

Grund des Löslichkeitsunterschiedes⁴⁹ leicht kristallin erhalten und vom Isomeren trennen. Die Verbindung zeigte physikalische Daten, wie Smp., optische Drehung, IR-Spektrum, sowie physiologische Aktivität, die mit denen des Antibioticums Novobiocin⁵⁰ identisch sind.

Die letzte, nicht stereospezifisch verlaufende Ringöffnung des Cyclocarbonats verlangt einen Kommentar. Novobiocin liess sich durch diese Reaktion, auf die physiologische Aktivität bezogen, in mehr als 80%iger Ausbeute erhalten. Die alkalische Isomerisierung des Novobiocins⁴⁸ führt dagegen zu einem Gleichgewicht von 67% Novobiocin und 33% Isonovobiocin. Die ammonolytische Ringöffnung ist somit das Resultat einer kinetisch kontrollierten Reaktion, die Novobiocin in besserer Ausbeute liefert, als dies die alkalische Isomerisierung des Novobiocins vermag. Der Unterschied in der Geometrie der beiden Isomeren Novobiocin und Isonovobiocin liegt darin, dass die Carbamatgruppe in 3-Stellung die äquatoriale Lage einnimmt, während im Isonovobiocin diese Funktion die axiale Lage beansprucht.

Die Synthese des Novobiocins bestätigt die auf Grund des Abbaus des Moleküls wahrscheinlich ge-

machte Struktur und ermöglicht es uns, die Arbeiten auszuführen, um derentwillen sie unternommen wurden. Wir sind in die Lage versetzt, das Molekül in gewollter Weise zu verändern, und können dadurch das Problem der Konstitution und Wirkung dieses interessanten Antibioticums systematisch verfolgen.

Summary. The synthesis of the antibiotic novobiocin is described. First the essential carbohydrate, the 3-*O*-carbamoylnoviose was synthesized from *D*-glucose. A number of steps (1-6) led to the 3,5,6-tri-*O*-benzyl-2-*O*-methyl-*D*-galactono- γ -lactone (6) which is characterized by the correct array of carbon atoms inherent to the noviose. Further transformations (7-15) finally yielded the carbohydrate. The problem of glycosidation is discussed in some detail. Glycosidation of a suitable aglycon precursor (18) with 2,3-*O*-carbonyl- β -noviosylchloride (22) proved possible and led to the isolation of an α -glycoside (23) which was further transformed (24-28) into novobiocin.

⁴⁹ Brit. Pat. 878907 (Upjohn Co., Kalamazoo Mich., USA).

⁵⁰ Novobiocin wurde aus Albamycin-Upjohn isoliert.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Synthese des Neopodophyllotoxins und der Podophyllinsäure¹

Die Herstellung der Podophyllinsäure (VI)², der konfigurativ dem Podophyllotoxin (I) entsprechenden 2:3-*trans*-Hydroxysäure, ist bisher nicht gelungen. Einwirkung von Alkalihydroxyden auf Podophyllotoxin (I) führt nämlich ausschliesslich zur isomeren 2:3-*cis*-Säure (III) (= Pikropodophyllinsäure³⁻⁴), da in basischem Milieu die Epimerisierung an C₃ zu Pikropodophyllin (II) wesentlich schneller verläuft, als die Hydrolyse⁴. Eine Öffnung des Lactonrings von Podophyllotoxin unter Erhaltung der 2:3-*trans*-Konfiguration kann zwar nach RUTSCHMANN und RENZ⁵ durch Hydrazinolyse erreicht werden; das gebildete Podophyllinsäurehydrazid liess sich jedoch nicht in die freie Säure VI überführen⁶.

Die im folgenden beschriebene erste Partialsynthese der Podophyllinsäure (VI) basiert auf einer neuartigen Methode zur stereospezifischen Aufspaltung des Podophyllotoxin-Lactonrings. Wir fanden, dass sich beim Erwärmen von Podophyllotoxin (I) in Methanol mit Zinkchlorid in einer Gleichgewichtsreaktion (Umesterung) ein Gemisch von Produkten bildet, in dem neben Ausgangsmaterial zwei neue Lignanverbindungen (IV und V) vorliegen. Nach Abtrennung des Podophyllotoxins konnten die beiden neuen Komponenten durch Chromatographie in ein-

