufügt. Bei langsamem Abkühlen krystallisiert die Substanz in schönen, farblosen Nadeln aus, die luft-trocken oder auch nach Entfernung des gebundenen Lösungsmittels (Wasser) bei 158° ohne Aufschäumen schmelzen. Zum gleichen Stoff kommt man, wenn das bei 117° schmelzende Podophyllotoxin nach der Trocknung bei höherer Temperatur in Chloroform gelöst und in der Wärme mit Petroläther bis zur schwachen Trübung versetzt wird. Auch ohne vorherige Trocknung gelingt es, aus der bei 117° schmelzenden Modifikation das bei 158° sich verflüssigende Podophyllotoxin zu erhalten. Dazu löst man jenen Stoff in möglichst wenig siedend. 30-proz. Alkohol unter ständigem Absaugen des bei dieser Operation flüchtigen Benzols. Beim Abkühlen krystallisiert das Podophyllotoxin vom Schmp. 158° aus. Die Identität aller auf verschiedenen Wegen hergestellten Präparate vom Schmp. 158° wurde durch Misch-Schmp. kontrolliert. Auch diese Modifikation läßt sich in das Podophyllotoxin vom Schmp. 117° zurückverwandeln. Dazu wird in möglichst wenig Alkohol gelöst und mit Benzol und Wasser versetzt. Bei 2 Versuchen wurde eine dritte Modifikation des Podophyllotoxins erhalten, ohne daß wir dafür Ursachen angeben können. Sie schmilzt bei 106—107° unter Aufschäumen und wurde bis jetzt nicht näher untersucht. Allem Anschein nach ist diese Substanz identisch mit einer von Borsche erhaltenen Modifikation des Podophyllotoxins, die nach seinen Ergebnissen Wasser und Alkohol gebunden enthält.

Die Modifikation vom Schmp. 158°, die aus wäßrigem Alkohol erhalten wurde, enthält nur Wasser gebunden.



4.407 mg Sbst. (luft-trocken): 10.050 mg  $\text{CO}_2$ , 2.210 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1029 g Sbst.: 0.2356 g  $\text{CO}_2$ , 0.0501 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.335 mg Sbst.: 5.474 mg AgJ. — 1.5582, 0.1157 g Sbst. (bei 110°, 12 mm,  $\text{P}_2\text{O}_5$  getr.): Gew.-Verl. 0.0329, 0.0026 g.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Ber. C 62.38, H 5.48,  $\text{OCH}_3$  21.98, Gew.-Verl. für 1  $\text{H}_2\text{O}$  2.13.  
Gef. „ 62.20, 62.46, „ 5.61, 5.44, „ 21.68, „ „ „ 2.11, 2.25.

0.1049 g Sbst. (110°, 0.05 mm,  $\text{P}_2\text{O}_5$  getr.): 0.2468 g  $\text{CO}_2$ , 0.0527 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1131 g Sbst.: 0.2638 g  $\text{CO}_2$ , 0.0551 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.523 mg Sbst.: 5.809 mg AgJ. — 3.970 mg Sbst.: 6.557 mg AgJ. — 5.340 mg Sbst.: 8.959 mg AgJ. — 0.6605 g Sbst.: 3.24 ccm  $n/\text{s}$ -NaOH. — 0.8720 g Sbst.: 4.31 ccm  $n/\text{s}$ -NaOH.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$ .

Ber. C 63.74, H 5.36,  $\text{OCH}_3$  22.46, Aquiv.-Gew. 414.  
Gef. „ 64.15, 63.62, „ 5.61, 5.45, „ 21.78, 21.82, 22.17, „ 407, 404.

0.1179 g Sbst. exsiccator-trocken in 10 ccm absol. Alkohol, 1-dm-Rohr:  $\alpha_D = -1.29^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{16} = -109.4^\circ$ .

Das aus Chloroform-Petroläther umgelöste Produkt enthält in luft-trocknem Zustand kein Chloroform gebunden. Es wurde nur die bei 110° und 0.05 mm getrocknete Substanz analysiert.

4.215 mg Sbst. (wie beschrieben getr.): 7.120 mg AgJ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$ . Ber.  $\text{OCH}_3$  22.46. Gef.  $\text{OCH}_3$  22.31.

