

THOMAS KAUFFMANN, ADOLF EISINGER, WOLFGANG JASCHING
und KARL LENHARDT

Zur Konstitution des Phorbols, II¹⁾

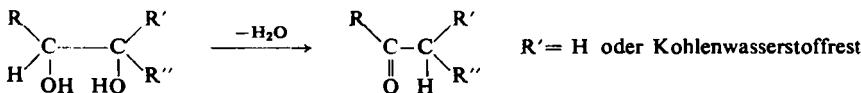
Über die α -Glykolgruppe des Phorbols

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
(Eingegangen am 20. März 1959)

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Clemens Schöpf zum 60. Geburtstag gewidmet

Phorbol ($C_{19}H_{28}O_6$) und Tetrahydro-desoxy-phorbol ($C_{19}H_{32}O_5$) besitzen eine α -Glykolgruppe, denn sie werden bei Raumtemperatur unter Verbrauch von 1 Mol. Bleitetraacetat sehr rasch in Aceton und zwei neue Verbindungen $C_{16}H_{20}O_5$ bzw. $C_{16}H_{24}O_4$ gespalten. Diese, Tiglophorbol und Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol genannt, enthalten wie die Ausgangssubstanzen nur eine Carbonylgruppe. Die bei der Spaltung entstandene zweite Carbonylgruppe schließt wahrscheinlich mit einer Hydroxygruppe einen Halbacetalring. Bei der Bildung von Crotophorbolon, $C_{19}H_{24}O_5$, aus Phorbol nach B. FLASCHENTRÄGER^{2,3)} dürfte die Wasserabspaltung aus der α -Glykolgruppe erfolgt sein, da Crotophorbolon bei der Umsetzung mit Bleitetraacetat kein Aceton liefert.

B. FLASCHENTRÄGER und Mitarbb.^{2,3)} haben gefunden, daß Phorbol beim Erhitzen mit verd. Schwefelsäure in eine als Crotophorbolon bezeichnete Verbindung übergeht. Da sie im Crotophorbolon an Stelle von 2 Hydroxygruppen des Phorbols 1 Carbonylgruppe nachweisen konnten, nahmen sie an, daß Phorbol eine disekundäre oder sekundär-tertiäre α -Glykolgruppe enthält, die bei der Crotophorbolon-Bildung wie folgt Wasser abspaltet.



Außerdem wurde auch eine Pinakolin-Umlagerung in Betracht gezogen.

Die folgenden Versuche bestätigen, daß Phorbol eine α -Glykolgruppe besitzt.

I. BLEITETRAACETAT-SPALTUNG VON PHORBOL UND TETRAHYDRO-DESOXY-PHORBOL

1 Mol. Phorbol verbraucht in Eisessig 1 Mol. Bleitetraacetat bei Raumtemperatur innerhalb einer Minute. Weiteres Bleitetraacetat wird sehr viel langsamer aufgenommen. Die Reaktion kommt nach 4 Tagen bei einem Verbrauch von 3.6 Moll. des Oxydationsmittels zum Stillstand.

Bei der schnell verlaufenden Umsetzung mit 1 Mol. Bleitetraacetat, die auch in Wasser durchgeführt werden kann, entsteht neben 0.04 Moll. Formaldehyd, die aus

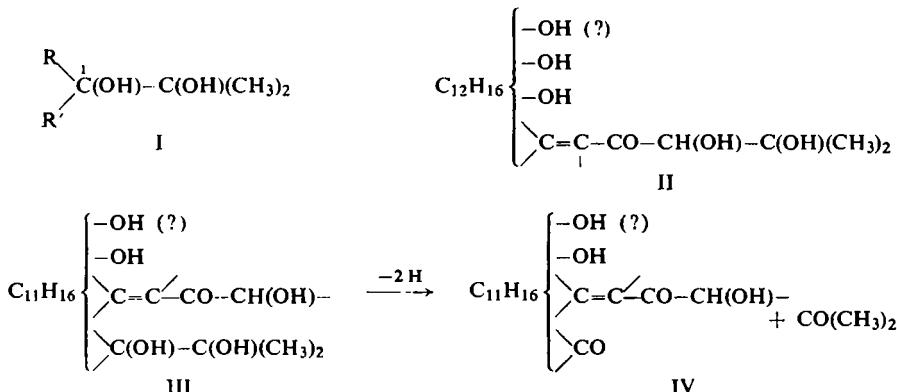
¹⁾ I. Mitteil.: TH. KAUFFMANN und H. NEUMANN, Chem. Ber. 92, 1715 [1959], vorstehend.

²⁾ B. FLASCHENTRÄGER und F. v. FALKENHAUSEN, Liebigs Ann. Chem. 514, 252 [1934].

³⁾ E. BAUMHEIER, Dissertat. Univ. Leipzig 1932.

einer Nebenreaktion stammten dürften, rund 1 Mol. Aceton, das als 2.4-Dinitrophenylhydrazone identifiziert wurde. Außerdem wird eine in Wasser schwer lösliche kristalline Substanz gebildet, die wir als *Tiglophorbol* bezeichnen. Tiglophorbol, das in einer Ausbeute von 37% d. Th. erhalten wurde, schmilzt nach scharfem Trocknen wie Phorbol bei 248°. Der Drehwert von $[\alpha]_D^{25}: +98^\circ$ (Methanol) entspricht ebenfalls nahezu dem Drehwert von Phorbol. Die Substanz gibt jedoch beim Misch-Schmelzpunkt mit Phorbol eine Depression von 20°; außerdem ist sie im Gegensatz zu Phorbol in Wasser sehr wenig löslich und reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und Tillmans-Reagens in $n/10$ NaOH erst beim Erwärmen.

Da Phorbol mit Bleitetraacetat schon bei Raumtemperatur sehr rasch ein Äquivalent Aceton abspaltet, dürfte es die Gruppierung I enthalten. Damit ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorstehenden Arbeit¹⁾ für Phorbol die Teilformel II oder III. Bei II ist die Hydroxygruppe am C-1 der Formel I mit dem Hydroxyl der im Phorbol nachgewiesenen¹⁾ α -Ketolgruppierung identisch, bei III dagegen mit einer anderen Hydroxygruppe des Phorbols.



