



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 317/70
C 07 D 493/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

636 870

⑳ Gesuchsnummer: 8927/78

㉔ Anmeldungsdatum: 23.08.1978

㉓ Priorität(en): 25.08.1977 US 827487

㉒ Patent erteilt: 30.06.1983

㉑ Patentschrift veröffentlicht: 30.06.1983

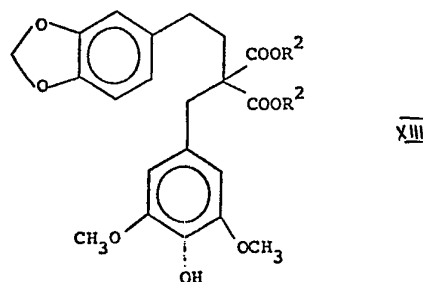
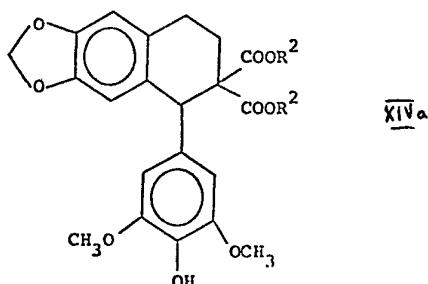
㉒ Inhaber:
The University of Rochester, Rochester/NY (US)

㉒ Erfinder:
Dr. Peter S. Rutledge, Remuera/Auckland (NZ)
Dr. Andrew S. Kende, Pittsford/NY (US)

㉒ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

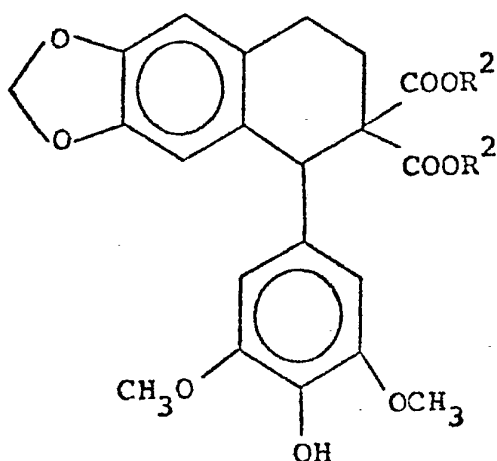
㉒ Herstellung von
1,2,3,4-Tetrahydro-2,2-dialkoxycarbonyl-1-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)6,7-methylenedioxy-naphthalin und dessen Verwendung zur Herstellung von Picropodophyllon.

㉒ Es wird eine Verbindung der Formel XIVa durch Ringschluss in einer Verbindung der Formel XIII hergestellt. Die Verbindung kann zur Totalsynthese von Picropodophyllon und Demethylpicropodophyllon verwendet werden. Die letzteren lassen sich leicht in bekannte antineoplastisch wirksame Mittel überführen.

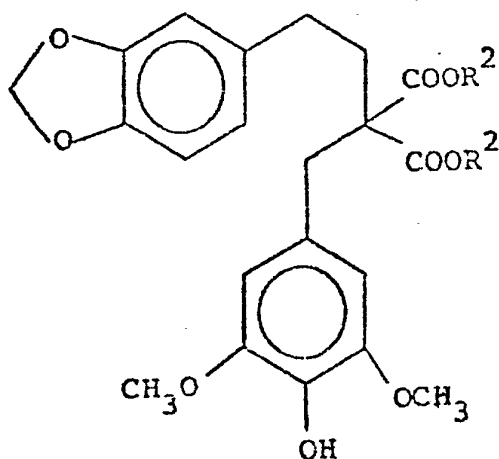


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin R² Niederalkyl darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