0.2204 g Sbst. aus Alkohol-Wasser bei 110°, 0.01 mm,  $\text{P}_2\text{O}_5$  getr.: 13.4 ccm  $\text{CH}_4$  (0°, 760 mm). — 0.1772 g Sbst.: 9.66 ccm  $\text{CH}_4$  (0°, 760 mm).

0.2314 g Sbst. aus Chloroform-Petroläther bei 110°, 0.01 mm,  $\text{P}_2\text{O}_5$  getr. in Pyridin: 15.2 ccm  $\text{CH}_4$  (0°, 760 mm). — 0.2279 g Sbst.: 12.38 ccm  $\text{CH}_4$  (0°, 760 mm).

Gef. aktive H-Atome 1.12, 1.01, 1.21, 1.01.

Die Zerewitinoff-Bestimmung ergab auch in der Hitze keinen höheren Wert.

### Acetylierung des Podophyllotoxins.

1 g Podophyllotoxin vom Schmp. 117° wurde mit 10 ccm Essigsäure-anhydrid 20 Min. gekocht und nach dem Verdünnen mit Eisessig langsam mit Wasser versetzt. Das Rohprodukt (0.99 g) schmolz bei 200°. Aus Methylalkohol oder Essigester umgelöst, schmelzen die farblosen Krystalle bei 204° (Sintern ab 198°); Borsche: Schmp. 179—181°. 1 g Podophyllotoxin (Schmp. 117°) wurde mit 15 ccm Essigsäure-anhydrid und 10 ccm Pyridin 1 Tag bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Ausbeute 1.13 g, aus Essigester umgelöst: Schmp. 204° (Sintern ab 200°), Misch-Schmp. mit dem obigen Acetyl-Derivat ergab keine Depression.

3.775 mg Sbst.: 8.695 mg  $\text{CO}_2$ , 1.955 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.601 mg Sbst.: 5.482 mg AgJ. — 0.2283 mg Sbst. verbrauchten nach Freudenberg 2.86 ccm  $n/\text{s}$ -NaOH.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_9$ . Ber. C 63.13, H 5.30,  $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$  9.46,  $\text{OCH}_3$  20.39.

Gef. „ 62.82, „ 5.80, „ 10.79, „ 20.11.

Bei der Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat entsteht das später zu besprechende Acetyl-Derivat, das aus Pikro-podophyllin mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat oder mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin gebildet wird. Zu den gleichen Acetyl-Derivaten kommt man, wenn die bei höherer Temperatur getrocknete Modifikation vom Schmp. 117° oder das Podophyllotoxin vom Schmp. 158° der Acetylierung unterworfen wird.

## Darstellung des Pikro-podophyllins.

Die Gewinnung dieses Stoffes gelingt aus beiden Modifikationen des Podophyllotoxins in gleicher Weise. Dazu werden die Stoffe in der Hitze in Alkohol gelöst und mit einer geringen Menge konz. wäßrigen Ammoniaks versetzt. Es beginnt bald in der Hitze die Abscheidung der Krystalle; nach 1-stdg. Erwärmen wird erkalten gelassen. Die Ausbeute betrug 95% an reinem Pikro-podophyllin. Zur Darstellung der Analysen-Präparate sind wir immer von ganz reinem Podophyllotoxin ausgegangen. Wir erhielten dann meist ein Pikro-podophyllin vom scharfen Schmp. 228°. Unreinere, aber manchmal auch reine Präparate des Podophyllotoxins lieferten tiefer, ab 214° schmelzendes Pikro-podophyllin. Auch das Umlösen aus reinem Alkohol erniedrigte den Schmp. der bei 228° schmelzenden Pikro-podophyllin-Präparate. Ähnliche Beobachtungen hat auch Borsche gemacht. Präparate von tiefem Schmp. haben wir durch Umlösen aus Alkohol, der Natriumacetat gelöst enthält, in solche vom Schmp. 228° überführen können.

