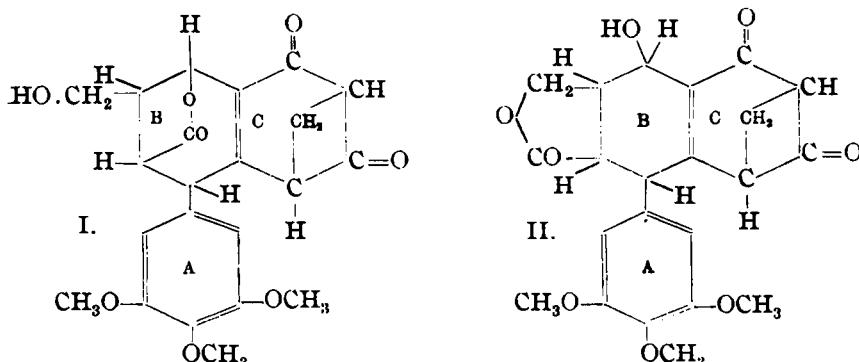


**351. Ernst Späth, Fritz Wessely und Editha Nadler:
Zur Konstitution des Podophyllotoxins und Pikro-podophyllins.**

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

(Eingegangen am 21. Oktober 1932.)

In unserer ersten Mitteilung¹⁾ über diesen Gegenstand haben wir für das Podophyllotoxin bzw. für das Pikro-podophyllin die Formeln I und II zur Diskussion gestellt. Es wurde damals betont, daß die Formu-



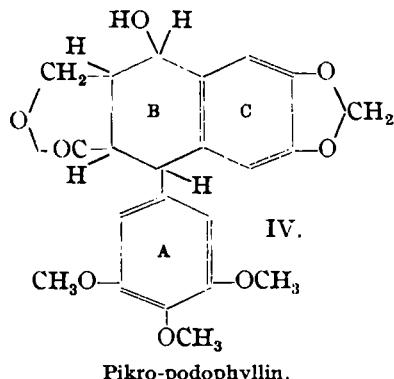
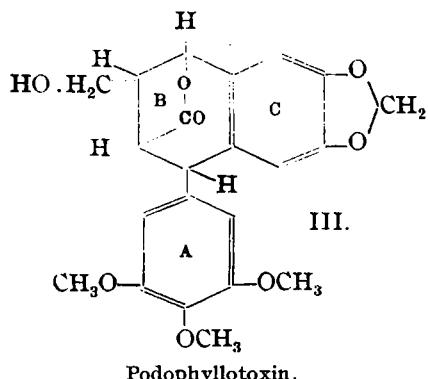
lierung des Kernes C in seinen Einzelheiten unbewiesen und nur als Annahme aufzufassen sei. Die Auffindung eines Naphthalin-Abkömlings ließ vermuten, daß in den in Rede stehenden Stoffen Derivate des Naphthalins vorliegen könnten; freilich mußten wir darauf hinweisen, daß bei der Auswertung von Zinkstaub-Destillationen Vorsicht geboten sei. Wir können heute an Hand neuen Versuchsmaterials exakte Angaben über die Konstitution des Komplexes C machen, die die Aufklärung der Konstitution des Podophyllotoxins und des Pikro-podophyllins dem Abschluß nahebringen.