in einem inerten organischen Lösungsmittel mit 1 bis 2 molaren Äquivalenten von Thallium-(III)-trifluoracetat in Gegenwart eines Überschusses einer Lewis-Säure und bei einer Temperatur von 10 bis 35°C, behandelt wird, worauf das überschüssige Thallium-(III)-trifluoracetat mit einem milden Reduktionsmittel reduziert wird und worauf das gewünschte Produkt aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Lewis-Säure AlCl₃, ZnCl₂ oder Bortrifluoridätherat ist und in einem Anteil von 1 bis 10 Molen pro Mol Thallium-(III)-trifluoracetat verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, worin das milde Reduktionsmittel (a) Natriumbisulfid, Kaliumbisulfid, Natriummetabisulfid, Kaliummetabisulfid, Natriumthiosulfat, Kaliumthiosulfat, Schwefeldioxid, Zinnchlorid oder Zinkmetall ist, oder (b) KI, NaI oder LiI ist, gefolgt von Natriumbisulfid, Kaliumbisulfid, Natriummetabisulfid, Kaliummetabisulfid, Natriumthiosulfat, Kaliumthiosulfat, Zinnchlorid oder Zinkmetall zur Reduktion des freien Jods.

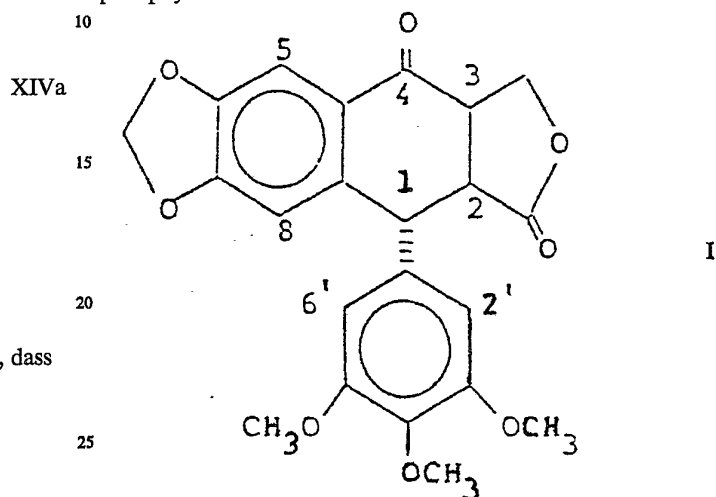
4. Verfahren nach Anspruch 2, worin die Lewis-Säure Bortrifluoridätherat ist und das milde Reduktionsmittel (a) Natriumbisulfid, Kaliumbisulfid, Natriummetabisulfid, Kaliummetabisulfid, Natriumthiosulfat, Kaliumthiosulfat oder Schwefeldioxid ist, oder (b) KI, NaI oder LiI ist, gefolgt von Natriumbisulfid, Kaliumbisulfid, Natriummetabisulfid, Kaliummetabisulfid, Natriumthiosulfat, Kaliumthiosulfat oder Schwefeldioxid zur Reduktion des freien Jods.

5. Verfahren nach Anspruch 4, worin die Lewis-Säure Bortrifluoridätherat ist.

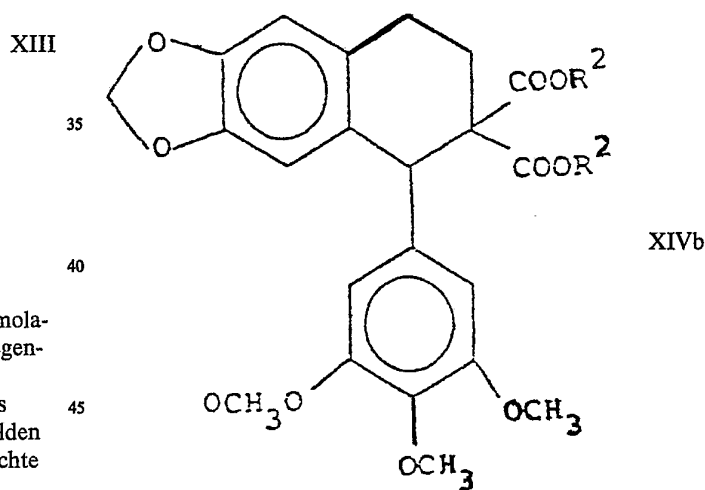
6. Verfahren nach Anspruch 5, worin R² Äthyl ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, worin die Reaktion bei ca. 20°C während einer Zeitdauer von 4 bis 18 h durchgeführt wird.