0.1077 g Sbst. (luft-trocken): 0.2413 g CO<sub>2</sub>, 0.0527 g H<sub>2</sub>O. — 3.404 mg Sbst.: 7.635 mg CO<sub>2</sub>, 1.800 mg H<sub>2</sub>O. — 2.890 mg Sbst.: 4.666 mg AgJ. — 2.789 mg Sbst.: 4.525 mg AgJ. — 0.6795 g Sbst.: 3.13 ccm n/4-NaOH. — 0.3703 g Sbst. bei 18°, 12 mm, CaCl<sub>2</sub> getrocknet, verloren 0.0149 g. — 0.2833 g Sbst. bei 110° 0.0120 g.

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>, H<sub>2</sub>O. Ber. C 61.08, H 5.60, OCH<sub>3</sub> 21.54, Äquiv.-Gew. 432, Gew.-Verl. 4.17. Gef. C 61.10, 61.17, H 5.47, 5.92, OCH<sub>3</sub> 21.33, 21.44, Äquiv.-Gew. 434.2, Gew.-Verl. 4.02, 4.24.

Die Zerewitinoff-Bestimmung ergibt bei der luft-trocknen Substanz 3 aktive H-Atome.

0.1805 g Sbst. in Pyridin: 30.09 ccm CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm) = 3.15 akt. H. — 0.1664 g Sbst. in Pyridin: 28.22 ccm CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm) = 3.27 akt. H.

0.0746 g Sbst. in 10 ccm absol. CHCl<sub>3</sub>, 1-dm-Rohr: α<sub>D</sub> = +0.07°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.38°.

0.1044 g Sbst. in 10 ccm absol. Aceton, 1-dm-Rohr: α<sub>D</sub> = +0.10°; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.58°.

Die bei Temperaturen bis 110° getrockneten Präparate nehmen beim Stehen an der Luft die gleiche Menge an Gewicht wieder zu. Nur der Schmp. erreicht nicht mehr die ursprüngliche Höhe, insbesondere wenn es sich um die hochschmelzenden Präparate handelt. Bei höheren Temperaturen haben wir beim Trocknen häufig größere Gewichtsabnahmen — bis über 6% — beobachtet. Diese Erscheinung wurde noch nicht näher untersucht.

0.1238 g Sbst. (110°, 12 mm, CaCl<sub>2</sub> getr.): 0.2887 g CO<sub>2</sub>, 0.0572 g H<sub>2</sub>O. — 3.724 mg Sbst.: 8.663 mg CO<sub>2</sub>, 1.815 mg H<sub>2</sub>O. — 3.048 mg Sbst.: 5.190 mg AgJ. — 3.418 mg Sbst.: 5.834 mg AgJ.

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 63.74, H 5.36, CH<sub>3</sub>O 22.46.

Gef. „ 63.60, 63.46, „ 5.17, 5.45, „ 22.50, 22.55.

Zerewitinoff-Bestimmung: 0.1772 g Sbst. (110°, 12 mm, CaCl<sub>2</sub> getr.) in Pyridin: 11.5 ccm CH<sub>4</sub>. — 0.2046 g Sbst.: 8.94 ccm CH<sub>4</sub>. — Gef. 1.20, 0.81 akt. H.

## Einwirkung verschiedener Acetylierungs-Reagenzien auf Pikro-podophyllin.

2 g Pikro-podophyllin wurden mit 15 ccm Essigsäure-anhydrid 7 Stdn. gekocht. Das Anhydrid wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand 2-mal aus Essigester umgelöst. Schmp. 216°. Mit dem durch Essigsäure-

anhydrid und Natriumacetat oder Pyridin erhaltenen Produkt gemischt, tritt Schmelzpunkts-Depression ein.

3.504 mg Subst. ( $110^{\circ}$ , 0.01 mm,  $P_2O_5$  getr.): 8.530 mg  $CO_2$ , 1.635 mg  $H_2O$ . — 3.202 mg Subst.: 5.720 mg AgJ.

$C_{22}H_{20}O_7$ . Ber. C 66.64, H 5.09,  $CH_3O$  23.48. Gef. C 66.39, H 5.22,  $CH_3O$  23.60.

Diäcetyl-Bestimmung und die Bestimmung von aktivem Wasserstoff verliefen negativ. 0.0571 g Subst. in 10 ccm absol. Aceton im 1-dm-Rohr:  $\alpha_D = +0.43^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +75.31^{\circ}$ .