Bei einer neuerlichen Oxydation des Podophyllotoxins waren wir bestrebt, Abbauprodukte zu fassen, welche noch den Kern C enthielten, indem wir auch die in kleinsten Mengen auftretenden Verbindungen berücksichtigten. Tatsächlich trat neben der schon früher von uns gefundenen Trimethyläther-gallussäure in sehr geringer Quantität (ca. 1% der berechneten Menge) Hydratsäure (4,5-Methylendioxy-phthalsäure) auf, die wir sowohl in Form ihres Anhydrids als auch nach der Umwandlung in das Äthylimid mit Sicherheit identifizieren konnten. Zur weiteren Bestätigung dieses eindeutigen Befundes haben wir die Podophyllomeronsäure²⁾ mit Ätzkali-Ätznatron-Gemisch bei 230° verschmolzen und hierbei eine Verbindung erhalten, welche mit Eisenchlorid die Reaktion eines o-Dioxybenzols gab. Sie lieferte bei der Methylierung mit Diazo-methan einen Ester, der drei Methoxylgruppen und die Summenformel $C_{15}H_{16}O_4$ aufwies. Bei der alkalischen Verseifung dieses Esters entstand eine Säure, deren Analyse die Zusammensetzung $C_{14}H_{14}O_4$ und einen Gehalt von zwei Methoxylgruppen ergab, während das unmethylierte Produkt der Alkali-Schmelze der Bruttoformel $C_{12}H_{10}O_4$ entsprach. Bei der Kali-Schmelze der Podo-

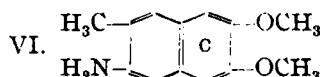
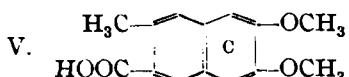
¹⁾ E. Späth, F. Wessely u. L. Kornfeld, B. 65, 1536 [1932].

²⁾ W. Borsche u. J. Niemann, A. 494, 126 [1932].

phyllomeronsäure wurde also ein Kohlenstoffatom unter Bildung zweier phenolischer Hydroxylgruppen abgespalten, wie es beim Vorliegen einer Methylendioxygruppe in der genannten Säure bei der Durchführung der Kali-Schmelze zu erwarten war. Wir haben in der Säure $C_{14}H_{14}O_4$ nach der ausgezeichneten Methode von K. F. Schmidt³⁾, für die J. v. Braun⁴⁾ eine bequeme Ausführungs-Vorschrift angegeben hat, die Carboxylgruppe gegen den Aminorest ausgetauscht, um den Kern B gegen Oxydationsmittel weniger beständig zu machen und damit die Ausbeute an Produkten, die den Kern C noch enthalten, zu verbessern. Bei der Oxydation des Aminokörpers entstand, unseren Erwartungen gemäß, in recht guter Ausbeute eine Säure, die durch den Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt ihres Anhydrids, sowie durch die Analyse des Anhydrids mit Sicherheit als *m*-Hemipinsäure (4,5-Dimethoxy-phthalsäure) erkannt wurde. Die Isolierung der *m*-Hemipinsäure zeigt somit, ebenso wie die Auffindung der Hydrastsäure bei der direkten Oxydation des Podophyllotoxins, das Vorhandensein einer Methylendioxygruppe in diesen Stoffen an, und zwar in den in Formel III und IV angegebenen Stellungen, die damit gesichert sind. Der Säure $C_{14}H_{14}O_4$ und dem daraus mittels N_3H gewonnenen Amin kommen die Formeln V bzw. VI zu. Gleichzeitig beweist das Auftreten von *m*-Hemipinsäure und Hydrastsäure, daß bei der Darstellung der Podophyllomeronsäure aus Podophyllotoxin keine wesentliche Umlagerung im Kern C eintritt, eine Möglichkeit, die sonst nicht ganz auszuschließen gewesen wäre. Die von uns nunmehr angegebenen Formeln III und IV stehen in keinem Widerspruch



mit den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen von Borsche und Niemann⁵⁾. Wir halten es aber für notwendig, weitere Beweise für die Stellung des Trimethyläther-gallussäure-Komplexes und der freien Hydroxylgruppen im Podophyllotoxin, sowie im Pikro-podophyllin zu erbringen, und werden in einiger Zeit darüber berichten.



³⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 500 435.

⁴⁾ A. 490, 125 [1931].

⁵⁾ A. 499, 59 [1932].