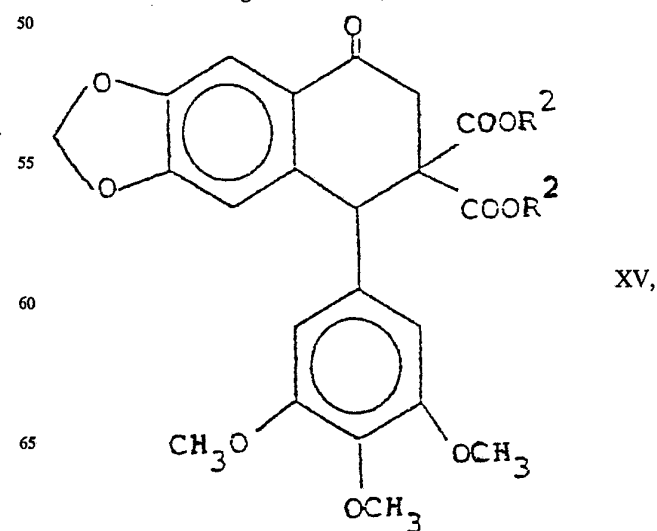
8. Verwendung der gemäß Anspruch 1 erhaltenen Verbindung der Formel XIVa zur Herstellung von (±) Picropodophyllon der Formel I



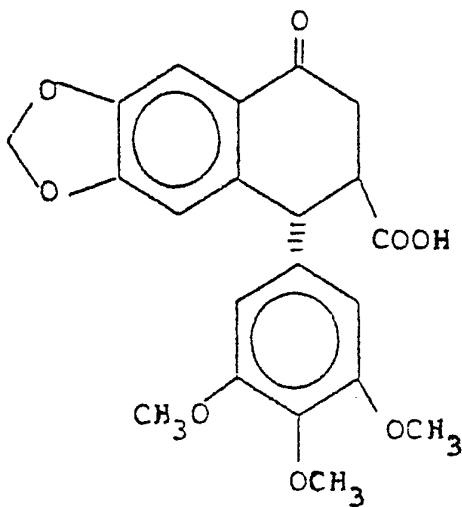
indem man die Verbindung der Formel XIVa zur Verbindung der Formel XIVb methyliert



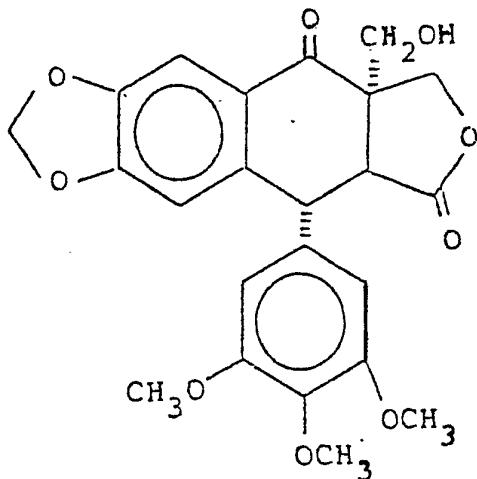
diese zur Verbindung der Formel (XV) oxidiert



diese durch Verseifung und Decarboxylierung in die Verbindung der Formel V überführt

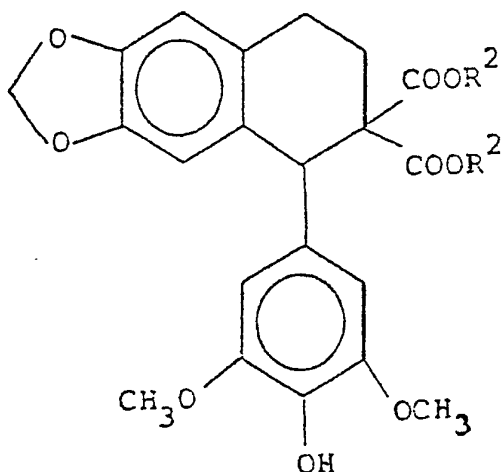


diese durch einen Ringschluss in Anwesenheit von Formaldehyd in die Verbindung der Formel XVI überführt