Falls die Teilformel II zuträfe, dürfte in dem bereits erwähnten Crotophorolon im Gegensatz zum Phorbol keine α -Ketolgruppierung vorliegen. Bei der Crotophorolon-Bildung wird nämlich, wie im zweiten Teil dieser Arbeit gezeigt wird, unter Bildung einer Ketogruppe aus der α -Glykolgruppierung des Phorbols Wasser abgespalten. Das Experiment zeigt jedoch, daß Crotophorolon wie Phorbol in alkalischer Lösung ein Mol. Tillmans-Reagens verbraucht. Die beim Phorbol nachgewiesene α -Ketolgruppe ist daher sehr wahrscheinlich noch vorhanden. Außerdem wäre nach der Teilformel II zu erwarten⁴⁾, daß Phorbol durch überschüssiges Bleitetraacetat beim Erwärmen unter CO_2 - und Aceton-Abspaltung zu einer Carbonsäure abgebaut würde, was unseren Beobachtungen ebenfalls widerspricht. Wir nehmen daher für Phorbol die Teilformel III an.

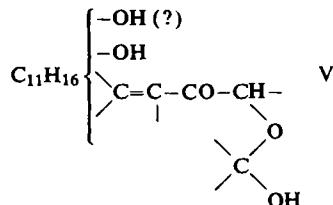
Nach III sollte Phorbol bei der Einwirkung von 1 Mol. Bleitetraacetat neben Aceton ein Spaltstück der Teilformel IV (Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$) bilden. In Übereinstim-

⁴⁾ Stehen, wie im Glycerin, 3 Hydroxygruppen in Nachbarstellung, so wird die mittelständige $-\text{CHOH}$ -Gruppe durch Bleitetraacetat zu CO_2 oxydiert. Vgl. R. CRIEGEE, Angew. Chem. 53, 321 [1940].

mung hiermit besitzt das oben erwähnte große Spaltstück Tiglophorbol nach der Analyse von Tiglophorbol, Monoacetyl- und Monobenzoyl-tiglophorbol die Summenformel $C_{16}H_{20}O_5$. Dem Übergang von III zu IV entspricht außerdem, daß im Tiglophorbol nur 3 aktive H und 2 $(C)CH_3$ -Gruppen nachgewiesen werden konnten, während beim Phorbol 5 aktive H und 3 $(C)CH_3$ -Gruppen gefunden wurden⁵⁾. Wie das IR-Spektrum zeigt, enthält Tiglophorbol jedoch im Gegensatz zu IV nur eine Carbonylgruppe, deren Bande bei 5.91μ durch katalytische Hydrierung des Tiglophorbols um 0.2μ ins kurzwellige Gebiet verschoben wird. Diese Carbonylgruppe entspricht daher sehr wahrscheinlich der α,β -ungesättigten Ketogruppe des Phorbols. Die bei der Bleitetraacetat-Spaltung neu entstandene Carbonylgruppe muß durch eine Sekundärreaktion verschwunden sein, bei der es sich prinzipiell um eine Enolisierung, Hydratisierung oder um die Anlagerung einer OH- oder einer aktivierten CH-Gruppe an die Carbonylgruppe handeln könnte.

Eine Enolisierung ist ausgeschlossen, da Tiglophorbol wie Phorbol $n/100$ NaOH nicht verbraucht und mit Diazomethan keinen Methyläther bildet. Außerdem müßte Tiglophorbol dann 4 aktive H statt der gefundenen 3 aufweisen. Auch bei der Anlagerung einer aktiven CH-Gruppe sollten 4 aktive H vorliegen, und bei der Hydratisierung wären es sogar 5. Nur wenn sich eine Hydroxygruppe von IV unter Bildung eines inneren Halbacetals addiert, sind 3 aktive H zu erwarten.

Für die Bildung eines inneren Halbacetals spricht außerdem, daß Tiglophorbol im Gegensatz zu Phorbol Tillmans-Reagenz in $n/100$ NaOH erst beim Erhitzen reduziert. Das ist verständlich, wenn man annimmt, daß das Hydroxyl der Acyloin-Gruppe an die neue Carbonylgruppe addiert wird und daher die Ausbildung des reduzierenden Endiolats erst nach Aufspaltung der Halbacetalbindung möglich ist. Wir nehmen daher für Tiglophorbol die Teilformel V an, die auch der Tatsache Rechnung trägt, daß Tiglophorbol Bleitetraacetat etwa 20 mal langsamer verbraucht als Verbindungen mit einer α -Hydroxycarbonyl-Gruppierung⁶⁾.



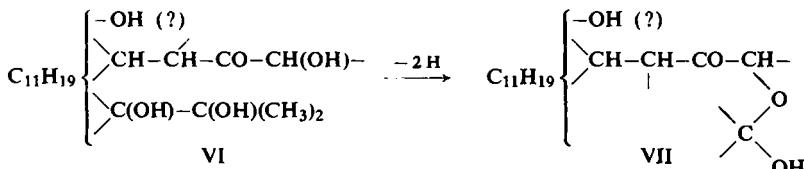
Der Formel V entsprechend, zeigt das IR-Spektrum von scharf getrocknetem Tiglophorbol⁷⁾ 3 OH-Valenzbanden. Auch dieser Befund spricht dafür, daß Phorbol nicht 4, sondern 5 Hydroxygruppen enthält. Eine Hydroxygruppe des Tiglophorbols läßt sich durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder Benzoylchlorid in Pyridin verestern. Die kristallisierten Ester geben bei der Zerewitinoff-Bestimmung wie erwartet 2 aktive H; das IR-Spektrum zeigt aber jeweils nur 1 OH-Valenzbande, in der sich wahrscheinlich 2 Banden überlagern.

⁵⁾ Die Isopropylgruppe liefert bei der $(C)CH_3$ -Bestimmung nach R. KUHN und F. L'ORSA, Z. angew. Chem. 44, 847 [1931], etwa 1 Mol. Essigsäure.

⁶⁾ E. BAER, J. Amer. chem. Soc. 62, 1605 [1940].

⁷⁾ Scharf getrocknetes Tiglophorbol ist stark hygroskopisch.