Wir haben nach den Angaben Borsches sein „Apo-pikropodophyllin“ hergestellt. Es schmilzt, seinen Angaben entsprechend, bei  $214$  bis  $216^{\circ}$  und gibt mit dem eben von uns beschriebenen Stoff  $C_{22}H_{20}O_7$  keine Schmelzpunkts-Depression. Auch Borsches Apo-pikropodophyllin ist optisch aktiv, während er es für inaktiv hält.

0.0581 g Subst. in 10 ccm Aceton im 1-dm-Rohr:  $\alpha_D = +0.44^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +75.72^{\circ}$ .

1 g trocknes Pikro-podophyllin wurde mit 15 ccm Essigsäure-anhydrid und 10 ccm Pyridin 1 Tag bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (1.14 g) aus Essigsäure-anhydrid umgelöst. Schmp.  $214^{\circ}$ . Zu dem gleichen Produkt kommt man bei der Einwirkung von Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat auf Pikro-podophyllin und Podophyllotoxin. Alle diese Präparate zeigen untereinander gemischt keine Depression.

0.2477 g Subst. verbraucht nach Freudenberg 3.26 ccm  $n/8$ -NaOH.

$C_{24}H_{24}O_6$ . Ber. CO. $CH_3$  9.46. Gef. CO. $CH_3$  11.34.

Bei der Behandlung von Podophyllotoxin oder von Pikro-podophyllin mit Alkali entstehen in Übereinstimmung mit Borsche identische Salze. Wir haben diese oder die freien Säuren nicht in Substanz isoliert, sondern nur das Drehungsvermögen äquivalenter Mengen untersucht.

0.2098 g Pikro-podophyllin (bei Zimmer-Temp., 12 mm,  $CaCl_2$  getr.) in 25 ccm eines Gemisches von Alkohol und 5-proz. wäßriger NaOH (1:4) im 1-dm-Rohr:  $\alpha_D = -1.04^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -123.9^{\circ}$ .

0.2071 g Podophyllotoxin, Schmp.  $157^{\circ}$  (bei  $110^{\circ}$ , 0.01 mm,  $P_2O_5$  getr.), sonstige Bedingungen wie oben:  $\alpha_D = -1.03^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -124.4^{\circ}$ .

Aus der alkalischen Lösung der Lactone entsteht durch  $CO_2$  keine Fällung.

### Abbau des Podophyllotoxins und Pikro-podophyllins zur Trimethyläther-gallussäure.

1 g Podophyllotoxin oder Pikro-podophyllin wurde in überschüssigem 10-proz. Alkali gelöst, mit soviel Säure versetzt, daß gerade alles noch in Lösung blieb, und dann bei Wasserbad-Temperatur unter ständigem Rühren 1-proz.  $KMnO_4$ -Lösung zugesetzt, bis die Rosafärbung  $\frac{1}{4}$  Stde. bestehen blieb. Der abgeschiedene Braunstein wurde mit  $SO_2$  in Lösung gebracht und nach dem Ansäuern mit Äther extrahiert. Dieser Äther-Extrakt enthielt ziemlich viel Oxalsäure, die durch Fällung mit  $CaCl_2$  entfernt wurde. Das Filtrat vom Calciumoxalat wurde neuerlich mit Äther extrahiert, der Rückstand des Extraktes nach dem Lösen in Methylalkohol mit Diazo-methan verestert und nach dem Abdampfen der Lösungsmittel der entstandene Ester bei 0.01 mm destilliert. Die Hauptmenge ging bei  $100-115^{\circ}$  Badtemperatur über. Das krystallinisch erstarrte Destillat zeigte nach dem Umlösen aus Methylalkohol einen Schmp.  $76.5^{\circ}$ . Mit Trimethyläther-gallussäure-methylester (Schmp.  $77-82^{\circ}$ ) gemischt, lag der Schmp. bei  $80^{\circ}$ . Der

Ester wurde mit 2-n. NaOH in methylalkohol. Lösung verseift. Nach dem Umlösen aus Alkohol schmolz die Säure bei 165°. Mit Trimethyläther-gallussäure gemischt, trat keine Depression des Schmp. ein.