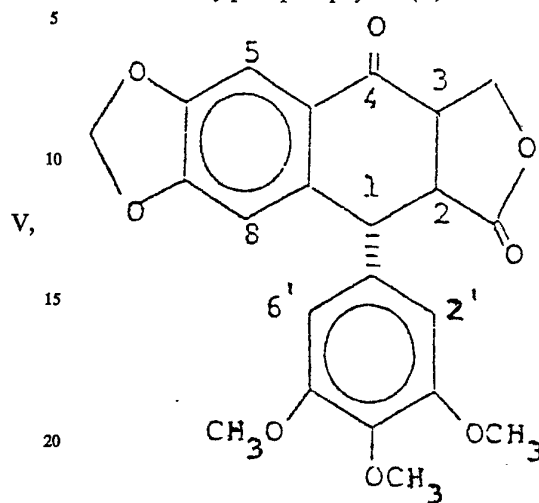


und durch Abspaltung der Hydroxymethylgruppe die Verbindung der Formel I erhält.

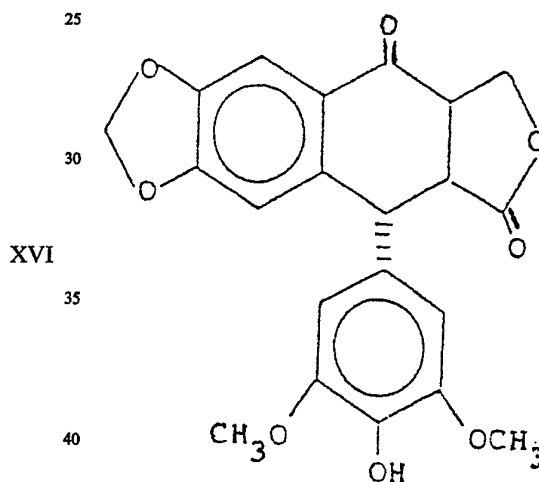
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel (XIVa)



und deren Verwendung in einer neuen und wirksamen Totalsynthese von (±)-Picropodophyllon (I). Die Verbindung der Formel (XIVa) kann aber auch für analoge Herstellung des (±)-4'-Demethylpicropodophyllon (II) verwendet werden.



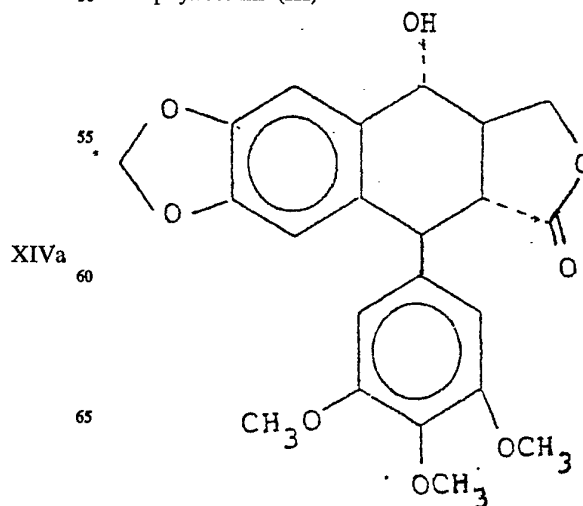
Picropodophyllon (I)



4'-Demethylpicropodophyllon (II)

Die Verbindungen (I) und (II) lassen sich leicht in herkömmlicher Weise in bekannte antineoplastisch wirksame Mittel, wie Podophyllotoxin, 4'-Demethylepipodophyllotoxin-β-D-äthyliden-glucosid und 4'-Demethylepipodophyllotoxin-β-D-thenylidenglucosid überführen.