Wie Phorbol verbraucht auch Tetrahydro-desoxy-phorbol ($C_{19}H_{32}O_5$), das, wie früher¹⁾ gezeigt wurde, bei der katalytischen Hydrierung unter Aufnahme von 4 H und unter reduktiver Abspaltung einer Hydroxygruppe entsteht, in Eisessig oder Wasser bei Raumtemperatur innerhalb einer Minute 1 Mol. Bleitetraacetat, wobei wieder neben 1 Mol. Aceton ein großes Spaltstück entsteht, das wir im folgenden als *Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol* bezeichnen. Die neue Verbindung, die bei 254° schmilzt und in einer Ausbeute von nur 24% erhalten wurde, ist rechtsdrehend und besitzt die Summenformel $C_{16}H_{24}O_4$. Wie Tiglophorbol reduziert sie Tillmans-Reagenz in $n/10$ NaOH nur beim Erwärmen. Außerdem reagiert sie wie Tiglophorbol gegen $n/100$ NaOH neutral und enthält nur eine Carbonylgruppe, die nach der Lage der Absorptionsbande im IR-Spektrum der Carbonylgruppe der Ausgangssubstanz entspricht. Die Zerewitinoff-Bestimmung ergab 2 aktive H, die nach den beiden OH-Valenzbanden des IR-Spektrums in Hydroxygruppen vorliegen. — Da Tetrahydro-desoxy-phorbol noch reduziert und mit Bleitetraacetat Aceton bildet, kann die beim Hydrieren abgespaltene Hydroxygruppe kaum aus der reduzierenden Gruppe und sicher nicht aus der α -Glykolgruppe stammen. Wie nehmen daher für Tetrahydro-desoxy-phorbol die Teilformel VI an. Die Eigenschaften des Tetrahydro-desoxy-tiglophorbols zeigen, daß es wahrscheinlich die zu V analoge Teilformel VII besitzt.



Wie zu erwarten, entsteht das Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol vom Schmp. 254° auch durch katalytische Hydrierung von Tiglophorbol. Die Identität der durch Criegee-Spaltung von VI bzw. durch katalytische Hydrierung von V erhaltenen Substanzen vom Schmp. 254° wurde durch Misch-Schmelzpunkt und durch die übereinstimmenden IR-Spektren bewiesen.

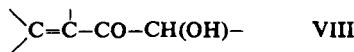
2. REAKTION VON CROTOPHORBOLON MIT BLEITETRAACETAT

Erhitzt man Phorbol mit verd. Schwefelsäure, so geht es, wie einleitend erwähnt wurde, unter Wasserabspaltung in Crotophorbolon über. B. FLASCHENTRÄGER und Mitarbb.^{2,3)} ermittelten für diese Verbindung die Summenformel $C_{20}H_{26}O_5$ und wiesen eine Ketogruppe nach. Nach unseren Analysen besitzt Crotophorbolon dagegen die Formel $C_{19}H_{24}O_5$ ⁸⁾, und das IR-Spektrum zeigt, daß nicht eine, sondern 2 Carbonylgruppen vorliegen.

Von den beiden Carbonylbanden im IR-Spektrum des Crotophorbolons liegt die eine, wie beim Phorbol, bei 5.89μ und verschiebt sich bei der katalytischen Hy-

⁸⁾ B. FLASCHENTRÄGER und F. v. FALKENHAUSEN²⁾ analysierten aus Essigester kristallisiertes Crotophorbolon, das anscheinend auch nach langem Trocknen noch Kristallösungsmittel enthält. Wir analysierten dagegen ein Crotophorbolon-Präparat, das aus wasserfreiem Pyridin umkristallisiert war und nach dem Ergebnis einer Stickstoffbestimmung kein Kristalllösungsmittel enthielt. Aus Wasser umkristallisiertes Crotophorbolon ergab praktisch die gleichen Analysenwerte wie das aus Pyridin erhaltene Präparat.

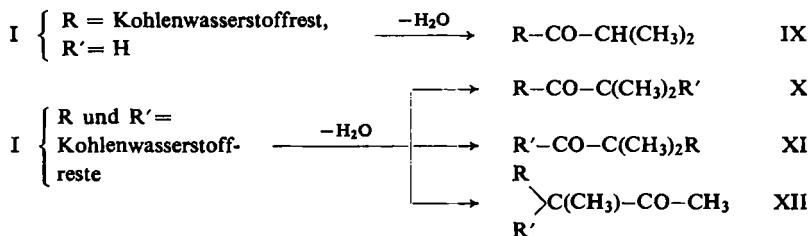
drierung des Crotophorbolons, die analog zum Phorbol zu einer Tetrahydrodesoxy-Verbindung führt, um 0.2μ ins kurzwellige Gebiet, wobei gleichzeitig die Bande einer konjugierten $C=C$ -Doppelbindung bei 6.12μ verschwindet. Crotophorbolon enthält also noch die α,β -ungesättigte Ketogruppe des Phorbols, die von den oben genannten Autoren mit der Carbonyl-Bestimmungsmethode von F. v. FALKENHAUSEN⁹⁾ weder beim Phorbol noch beim Crotophorbolon nachgewiesen werden konnte¹⁰⁾. Da Crotophorbolon wie Phorbol in $n/10$ NaOH 1 Mol. Tillmans-Reagenz reduziert, dürfte diese Ketogruppe wie im Phorbol in der Gruppierung VIII vorliegen.



Die zweite Carbonylgruppe absorbiert bei 5.84μ und ist mit keiner $C=C$ -Doppelbindung konjugiert, da bei der Hydrierung von Crotophorbolon keine Bandenverschiebung erfolgt. Da Crotophorbolon von den 5 aktiven H des Phorbols nur noch 3 aufweist, dürfte die neue Carbonylgruppe, die im Gegensatz zur α,β -ungesättigten Carbonylgruppe mit der Methode von F. v. FALKENHAUSEN⁹⁾ nachgewiesen werden konnte²⁾, durch Wasserabspaltung aus 2 Hydroxygruppen entstanden sein.

Die von uns durchgeführte Umsetzung von Crotophorbolon mit Bleitetraacetat zeigt, daß die Wasserabspaltung, wie erwartet, aus der α -Glykolgruppe des Phorbols erfolgt ist. Ein Mol. Bleitetraacetat wird nämlich von Crotophorbolon bei Raumtemperatur 60–70 mal langsamer als von Phorbol verbraucht. Außerdem wird bei der Einwirkung von Bleitetraacetat keine Spur Aceton gebildet. Die im Phorbol nachgewiesene α -Glykolgruppe ist somit im Crotophorbolon nicht mehr vorhanden.