2.312 mg Subst.: 7.942 mg AgJ. —  $C_{10}H_{12}O_6$ . Ber.  $CH_3O$  43.85. Gef.  $CH_3O$  45.38.

#### Abbau des Podophyllotoxins und Pikro-podophyllins zur Pyromellitsäure.

2 g Podophyllotoxin oder Pikro-podophyllin wurden in der Bombe mit 15 ccm rauchender HCl 12—24 Std. auf 100—110° erhitzt. Das Rohprodukt, ein braunschwarzer Körper, wurde nach dem Verdampfen der Hauptmenge der Salzsäure in 10-proz. NaOH gelöst und bei Wasserbad-Temperatur mit 3-proz.  $KMnO_4$ -Lösung bis zum tagelangen Bestehenbleiben der Färbung behandelt. Dazu wurden 340 ccm  $KMnO_4$ -Lösung verbraucht. Die Aufarbeitung erfolgte in der schon früher beschriebenen Weise. Der schließlich erhaltene Äther-Rückstand wurde mit Diazo-methan verestert und nach dem Vertreiben der Lösungsmittel unter 0.02 mm destilliert. Die bei 160 bis 180° überggehende Fraktion lieferte nach dem Umlösen aus Äther Krystalle, die bei 142° schmolzen und mit Pyromellitsäure-tetramethylester keine Depression ergaben.

1.853 mg Subst.: 5.732 mg AgJ. —  $C_{14}H_{14}O_8$ . Ber.  $CH_3O$  40.01. Gef.  $CH_3O$  40.87.

#### Oxydativer Abbau der Podophyllomeronsäure.

Die Podophyllomeronsäure wurde aus Pikro-podophyllin in den Hauptpunkten den Angaben Borsches entsprechend dargestellt. 10 g Pikro-podophyllin wurden mit 100 ccm Eisessig und 40 ccm HJ ( $d = 1.7$ ) 20 Min. gekocht. Nach 12-stdg. Stehen im Eisschrank wurden die ausgefallenen Krystalle abfiltriert (Krystalliat I: 1.6 g). Deren Mutterlauge wurde im Vakuum auf ein kleineres Volum abgedampft, mit 1 l Wasser versetzt und der Niederschlag (Krystalliat II) abfiltriert. Beide Krystalliate wurden getrennt mit überschüssigem Diazo-methan versetzt und der entstandene Ester unter 0.01 mm bei 130—140° Bad-Temp. destilliert. Ausbeute nach dem Umlösen aus Methylalkohol 1.3 g. Schmp. 130.5°. Krystalliat II lieferte, in der gleichen Weise behandelt, 0.7 g des obigen Esters.

Die Reinigung der Podophyllomeronsäure über den Ester hat sich als notwendig erwiesen, weil bei mehreren Versuchen neben der Säure in wechselnder und geringer Menge (maximal 2%) eine Verbindung erhalten wurde, die unter 0.01 mm bei 190—220° Bad-Temp. sublimiert. Sie schmilzt bei 284° und läßt sich durch Krystallisation von der Podophyllomeronsäure nicht leicht trennen, leicht durch Destillation des Esters.

3.898 mg Ester: 9.820 mg  $CO_2$ , 1.765 mg  $H_2O$ . — 4.068 mg Subst.: 3.886 mg AgJ.  $C_{14}H_{12}O_4$ . Ber. C 68.82, H 4.96,  $CH_3O$  12.70. Gef. C 68.71, H 5.07,  $CH_3O$  12.62.

Die Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Zerewitinoff verlief negativ. Weder die Säure, noch der Ester ist optisch aktiv.

Bei der Behandlung von Podophyllotoxin mit HJ und Eisessig unter den beim Pikro-podophyllin eingehaltenen Bedingungen fiel aus der Eisessig-Lösung beim Erkalten nichts aus. Der nach dem Verdünnen mit Wasser erhaltene Niederschlag lieferte aber, mit Diazo-methan behandelt, 10% (ber. auf Podophyllotoxin) des Esters der Podophyllomeronsäure und ca. 2% der bei 284° schmelzenden Verbindung. Die Verseifung des Esters mit Alkali lieferte die Podophyllomeronsäure, Schmp. 240°, zurück.