Im letzten „Berichte“-Heft hat Hr. Borsche⁶⁾ zu unserer Arbeit über Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin Stellung genommen. Zunächst beanstandet dieser Autor, daß wir ohne Einvernehmen mit ihm unsere Untersuchung fortgesetzt und ihre Ergebnisse veröffentlicht haben. Wir haben unsere Arbeit etwa ein Jahr vor der Publikation Borschens begonnen und hatten beim Erscheinen seiner Untersuchung bereits einen weitgehenden Einblick in die Konstitution der beiden interessanten Stoffe erzielt. Eine Störung unserer Arbeit schien uns völlig untunlich, da experimentelle Angaben Borschens teilweise mit unseren nicht übereinstimmten, zum beträchtlichen Teil auch unrichtig und für die Ermittlung der Konstitution der untersuchten Stoffe irreführend waren: so war seine Angabe fehlerhaft, daß gemäß dem Befund der Zerewitinoff-Bestimmung zwei Hydroxylgruppen im Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin vorhanden sind; ferner erwies sich der Stoff $C_{22}H_{20}O_7$, das „Apo-pikropodophyllin“, im Gegensatz zu der Mitteilung von Borsche als optisch aktiv. Damit waren naturgemäß auch die Schlüsse unrichtig, die der genannte Autor aus der Inaktivität zieht. Auch seine Angabe, daß in der von ihm dargestellten Podophyllomeronsäure ein freies nicht-phenolisches Hydroxyl enthalten ist, wurde von uns als unrichtig erwiesen. Es ist übrigens auch Hrn. Borsche in seiner ersten Abhandlung die leicht aufzufindende Trimethyläther-gallussäure entgangen.

Da wir unsere Untersuchung unabhängig von Borsche begonnen hatten und in deren Verläufe auch zu anderen Resultaten als dieser Autor in seiner ersten Arbeit gekommen waren, mußte uns auch das Recht zu stehen, unsere Ergebnisse zu veröffentlichen, ohne uns vorher mit Hrn. Borsche ins Einvernehmen zu setzen.

Borsche gibt ferner in seiner Notiz an, daß die von Späth-Wessely-Kornfeld vorgeschlagenen Formeln für das Podophyllotoxin und Pikro-podophyllin nicht zutreffend seien. Diese Mitteilung muß den Eindruck erwecken, als ob Borsche eine vollkommen neue Formel aufgestellt hätte. Die von ihm gegebene Struktur unterscheidet sich aber von unseren, vor Borsche aufgestellten Formeln nur dadurch, daß er über den von uns ausdrücklich rein hypothetisch formulierten Kern C nähere Aussagen macht. Wir sind inzwischen, wie oben ausgeführt, unabhängig von Borsche zum gleichen Ergebnis gekommen, ja wir können über die Stellung 6.7 der Methylendioxygruppe völlig sichere Aussagen machen, während Borsche dafür nur Wahrscheinlichkeits-Gründe geltend macht.

Beschreibung der Versuche.

Oxydation von Podophyllotoxin.

4.395 g Podophyllotoxin wurden auf dem Wasserbade in verd. Natronlauge gelöst, auf 200 ccm verdünnt und bei 60—70° mit 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung oxydiert. Es wurden stets etwa 20 ccm des Oxydationsmittels zugefügt, wobei immer Entfärbung vor dem Zusatz einer neuen Portion abgewartet wurde. Gesamtverbrauch 600 ccm, d. i. etwas mehr als die für 16 Atome Sauerstoff berechnete Menge $KMnO_4$. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Mangandioxyd mit SO_2 in Lösung gebracht, 100 ccm

⁶⁾ B. 65, 1633 [1932].