Wie im einzelnen die Wasserabspaltung aus der α -Glykolgruppe erfolgt, ist noch nicht ganz geklärt. Wie unten gezeigt wird, läßt sich die Hydroxygruppe an C-1 der Teilformel I verestern; sie ist also wahrscheinlich nicht tertär, d. h. in I dürfte $R' = H$ sein. Die Wasserabspaltung führt somit wahrscheinlich zu IX.



Wären in I R und R' Kohlenwasserstoffreste, was nach dem oben Gesagten kaum zutrifft, so müßte bei der Crotophorbolon-Bildung Pinakolin-Umlagerung eingetreten sein. Von den möglichen Reaktionsprodukten X–XII kann XII ausgeschlossen werden, da Crotophorbolon keine Jodoformreaktion gibt und da anstelle der $2.6(C)CH_3$ des Phorbols nur $1.9(C)CH_3$ gefunden wurden. Würde im Crotophorbolon die Gruppierung XII vorliegen, hätte umgekehrt mehr $(C)CH_3$ als im Phorbol nachgewiesen werden müssen. Die geringere Essigsäureausbeute bei der $(C)CH_3$ -Bestimmung am Crotophorbolon gegenüber Phorbol spricht für die Gruppierungen IX–XI,

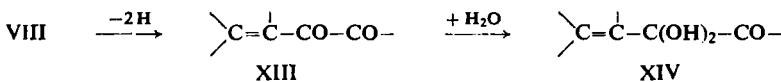
⁹⁾ Z. analyt. Chem. 99, 241 [1934].

¹⁰⁾ Vgl. Lit.¹⁾, Anm. 9.

aus denen bei der Chromsäureoxydation nach R. KUHN und F. L'ORSA¹¹⁾ weniger Essigsäure als aus I entsteht.

Bei der oben erwähnten Umsetzung von Crotophorbolon mit 1 Mol. Bleitetraacetat bei Raumtemperatur entstand in 18-proz. Ausbeute eine stark rechtsdrehende, in Wasser schwer lösliche Verbindung vom Schmp. 174°, die nach den Analysen und der Molekulargewichtsbestimmung die Summenformel C₁₉H₂₄O₆ besitzt und daher wahrscheinlich durch Abspaltung von 2 H und Aufnahme von H₂O aus Crotophorbolon entstanden ist. In der neuen Substanz, die wir als *Dehydro-crotophorbolon* bezeichnen, wurden 3 aktive H und 2.6 (C)CH₃ nachgewiesen. Das IR-Spektrum zeigt 2 OH-Valenzbanden bei 2.95 und 3.03 μ sowie 2 Carbonylbanden bei 5.85 und 5.74 μ. Nach der Lage der Carbonylbanden hat offenbar die bei 5.85 μ absorbierende, nicht konjugierte Carbonylgruppe des Crotophorbolons an der Reaktion nicht teilgenommen. Anstelle der bei 5.89 μ absorbierenden α,β-ungesättigten Carbonylgruppe des Crotophorbolons liegt dagegen im Dehydro-crotophorbolon offenbar eine andere Carbonylgruppe vor, die nach ihrer Absorptionsbande bei 5.74 μ nicht konjugiert sein dürfte.

Aufgrund dieser Befunde erscheint es möglich, daß die Gruppierung VIII des Crotophorbolons durch Bleitetraacetat zunächst zur Diketongruppierung XIII dehydriert wird, deren α,β-ungesättigte Carbonylgruppe unter der Wirkung der α-ständigen C=O-Gruppe und der benachbarten, möglicherweise ebenfalls polarisierten C=C-Doppelbindung unter Bildung von XIV Wasser anlagert.



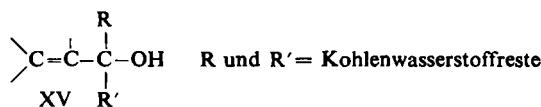
3. DIE VERESTERBAREN UND NICHT VERESTERBAREN HYDROXYGRUPPEN DES PHORBOLS

Wie früher¹¹⁾ gezeigt wurde, lassen sich von den 4 oder 5 Hydroxygruppen des Phorbols 3 mit Benzoesäure, *p*-Nitrobenzoësäure oder Essigsäure verestern. Von den 2 oder 3 Hydroxygruppen des Tiglophorbols und Crotophorbolons, denen die α-Glykolgruppe des Phorbols fehlt, kann dagegen nur eine verestert werden. Zwei der veresterbaren Hydroxygruppen des Phorbols befinden sich daher in der α-Glykolgruppe. Bei der 3. veresterbaren Hydroxygruppe des Phorbols dürfte es sich um das Hydroxyl der α-Ketolgruppe handeln. Die Triester des Phorbols sind nämlich in einem Gemisch von 2 Tl. Isopropylalkohol und 1 Tl. *n*/100 wäßriger NaOH im Gegensatz zu dem sofort reduzierenden Phorbol bei Raumtemperatur stundenlang gegen Tillmans-Reagenz beständig.