Zur Oxydation wurden 0.3 g Podophyllomeronsäure in 3 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und bei 100° mit 3-proz.  $\text{KMnO}_4$ -Lösung versetzt. Im Laufe kurzer Zeit wurden 44 ccm zugefügt und 1 Stde. am Wasserbade belassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das erhaltene Oxydationsprodukt mit Diazo-methan verestert. Da der Ester der entstandenen Säure ein Öl darstellt, wurde er durch wiederholtes Abdampfen mit konz. und später mit verd.  $\text{HNO}_3$  verseift und die Säure aus konz.  $\text{HNO}_3$  umgelöst. Die erhaltenen Krystalle schmolzen bei 223° unter Aufschäumen. Ausbeute an der Säure bestenfalls 0.15 g aus 0.3 g Podophyllomeronsäure.

3.882 mg Sbst.: 7.630 mg  $\text{CO}_2$ , 1.23 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.827 mg Sbst.: 7.465 mg  $\text{CO}_2$ , 1.365 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 2.392 mg Sbst.: 3.23 ccm  $n_{100}^{\text{NaOH}}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_6$ . Ber. C 53.56, H 3.60, Äquiv.-Gew. 74.6.  
Gef. „ 53.60, 53.20, „ 3.55, 3.99, „ 74.

Zur weiteren Oxydation wurden 0.05 g der Säure  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_6$  in Alkali gelöst und mit 4.2 ccm 3-proz.  $\text{KMnO}_4$ -Lösung 2 Tage am Wasserbade oxydiert. Der in der üblichen Weise erhaltene Ester zeigte, aus Äther umgelöst, den Schmp. 143° und ergab, mit Pyro-mellitsäure-ester gemischt, keine Depression. Ebenso entstanden bei der Oxydation von 0.2 g Podophyllomeronsäure mit 47 ccm 3-proz.  $\text{KMnO}_4$  (3 Tage) 0.16 g Pyro-mellitsäure-ester.

#### Dehydrierung mit Palladium.

1 g Pikro-podophyllin wurde mit 0.1 g Pd gut gemischt und im Metallbade bei 0.01 mm Druck auf 230—240° erhitzt. Die Reaktion setzt bei 230° unter Aufschäumen ein, wobei sich an den kälteren Stellen des Kolbens ein krystallinisches Sublimat niederschlägt. Nach dem Aufhören der Gasentwicklung wird das Reaktionsprodukt zur Entfernung des Palladiums zunächst bei 0.01 mm und 220° Bad-Temp. sublimiert und dann aus Alkohol umgelöst. Weiße Nadeln, Schmp. 266°, ab 264° Sintern. Ausbeute 50% an reinstem Präparat.

3.668 mg Sbst. (bei 110° und 0.01 mm getr.): 8.965 mg  $\text{CO}_2$ , 1.510 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.581 mg Sbst.: 8.80 mg  $\text{CO}_2$ , 1.45 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.135 mg Sbst.: 5.637 mg AgJ.  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_7$ . Ber. C 66.98, H 4.62,  $\text{CH}_3\text{O}$  23.6. Gef. C 66.67, 67.04, H 4.61, 4.53,  $\text{CH}_3\text{O}$  23.70.

Versuche, noch eine Hydroxylgruppe durch Acetylierung oder nach Zerewitinoff nachzuweisen, sind negativ verlaufen. Das Produkt ist optisch inaktiv.

Die Dehydrierung des Podophyllotoxins ergab, wenn auch mit schlechteren Ausbeuten, ebenfalls das oben beschriebene Dehydrierungsprodukt. Dieser Stoff entsteht auch in ausgezeichneter Ausbeute bei der Behandlung des Stoffes  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$  („Apo-pikropodophyllin“) mit Palladium unter den schon beschriebenen Bedingungen.

#### Oxydation der Stoffe $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_7$ und $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$ <sup>5)</sup>.

Bei beiden wurde gleich verfahren. Je 0.3 g wurden mit 5 ccm  $\text{HNO}_3$  ( $d = 1.4$ ) bei Zimmer-Temperatur versetzt. Unter starker Braunfärbung tritt rasch Lösung ein. Nach 12-stdg. Stehen wurden weitere 5 ccm rauchender  $\text{HNO}_3$  zugefügt. Nach 6 Stdn. wurde die Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand zum Schluß über NaOH im Vakuum von den letzten

<sup>5)</sup> Versuche mit E. Nadler.