rauchender Salzsäure zugefügt und mit Äther extrahiert. Der Äther-Auszug wurde in verd. Ammoniak gelöst, die Oxalsäure mit CaCl_2 ausgefällt und klar filtriert. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde mit Äther ausgezogen und der Extrakt im Hochvakuum bis 200° Luftbad-Temp. destilliert. Das Destillat wurde in Äther gelöst, mehrfach mit kalter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, um die Trimethyläther-gallussäure zu entfernen, und der Äther-Rückstand im Hochvakuum bei $155-160^\circ$ übergetrieben. Das übergehende Öl krystallisierte bisweilen und wog 0.030 g. Nach dem Waschen mit wenig eiskaltem Äther lag der Schmp. bei $155-165^\circ$. Nun wurde das Produkt in kaltem Aceton gelöst und mit Wasser gefällt, abgesaugt und getrocknet. Schmp. $178-179^\circ$, Misch-Schmp. mit dem Anhydrid der Hydrastsäure $178-179^\circ$. Auch das Vergleichs-Präparat zeigte nach Umlösen aus Aceton-Wasser den gleichen Schmelzpunkt.

Bei einem zweiten Versuch wurde die von Oxalsäure befreite Lösung salzsauer mit Äther extrahiert, der Äther-Rückstand erst mit 100 ccm, dann 3-mal mit je 30 ccm heißem Wasser digeriert, die vereinigten wäßrigen Lösungen im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Aceton in ein Röhrchen gebracht und im Hochvakuum bei $150-170^\circ$ Luftbad-Temp. übergetrieben; 0.64 g einer gelblichen Krystallmasse, die in Äthylamin-Lösung aufgenommen wurde. Nach dem Eindampfen wurde 5 Min. auf $185-195^\circ$ erhitzt, getrocknet und im Hochvakuum bis 220° Luftbad-Temp. destilliert, schließlich noch einmal bei $160-170^\circ$ übergetrieben. Nun wurde in Äther gelöst, mehrfach mit Soda-Lösung ausgeschüttelt und der Äther-Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bei $120-140^\circ$ übergehende ölige Fraktion gab nach einigem Stehen mit Petroläther Krystalle vom Schmp. $163-164^\circ$, die nach Umkristallisieren aus Äther bei $167-168^\circ$ schmolzen. Misch-Schmp. mit Hydrastsäure-äthylimid gab keine Depression, dagegen schmolz ein Gemisch mit Trimethyläther-gallussäure bei $135-150^\circ$.

Kali-Schmelze der Podophyllomeronsäure.

0.3 g feingepulverter Podophyllomeronsäure wurden bei 200° in 10 g eines Gemisches von gleichen Teilen Kalium- und Natriumhydroxyd eingebracht und die Temperatur langsam unter ständigem Umrühren auf 235 bis 240° gesteigert. Es trat zwar keine klare Schmelze ein, doch war deutlich das Verschwinden der Podophyllomeronsäure zu beobachten. Man unterbricht die Reaktion, wenn eine Probe der Schmelze, in Wasser gelöst und angesäuert, keine amorphe Fällung, die von dem Ausgangsmaterial herröhrt, gibt, was bei den angegebenen Mengen nach 10-15 Min. einzutreten pflegt. Dann wird der erkaltete Schmelzkuchen in Wasser gelöst und mit HCl stark sauer gemacht. Bei gut geleiteter Reaktion kristallisiert schon die fast reine Säure aus (0.248 g). Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Wasser 250° unter geringer Zersetzung. Sie gibt mit FeCl_3 eine tiefblaue Färbung, die mit Na_2CO_3 in rot umschlägt.

3.595 mg Sbst. (getr. bei 110° , 12 mm): 8.710 mg CO_2 , 1.525 mg H_2O .
 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 66.03, H 4.62. Gef. C 66.08, H 4.75.

Mit ätherischer Diazo-methan-Lösung wird der Dimethyläther-methylester erhalten, der, aus Methylalkohol umgelöst, den Schmp. 120° aufweist. Bisweilen erhält man eine dimorphe Form dieses Ester-äthers, die bei $109-110^\circ$ schnilzt; nach dem Wiedererstarren schmilzt aber auch dieses Produkt bei 120° .