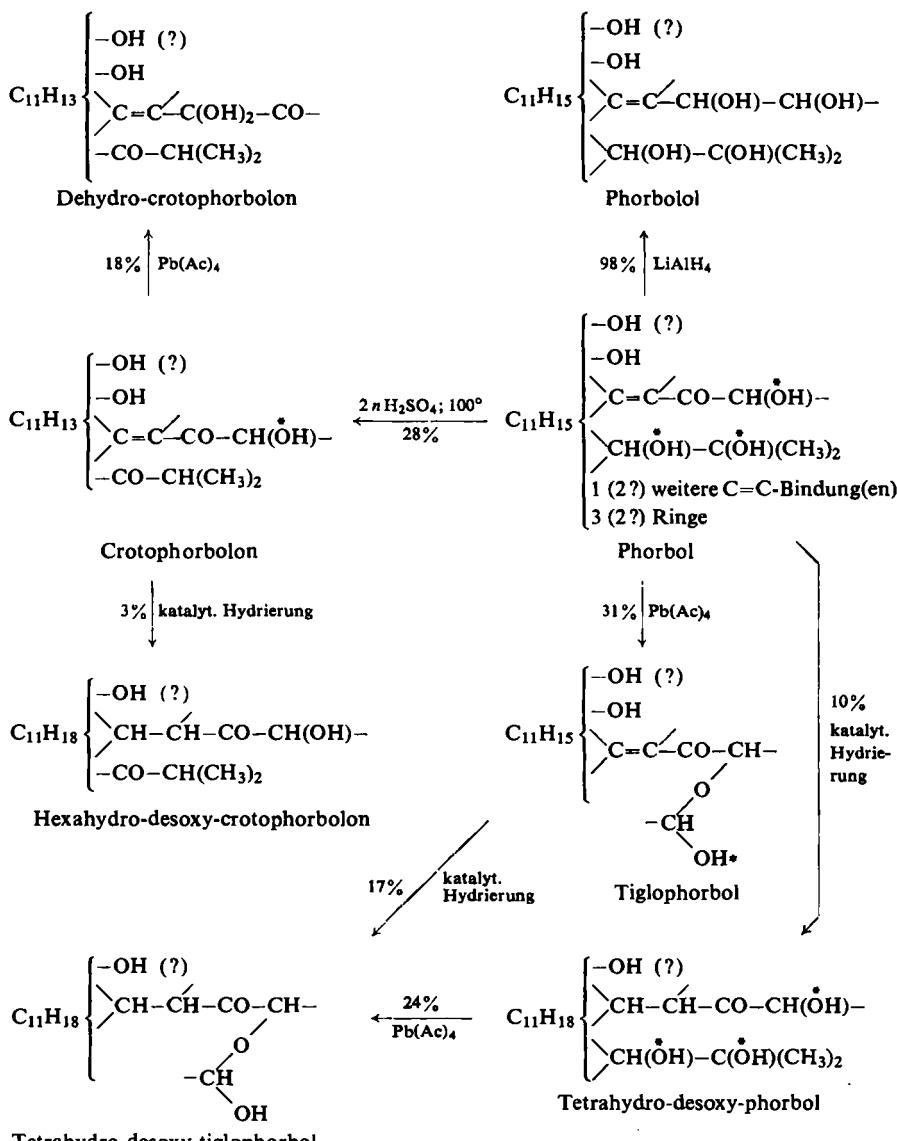
Da Tetrahydro-desoxy-phorbol (VI), wie oben gezeigt wurde, sowohl die reduzierende α-Ketolgruppe als auch die α-Glykolgruppe des Phorbols besitzt, gehört die labile OH-Gruppe des Phorbols, die beim Hydrieren abgespalten wird und daher im Tetrahydro-desoxy-phorbol fehlt, zu den ein oder zwei nicht veresterbaren Gruppen. Dementsprechend bildet Tetrahydro-desoxy-phorbol, wie in der vorstehenden Arbeit gezeigt wurde, eine Tribenzoylverbindung. Sowohl die geringe Neigung zur Esterbildung als auch die leichte Abspaltbarkeit sprechen dafür, daß die labile Hydroxy-

¹¹⁾ Z. angew. Chem. 44, 847 [1931].

gruppe tertär ist. Da sie bei der katalytischen Hydrierung abgespalten wird, liegt sie wahrscheinlich in der tertären Allylalkohol-Gruppierung XV vor.



Übersicht über die bisher bekannten Umsetzungen des Phorbols und seiner Abbauprodukte (Hydroxygruppen, die verestert werden konnten, sind mit einem Stern gekennzeichnet.)



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Bleitetraacetal-Spaltung von Phorbol

a) *Vorversuch:* Eine Lösung von 1 mMol Phorbol in Eisessig wurde bei Raumtemp. mit einer Eisessiglösung von 1 mMol Bleitetraacetat versetzt. Nach 1 Min. konnte mit KJ-Stärke-Papier kein Bleitetraacetat mehr nachgewiesen werden. Ein zweites mMol Bleitetraacetat wurde bei Raumtemp. innerhalb von 10 Stdn. verbraucht. Bei der Umsetzung mit einem großen Überschuß an Bleitetraacetat bei Raumtemp. kam die Reaktion nach 4 Tagen bei einem Verbrauch von 3.6 mMolen des Oxydationsmittels zum Stillstand.

b) *Darstellung von Tiglophorbol:* In eine Lösung von 3.68 g (0.01 Mole) aus Äthanol krist. Phorbol in 100 ccm Wasser wurden unter heftigem Turbinieren in kleinen Portionen bei Raumtemp. 4.43 g (0.01 Mole) Bleitetraacetat eingetragen. Das Bleitetraacetat wurde vom Phorbol so rasch verbraucht, daß keine Hydrolyse eintrat. Während der Reaktion schied sich eine farblose, kristalline, im folgenden als Tiglophorbol bezeichnete Substanz ab, die nach 4 stdg. Aufbewahren des Reaktionsgemisches im Eisschrank abgenutscht wurde. Es wurden 1.35 g Kristalle vom Schmp. 185–192° erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser (1:1) war der Schmp. konstant 196–197° (Zers.). Ausb. 1.08 g (37 % d. Th.). Bei der Umsetzung von Phorbol mit einer äquimolaren Menge Bleitetraacetat in Eisessig betrug dagegen die Ausbeute an Tiglophorbol nur 31 %. $[\alpha]_D^0: +97.9^\circ$ (Methanol, $c = 1.05$).

Zur Analyse wurde bei 100° i. Hochvak. getrocknet: 1.93 % Gew.-Verlust. (Die so getrocknete Substanz schmolz bei 246–247°.)