heitlicher kristallisierter Form isoliert und als Podophyllinsäure-methylester (IV) und Neopodophyllotoxin (V) - ein neues Isomeres des Podophyllotoxins - charakterisiert werden. Podophyllinsäure-methylester (IV), C₂₂H₂₆O₉, schmilzt bei 166-169°; $[\alpha]_D^{20} = -199^\circ$ (in Chloroform); IR-Bande bei 1738 cm⁻¹ in CH₂Cl₂. Durch Methanol-ZnCl₂ wird Podophyllinsäure-methylester (IV) zu Podophyllotoxin (I) relactonisiert. Verseifung von IV mit verdünnter Natronlauge liefert hingegen unter Epimerisierung Pikropodophyllinsäure (III) vom Doppelsmp. 153-157°/210-230°; $[\alpha]_D^{20} = -179,8^\circ$ (in Pyridin) und -100,4° (in Äthanol³).

Neopodophyllotoxin (V), C₂₂H₂₂O₈, kristallisiert aus Methanol-Äther-Pentan in Nadeln vom Smp. 225-237°; $[\alpha]_D^{20} = -52,4^\circ$ (in Chloroform); IR-Bande bei 1773 cm⁻¹ in CH₂Cl₂ (γ -Lacton). Mit Essigsäureanhydrid-Pyridin

¹ 12. Mitteilung über mitosehemmende Naturstoffe.

² Zur Nomenklatur der epimeren Hydroxysäuren aus Podophyllotoxin vgl. ⁵.

³ W. BORSCHKE und J. NIEMANN, Liebigs Ann. 499, 59 (1932).

⁴ J. L. HARTWELL und A. W. SCHRECKER, Fortschr. Chem. org. Naturst. 15, 83 (1958).

⁵ J. RUTSCHMANN und J. RENZ, Helv. chim. Acta 42, 890 (1959).

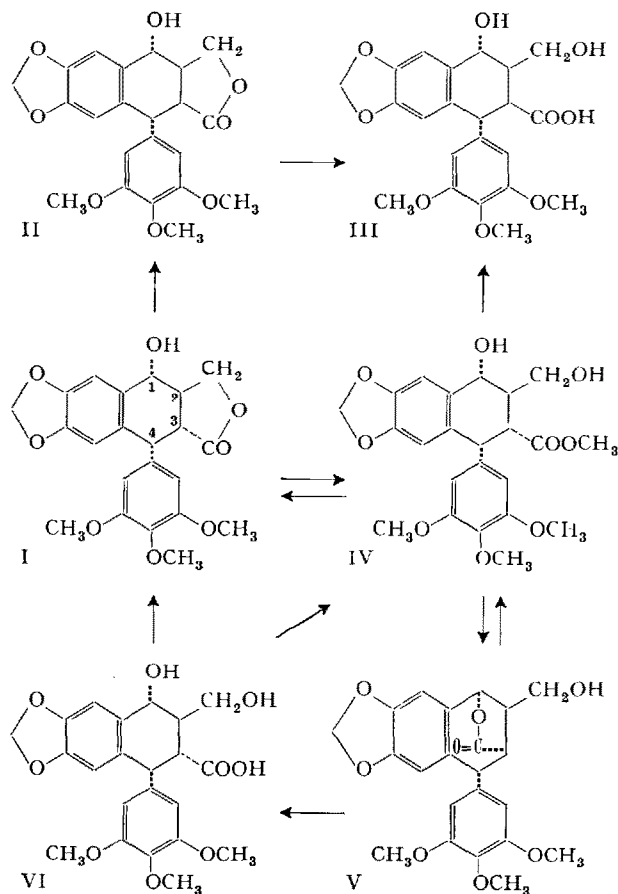
⁶ Sämtliche Bruttoformeln sind durch Mikroanalysen belegt.

liefert V ein Monoacetylderivat, $C_{24}H_{24}O_9$, mit Smp. 184–186°; $[\alpha]_D^{20} = -60,2^\circ$ (in Chloroform); IR-Banden bei 1777 und 1735 cm^{-1} in CH_2Cl_2 . Die für Neopodophyllotoxin vorgeschlagene Formulierung als 1,3-Lacton^{7,8} stützt sich unter anderem auf den Verlauf der alkalischen Hydrolyse. Mit NaOH entsteht nämlich aus Neopodophyllotoxin nicht die Pikrosäure III, sondern in guter Ausbeute die gesuchte Podophyllinsäure VI, $C_{22}H_{24}O_9$, (Smp. 160–167°; $[\alpha]_D^{20} = -286^\circ$ in Pyridin und $-195,3^\circ$ in Äthanol), deren Struktur durch folgende Korrelationen gesichert wird: Podophyllinsäure (VI) lactonisiert mit Di-cyclohexyl-carbodiimid leicht zu Podophyllotoxin. Durch Methylierung mit Diazomethan in Tetrahydrofuran entsteht aus VI ein Methylester $C_{23}H_{26}O_9$, der mit Podophyllinsäure-methylester (IV) identisch ist. Die molare Drehungsdifferenz zwischen Pikropodophyllin-