Resten  $\text{HNO}_3$  befreit. Der glasige, von einzelnen Krystallen durchsetzte Rückstand wurde nach dem Lösen in 30 ccm  $\text{H}_2\text{O}$  und nach Zufügen von 6 ccm 10-proz.  $\text{NaOH}$  bei Wasserbad-Temperatur mit insgesamt 18 ccm 3-proz.  $\text{KMnO}_4$ -Lösung versetzt; diese Menge war auch noch nach 4-tägiger Oxydation nicht völlig verbraucht. Nach der gewöhnlichen Aufarbeitung wurde mit Diazo-methan verestert und die bei 0.1 mm und 205° Bad-Temperatur übergehende Ester-Fraktion aus Äther umgelöst. Schmp. 150.5° nach vorherigem Sintern. Mit synthetischem Benzol-pentacarbonsäure-ester (aus Pentamethyl-benzol) gemischt, trat keine Depression des Schmp. ein.

5.118 mg Subst.: 16.160 mg  $\text{AgJ}$ . —  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_{10}$ . Ber.  $\text{CH}_3\text{O}$  42.12. Gef.  $\text{CH}_3\text{O}$  41.72.

### Zinkstaub-Destillation.

Portionen von je 2 g Podophyllotoxin oder Pikro-podophyllin wurden, mit der 50–70-fachen Menge Zinkstaub gemischt, im Wasserstoffstrom auf dunkle Rotglut erhitzt. Die flüchtigen Stoffe wurden in eisgekühltem Äther aufgefangen und auch der Zn-Staub nach der Reaktion mit Äther extrahiert. Der Rückstand dieser Lösungen wurde bei 12 mm destilliert. Die von 120–125° übergehende Fraktion, die das 1.6-Dimethyl-naphthalin enthält, erwies sich noch verunreinigt durch Substanzen, die Methoxyl enthalten. Zu deren Entfernung wurde die erwähnte Fraktion mit rauchender  $\text{HCl}$  in der Bombe 12 Stdn. auf 100–110° erhitzt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die Lösung mit  $\text{NaOH}$  durchgeschüttelt. Die restierende Äther-Lösung lieferte nach dem Abdampfen ein bei 110–120° Bad-Temperatur übergehendes, farbloses Öl von charakteristischem Geruch. Es wurde mit der berechneten Menge Pikrinsäure in alkoholischer Lösung versetzt; das Pikrat schmolz nach eventueller Reinigung bei 113.5° und ergab, mit dem Pikrat des 1.6-Dimethyl-naphthalins (Schmp. 113.5°) gemischt, keine Depression des Schmp. Die Ausbeute ist sehr gering, aber aus Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin annähernd gleich. Aus 22 g Pikro-podophyllin wurden 0.3 g Dimethyl-naphthalin erhalten. Auch das Trinitro-*m*-kresolat des bei der Zinkstaub-Destillation erhaltenen Dimethyl-naphthalins wurde dargestellt. Es schmolz bei 95.5° und gab, mit dem Trinitro-kresolat des 1.6-Dimethyl-naphthalins (Schmp. 97°) gemischt, keine Depression.

Zur Zinkstaub-Destillation der Podophyllomeronsäure wurden 0.5 g Substanz, mit der 20-fachen Menge Zinkstaub gemischt, im Wasserstoffstrom auf dunkle Rotglut erhitzt. Die Aufarbeitung war die gleiche, wie sie oben beschrieben wurde, nur entfiel die Entmethylierung der Fraktion, die das Dimethyl-naphthalin enthält. Aus obiger Menge wurden 0.019 g eines schon ziemlich reinen Produktes erhalten, das wie oben in das Pikrat übergeführt und durch Schmp. und Misch-Schmp. als 1.6-Dimethyl-naphthalin identifiziert wurde.

3.262 mg Pikrat: 6.655 mg  $\text{CO}_2$ , 1.270 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.657 mg Pikrat: 7.440 mg  $\text{CO}_2$ , 1.395 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ . Ber. C 56.08, H 3.93. Gef. C 55.64, 55.49, H 4.36, 4.27.