$C_{16}H_{20}O_5 \cdot \frac{1}{3}H_2O$ (298.3)	Ber. H ₂ O 2.09	Gef. H ₂ O 1.98
$C_{16}H_{20}O_5$ (292.3)	Ber. C 65.74	H 6.90 O 27.37
$C_{16}H_{18}O_5$ (290.3)	Ber. C 66.19	H 6.25 O 27.56
	Gef. C 66.03, 65.65	H 7.17, 7.19 O 26.52

$C_{16}H_{20}O_5$ (292.3)	Ber. 3 akt. H	1.03 2(C)CH ₃ 10.28
	Gef. akt. H bei 20°: 0.91	(C)CH ₃ 9.33
	Mol.-Gew. 282 (nach RAST in Campher)	

IR-Spektrum (in KBr): scharfe OH-Bande bei 2.86; 2.96 und 3.06 μ ; C=O-Bande bei 5.91 μ ; C=C-Bande bei 6.01 μ (schwach) und 6.12 μ (stark).

c) *Nachweis des Acetons:* Die oben beschriebene Reaktion wurde mit $\frac{1}{10}$ des angegebenen Ansatzes in einem verschlossenen Gefäß durchgeführt, das zum Eintragen des Bleitetraacetats 7 mal kurz geöffnet wurde. Nach Verbrauch des Oxydationsmittels wurde das Reaktionsgemisch ohne vorherige Entfernung der Kristalle bei Normaldruck destilliert. Das Aceton wurde in der ersten Fraktion des Destillats als *p*-Nitrophenylhydrazone vom Schmp. 148° gefällt, das durch Misch-Schmp., Analyse sowie durch das IR-Spektrum identifiziert wurde. Die Ausbeute betrug 119.5 mg; somit wurden 0.62 Mole Aceton/Mol Phorbol nachgewiesen.

In weiteren Fraktionen des Destillats konnten kein Aceton, aber kleine Mengen von Formaldehyd durch Misch-Schmp. und das IR-Spektrum der Dimedonverbindung nachgewiesen werden. Die Ausbeute an Formaldehyd betrug 4.2 Mol-%, bez. auf das eingesetzte Phorbol.

Um zu ermitteln, ob durch die Aceton-Bestimmung alles bei der Bleitetraacetat-Spaltung gebildete Aceton erfaßt wurde, wurden 58 mg (1 mMol) Aceton in 10 ccm H₂O wie bei der Aceton-Bestimmung 30 Min. in einem verschlossenen Gefäß turbiniert, wobei ebenfalls 7 mal kurz geöffnet wurde. Anschließend wurde destilliert und im Destillat das Aceton, wie oben beschrieben, bestimmt. Es wurden 67 % des eingesetzten Acetons wiedergefunden. Nimmt man an, daß auch beim oben beschriebenen Versuch nur 67 % des Acetons erfaßt

wurden, so ergibt sich, daß bei der Bleitetraacetat-Spaltung von Phorbol 0.93 Mole oder rund 1 Mol Aceton/Mol Phorbol gebildet wurden.

d) *Einwirkung von Bleitetraacetat auf Tiglophorbol:* 146 mg (0.5 mMol) Tiglophorbol und 221 mg (0.5 Mol) Bleitetraacetat wurden in 7 ccm Eisessig auf 60–70° gehalten, bis nach 55 Min. das Bleitetraacetat verbraucht war. Die Lösung wurde mit 80 ccm H₂O verdünnt und bei Normaldruck destilliert. Es wurde ein öliger Destillationsrückstand erhalten, aus dem beim Anreiben mit wenig Wasser unverändertes Tiglophorbol kristallisierte, das nach Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser (1:1) durch Misch-Schmp. und das IR-Spektrum identifiziert wurde. Die Ausbeute an Tiglophorbol betrug 82 mg, das sind 28 % der eingesetzten Substanz. Im Destillat der mit Wasser verdünnten Reaktionslösung konnten, bez. auf eingesetztes Tiglophorbol, 5.5 Mol-% Formaldehyd als Dimedonverbindung nachgewiesen werden. Bei einem Blindversuch, bei dem ohne Zusatz von Tiglophorbol wie oben verfahren wurde, konnten, bez. auf das Bleitetraacetat, 0.5 Mol-% Formaldehyd nachgewiesen werden. Bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf Tiglophorbol werden also kleine Mengen Formaldehyd abgespalten.

e) *Acetyl-tiglophorbol:* Eine Lösung von 200 mg *Tiglophorbol* in 10 ccm Pyridin und 0.26 ccm *Acetanhydrid* wurde 2 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Dann wurde mit je 60 ccm Äther und Wasser verdünnt und 2 n H₂SO₄ bis zur kongosauren Reaktion zugegeben. Nach Abtrennung der äther. Phase wurde die wäßrige mit 2 × 30 ccm Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit 2 × 40 ccm n Na₂CO₃ und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in wenig Methanol gelöst, dann wurde bis zur Trübung Wasser zugesetzt. Nach mehrtagigem Aufbewahren hatten sich Nadeln (141 mg) gebildet, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (1:2) konstant bei 110–112° schmolzen (56 mg). [α]_D²⁰: -44.5° (Methanol, c = 0.922).

C ₁₈ H ₂₂ O ₆	(334.4)	Ber. C 64.65	H 6.63	O 28.71
C ₁₈ H ₂₀ O ₆	(332.4)	Ber. C 65.06	H 6.07	O 29.89
		Gef. C 64.37	H 6.85	O 29.03

f) *Benzoyl-tiglophorbol:* 200 mg *Tiglophorbol* wurden mit 0.35 ccm *Benzoylchlorid* in 10 ccm Pyridin 3 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Das Reaktionsgemisch wurde wie bei der Darstellung von Acetyl-tiglophorbol aufgearbeitet. Beim Eindampfen der getrockneten äther. Phase bildete sich ein öliger Rückstand, der beim Anreiben mit wenig Benzol kristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Rohproduktes (165 mg) aus Äthanol/Wasser (1:3) wurden 62 mg Nadeln vom konst. Schmp. 273–274° erhalten. [α]_D²¹: -37.2° (absol. Äthanol, c = 0.725).

C ₂₃ H ₂₄ O ₆	(396.4)	Ber. C 69.68	H 6.10
C ₂₃ H ₂₂ O ₆	(394.4)	Ber. C 70.04	H 5.62
		Gef. C 69.63, 69.58	H 6.37, 6.21

IR-Spektrum (in KBr): OH-Bande bei 2.95 μ; C=O-Bande bei 5.84 und 5.89 μ.