säure (III) und Podophyllinsäure (VI) ($\Delta[M]_D = -410^\circ$ in Äthanol) steht in guter Übereinstimmung mit dem Drehungsinkrement bei ähnlich gebauten Epimeren-Paaren (Tabelle).

Verbindungen	$[\alpha]_D$ (in Äthanol)	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$
Pikropodophyllinsäure	-100°	-432°	-410°
Podophyllinsäure	-195°	-842°	
Pikropodophyllin	0° ^a	0°	-448°
Podophyllotoxin	-108°	-448°	
Pikropodophyllinsäure-hydrazid ⁵	-106°	-473°	-447°
Podophyllinsäure-hydrazid ⁵	-206°	-920°	

^a $c = 0,008$, 2-dm-Rohr, Fehlergrenze $\pm 10^\circ$.



Die Gewinnung der Podophyllinsäure (VI) aus V bildet wie erwähnt den wichtigsten chemischen Hinweis für die dem Neopodophyllotoxin zugeschriebene Konstitution. Formel V erlaubt eine plausible Deutung für die Stereospezifität der Hydrolyse: durch die 1,3-Fixierung des Lactonrings im Neopodophyllotoxin wird aus räumlichen Gründen eine basenkatalysierte Epimerisierung an C-3 zu Pikroderivaten verunmöglicht.

Eine ausführliche Beschreibung der hier mitgeteilten Reaktionen wird in den *Helvetica Chimica Acta* erfolgen.

Summary. Methanolysis of podophyllotoxin (I) with ZnCl_2 as catalyst yields podophyllinic acid methyl ester (IV) and neopodophyllotoxin (V), a new isomer of podophyllotoxin. Neopodophyllotoxin which contains the lactone group in the 1,3-position is stereospecifically hydrolyzed by alkali to the hitherto unknown podophyllinic acid (VI).

M. KUHN UND A. VON WARTBURG

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, Sandoz AG, Basel (Schweiz), 4. Juni 1963.

⁷ Die jetzt für Neopodophyllotoxin postulierte Struktur V wurde früher dem Podophyllotoxin (I) erteilt: BORSCHÉ und NIEMANN³, E. SPÄTH, F. WESSELY und E. NADLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1773 (1932); vgl. ⁴.

⁸ Eine ähnliche Cyclisation unter Ausbildung einer 1,3-Ätherbrücke stellt die Überführung von Podophyllol zu Anhydropodophyllol dar: D. C. AYERS und P. J. S. PAUWELS, J. chem. Soc. **1962**, 5025.

Application of Oscillographic Polarography in Photochemistry of Some Pyrimidines, Purines and Aminoacids

The majority of results from the branch of photochemistry of nucleic acids, proteins and their compounds was derived from the post-irradiational changes of their ultraviolet absorption spectra^{1,2}.

In the following communication some of the possibilities are quoted for the application of alternating-current oscillographic polarography³ in the photochemistry of a number of pyrimidines, purines^{4–6} and amino acids^{7,8}. For our studies, we used a Polaroscope P 524 (Krizik,

Prague), which allowed us to follow the functions dE/dt against E (Figure 1) and a dropping mercury electrode

¹ E. CHARGAFF and J. N. DAVIDSON, *The Nucleic Acids*, vol. 3 (Academic Press Inc., New York 1960).

² L. WEIL and A. R. BUCHERT, Arch. Biochem. Biophys. **34**, 1 (1951).

³ J. HEYROVSKÝ and R. KALVODA, *Oscillographische Polarographie* (Akademie Verlag, Berlin 1960).

⁴ E. PALEČEK, Coll. Czech. Chem. Comm. **25**, 2283 (1960).

⁵ E. PALEČEK and D. KALÁB, Chem. listy **57**, 13 (1963).

⁶ H. BERG (Lecture), Symposium on Polarography in Chemotherapy, Biochemistry and Biology, Jena (September 1962).

⁷ D. KALÁB and F. FRANĚK, Pharmazie **10**, 31 (1955).

⁸ D. KALÁB, Pharmazie **11**, 526 (1956).