3.633 mg Sbst. (getr. bei 80° , 12 mm): 9.230 mg CO_2 , 2.045 mg H_2O . — 3.403 mg Sbst. (getr. bei 80° , 12 mm): 9.224 mg AgJ.
 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 69.20, H 6.20, OCH_3 35.77. Gef. C 69.29, H 6.30, OCH_3 35.81.

Die Verseifung dieses Esters mit methylalkoholisch-wässriger Kalilauge liefert die Dimethyläther-säure, die nach dem Umlösen aus wässrigem Alkohol bei 228° schmilzt.

3.801 mg Sbst. (getr. bei 110° , 12 mm): 9.530 mg CO_2 , 2.030 mg H_2O . — 2.688 mg Sbst. (getr. bei 110° , 12 mm): 5.220 mg AgJ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 68.26, H 5.73, OCH_3 25.20. Gef. C 68.38, H 5.98, OCH_3 25.65.

3-Methyl-6,7-dimethoxy-2-naphthylamin.

0.34 g der Säure $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ vom Schmp. 228° wurden in 0.70 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, dann 0.90 ccm ca. 11-proz. Stickstoffwasserstoff-säure in Chloroform unter energischem Umschwenken zugefügt. Es trat Erwärmung und Stickstoff-Entwicklung ein; die Erwärmung wurde durch gelegentliches Kühlen gemäßigt, so daß die Temperatur zwischen 30° und 40° blieb. Nach dem Aufhören der Stickstoff-Entwicklung wurde mit Wasser versetzt und alkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Diese Operation muß wegen der Schwerlöslichkeit des Amins oft wiederholt werden. Die Substanz sublimiert im Hochvakuum bei $165-175^{\circ}$ Luftbad-Temp.; Schmp. im evakuierten Röhrchen $204-205^{\circ}$. Ausbeute 0.264 g.

3.457 mg Sbst.: 9.075 mg CO_2 , 2.205 mg H_2O . — 3.404 mg Sbst.: 0.191 ccm N (22° , 744 mm). — 3.177 mg Sbst.: 6.975 mg AgJ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 71.84, H 6.96, N 6.45, OCH_3 28.57.
Gef. .. 71.60, .. 7.14, .. 6.36, .. 29.00.

Oxydation des 3 - Methyl - 6,7 - dimethoxy - 2 - naphthylamins.

0.150 g der Base wurden unter Erwärmung in verd. Schwefelsäure gelöst, abgekühlt, mit Lauge bis zur eben beginnenden Trübung versetzt, auf ca. 100 ccm verdünnt und mit 1-proz. KMnO_4 -Lösung in kleinen Portionen versetzt. Die anfangs rasch verlaufende Oxydation verlangsamte sich nach dem Zusatz von 50 ccm und wurde deshalb auf dem Wasserbade fortgesetzt. Das 12. O-Atom wurde auch nach 15 Min. nicht völlig verbraucht. Nun wurde SO_2 bis zur Auflösung des MnO_2 eingeleitet, mit 10 ccm rauchender Salzsäure angesäuert und im Vakuum stark eingeengt. Nach dem erschöpfenden Extrahieren mit Äther gingen im Hochvakuum nach einem Vorlauf von Oxalsäure bei $155-165^{\circ}$ Krystalle über, die im offenen Röhrchen bei $171-173^{\circ}$ schmolzen (Ausbeute 0.034 g). Sie wurden in wenig Aceton in der Kälte gelöst, mit Wasser bis zur Trübung versetzt und die ausgeschiedenen Krystalle nach kurzem Stehen abgesaugt. Schmp. $178-179^{\circ}$; Misch-Schmp. mit *m*-Hemipinsäure-anhydrid (Schmp. 178°) $178.5-179.5^{\circ}$.

2.999 mg Sbst.: 6.335 mg CO_2 , 1.060 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$. Ber. C 57.68, H 3.87. Gef. C 57.61, H 3.96.