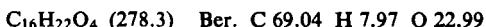
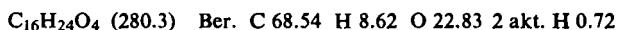
g) *Katalyt. Hydrierung von Tiglophorbol zu Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol:* 298 mg (1 mMol) Tiglophorbol vom Schmp. 196–197° wurden in 35 ccm Methanol/Eisessig/Wasser (2:2:1) mit 100 mg vorhydriertem Pt-Katalysator¹²⁾ bei Raumtemp. hydriert. Die Hydrierung war nach 3 Tagen nach einer Aufnahme von 2.9 mMolen H₂ beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die farblose Lösung i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit wenig Methanol. Durch Abnutzchen und Waschen mit kaltem

¹²⁾ Darstellung nach R. WILLSTÄTTER und E. WALDSCHMIDT-LEITZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 121 [1921].

Methanol/Wasser (2:1) wurden 118 mg Kristalle vom Schmp. 211–223° erhalten. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol/Wasser (2.5:1) war der Schmp. der Nadeln konstant 252–254°. Ausb. 21 mg (8 % d. Th.). $[\alpha]_D^{21}$: +115° (absol. Äthanol, $c = 1.00$). — Die Substanz erwies sich durch Misch-Schmp. und das IR-Spektrum mit dem Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol vom Schmp. 254° identisch, das, wie unten beschrieben, durch Bleitetraacetat-Spaltung von Tetrahydro-desoxy-phorbol gewonnen wurde.

2. Bleitetraacetat-Spaltung von Tetrahydro-desoxy-phorbol

a) Darstellung von Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol: 173 mg (0.5 mMole) Tetrahydro-desoxy-phorbol¹³⁾ vom Schmp. 203° (Zers.) wurden unter schwachem Erwärmen in 6 ccm Eisessig gelöst. Zu der auf Raumtemp. abgekühlten Lösung wurden 222 mg (0.5 mMole) Bleitetraacetat in 6.5 ccm Eisessig gegeben. Nach 1 Min. war das Oxydationsmittel verbraucht. Die Lösung wurde bei 15 Torr und 40° Badtemp. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 15 ccm Essigester und 12 ccm Wasser in Lösung gebracht. Die Essigesterphase, die das von uns als Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol bezeichnete große Spaltstück des Tetrahydro-desoxy-phorbols enthält, wurde im Scheidetrichter von der wäßrigen Phase getrennt und mit 2 × 4 ccm Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit 8 ccm Essigester gewaschen. Die zusammengefaßten Essigesterphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und bei 15 Torr und 45° Badtemp. zur Trockne eingedampft, wobei 152 mg eines ölichen Rückstandes erhalten wurden, der beim Anreiben mit wenig Methanol bei 0° kristallisierte. Durch Abnutschen und Waschen mit kaltem Methanol/Wasser (2:1) wurden 67 mg unreines Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol vom Schmp. 246–247° erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol/Wasser (2.5:1) war der Schmp. der Nadeln konstant 254°. Die Ausbeute betrug 38 mg (24 % d. Th.). $[\alpha]_D^{22}$: +117° (absol. Äthanol, $c = 1.00$).



Gef. C 68.66 H 8.73 O 22.57 akt. H bei 21°: 0.62; bei 90°: 0.78
Mol.-Gew. 273 (nach RAST in Campher)

IR-Spektrum (in KBr): scharfe OH-Bande bei 2.88 und 2.98 μ ; C=O-Bande bei 5.76 μ .

b) Nachweis des Acetons: 172 mg (0.5 mMole) Tetrahydro-desoxy-phorbol¹³⁾ vom Schmp. 203° wurden durch Erwärmen in 30 ccm Wasser gelöst. In die auf Raumtemp. abgekühlte, in einem geschlossenen Gefäß turbinierte Lösung wurden in Portionen 221 mg (0.5 mMol) Bleitetraacetat eingetragen. Das Oxydationsmittel wurde vom Tetrahydro-desoxy-phorbol so rasch verbraucht, daß keine Hydrolyse eintrat. Im Gegensatz zum entsprechenden Versuch mit Phorbol fiel kein krist. Niederschlag aus. Der Nachweis des entstandenen Acetons erfolgte, wie es bei der Bleitetraacetat-Spaltung von Phorbol beschrieben wurde. Unter Berücksichtigung des Aceton-Verlustes wurden pro Mol Tetrahydro-desoxy-phorbol 0.82 Mole Aceton als *p*-Nitrophenylhydrazon vom Schmp. 148° nachgewiesen. Aus dem bei der Destillation des Acetons erhaltenen Destillationsrückstand konnten, wie unter a) beschrieben, 27 mg reines Tetrahydro-desoxy-tiglophorbol isoliert werden.

3. Reaktion von Crotophorbolon mit Bleitetraacetat

Crotophorbolon vom Lit.-Schmp. 228° wurde nach B. FLASCHENTRÄGER und F. v. FALKENHAUSEN²⁾ durch 1 stdg. Kochen von Phorbol mit 2*n* H_2SO_4 und Umkristallisieren des Rohprodukts aus Essigester dargestellt. Durch weiteres Umkristallisieren aus Methyläthylketon stieg der Schmp. auf 231°. Nach den Analysen dürfte sowohl das aus Essigester als auch das aus Methyläthylketon gewonnene Präparat Kristallösungsmittel enthalten, das beim

¹³⁾ Darstellung nach Lit.¹⁾.

Trocknen (bei 100° i. Hochvak.) nicht vollständig entfernt wird. Aus Methyläthylketon umkristallisiertes Crotophorbolon vom Schmp. 231° zeigte nämlich nach Umkristallisieren aus wasserfreiem Pyridin den konst. Schmp. 227°, und dieses Präparat, das nach dem Ergebnis einer Stickstoff-Bestimmung kein Kristallösungsmittel enthält, ergab wesentlich niedrigere C-Werte als die aus Essigester oder Methyläthylketon kristallisierten Präparate. Aus Wasser umkristallisiertes Crotophorbolon ergab praktisch gleiche Analysenwerte wie das aus Pyridin erhaltenen Präparat. $[\alpha]_D^{21}$: +174° (Methanol, $c = 1.012$).

$C_{19}H_{24}O_5$ (332.6)	Ber. C 68.65 H 7.28 O 24.07
$C_{19}H_{26}O_5$ (334.6)	Ber. C 68.24 H 7.68 O 23.92 Gef. C 68.90 H 7.53 O 23.53 ¹⁴⁾ C 68.84 H 7.56 ¹⁴⁾ C 68.76 H 7.44 ¹⁵⁾ C 69.90 H 7.67 O 22.91 ¹⁶⁾ C 65.53 H 7.62 ¹⁷⁾
$C_{19}H_{24}O_5$ (332.6)	Ber. 3 akt. H 0.91 2(C)CH ₃ 9.04 Gef. akt. H bei 21°: 0.85 (C)CH ₃ 9.71 bei 90°: 0.99

Mol.-Gew. 312 (nach RAST in Campher)

IR-Spektrum (in KBr): OH-Bande bei 2.93 und 3.00 μ ; C=O-Bande bei 5.85 und 5.89 μ ; C=C-Bande bei 6.05 μ (schwach) und 6.12 μ (stark).

Reaktion von Crotophorbolon mit Bleitetraacetat: Zu einer Lösung von 333 mg (1 mMol) Crotophorbolon in 10 ccm Eisessig wurde eine Lösung von 443 mg (1 mMol) Bleitetraacetat in 20 ccm Eisessig gegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach 55 Min. konnte mit KJ-Stärke-Papier noch deutlich Oxydationsmittel nachgewiesen werden. Nach 65 Min. war die Jod-Stärke-Reaktion negativ. Crotophorbolon verbraucht also 1 Mol. Bleitetraacetat etwa 60mal langsamer als Phorbol, aber rund 20mal schneller als Tiglophorbol. — Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel bei 15 Torr und 35–40° Badtemp. abdestilliert und der Rückstand, ein zähflüssiges braunes Öl, in 9 ccm Eisessig/Wasser (1:8) bei 70–80° gelöst. Die Lösung wurde 12 Stdn. im Eisschrank aufbewahrt, wobei sich 230 mg Kristalle vom Schmp. 160–163° abschieden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester (12 ccm/g) schmolz die Substanz, die nach der Analyse durch Dehydrierung und Wasseranlagerung aus Crotophorbolon entstanden ist, konstant bei 174 bis 175°. Die Ausbeute betrug 63 mg (18 % d. Th.). $[\alpha]_D^{25}$: +78° (Methanol, $c = 1.120$).

$C_{19}H_{24}O_6$ (348.4)	Ber. C 65.50	H 6.94	O 27.56
$C_{19}H_{26}O_6$ (350.4)	Ber. C 65.13	H 7.48	O 27.40
	Gef. C 65.80, 65.28, 65.73	H 7.07, 6.98, 6.82, 7.10	O 27.10
$C_{19}H_{24}O_6$ (348.4)	Ber. 3 akt. H 0.87	3(C)CH ₃ 12.75	
	Gef. akt. H bei 23°: 0.76; bei 90°: 0.98	(C)CH ₃ 13.10	

Mol.-Gew. 368 (nach RAST in Campher)

IR-Spektrum (in KBr): OH-Bande bei 2.95 und 3.03 μ ; C=O-Bande bei 5.74 und 5.84 μ ; C=C-Bande bei 6.14 (Schulter) und 6.10 μ (stark).

Die Substanz vom Schmp. 174–175° verbraucht $n/100$ NaOH nicht; Tillmans-Reagenz wird in $n/10$ NaOH erst bei 60–70° reduziert. Die Fuchsinschweifigsäure-Reaktion ist negativ.

¹⁴⁾ Aus Wasser umkrist. Substanz.

¹⁵⁾ Aus Pyridin umkrist. Substanz.

¹⁶⁾ Aus Methyläthylketon umkrist. Substanz.

¹⁷⁾ Aus Essigester umkrist. Substanz.

Im Gegensatz zu der Umsetzung von Phorbol und Tetrahydro-desoxy-phorbol mit Bleitetraacetat konnte bei der Umsetzung von Crotophorbolon mit Bleitetraacetat in der Reaktionslösung keine Spur Aceton nachgewiesen werden.

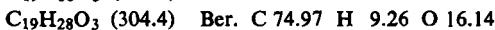
4. Hydrierung von Crotophorbolon

666 mg (1 mMol) Crotophorbolon wurden in 50 ccm Eisessig suspendiert und nach B. FLASCHENTRÄGER und F. v. FALKENHAUSEN²⁾ mit 0.25 g 5-proz. Pd-BaSO₄-Katalysator hydriert. Die Hydrierung kam nach 8 Stdn. nach einer H₂-Aufnahme von 5.1 Moll. zum Stillstand. Während der Hydrierung ging das Crotophorbolon vollständig in Lösung. Die filtrierte Lösung wurde bei 15 Torr und 35° Badtemp. eingedampft, wobei ein kristalliner Rückstand erhalten wurde, der ein Gemisch aus mehreren Substanzen darstellt. Durch fraktioniertes Kristallisieren aus Äthanol konnten 19 mg (3% d. Th.) einer in sechsseitigen Blättchen kristallisierten Substanz vom Schmp. 242–243° (Lit.²⁾: 239–241° erhalten werden. [α]_D²²: +199° (Methanol, c = 1.240). Die Substanz reduziert in n/10 NaOH Tillmans-Reagenz erst bei 60–70°. Brom und KMnO₄ wird nicht verbraucht.



IR-Spektrum (in KBr): OH-Bande bei 2.89 μ; C=O-Bande bei 5.78 und 5.87 μ.

Aus der Mutterlauge der Substanz vom Schmp. 242–243°, die nach der Analyse aus Crotophorbolon (C₁₉H₂₄O₅) durch Aufnahme von 4 Moll. Wasserstoff und Abspaltung von Wasser entsteht, konnten durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol/Wasser 12 mg einer in Äthanol leicht löslichen, wahrscheinlich nicht ganz reinen Substanz vom Schmp. 196 bis 199° isoliert werden, die nach der Analyse aus Crotophorbolon durch Aufnahme von 4 bis 5 Moll. H₂ und Abspaltung von 2 H₂O entsteht. Die Substanz reduziert in n/10 NaOH Tillmans-Reagenz bei 60–70°. Gegen Brom und KMnO₄ ist sie beständig.



IR-Spektrum (in KBr): OH-Bande bei 2.88 μ; C=O-Bande bei 5.78 und 5.87 μ.