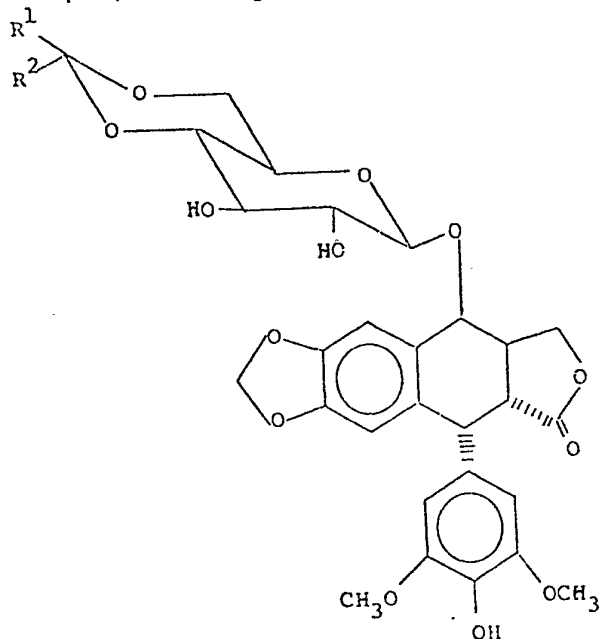
Podophyllotoxin (III)



III

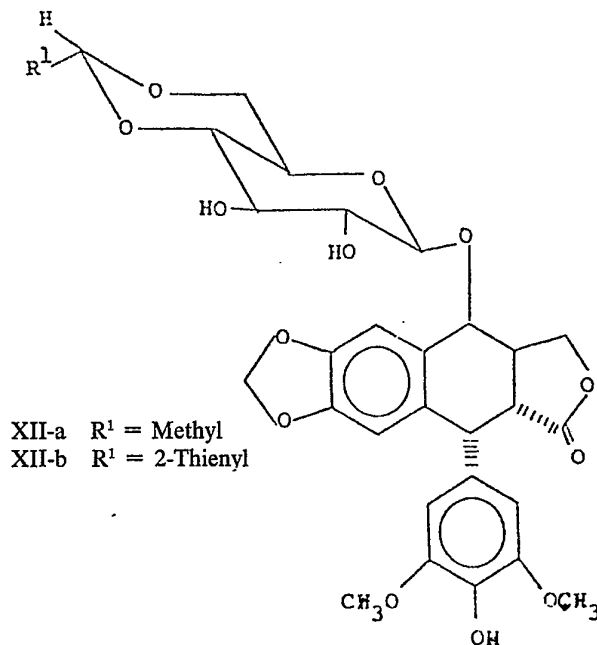
ein bekanntes Lignan-Lacton, isoliert aus verschiedenen Species von Podophyllum, ist ein wirksames zytotoxisches Mittel. Eine ganze Reihe verwandter Verbindungen mit der charakteristischen Aryltetralin-Ring-Struktur, entweder natürlich vorkommend oder deriviert von natürlich vorkommenden Verbindungen, sind bekannt, wobei einige dieser Verbindungen, antineoplastische Aktivität aufweisen, während andere in Verbindungen mit dieser Aktivität übergeführt werden können. Viele dieser Verbindungen konnten bis heute durch Totalsynthese hergestellt werden.

US-PS 3 524 844 beschreibt 4'-Demethylepipodophyllotoxin- β -D-(substituierte)-glucoside der Formel

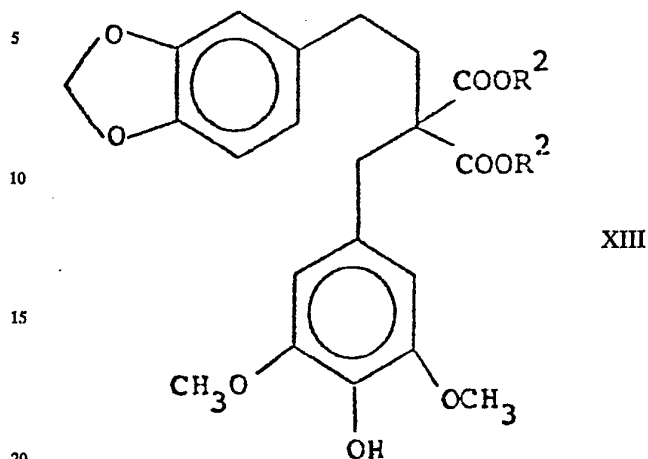


worin unter anderen R¹ Wasserstoff und R² Alkyl oder 2-Thienyl bedeutet, welche antineoplastische Mittel sind.

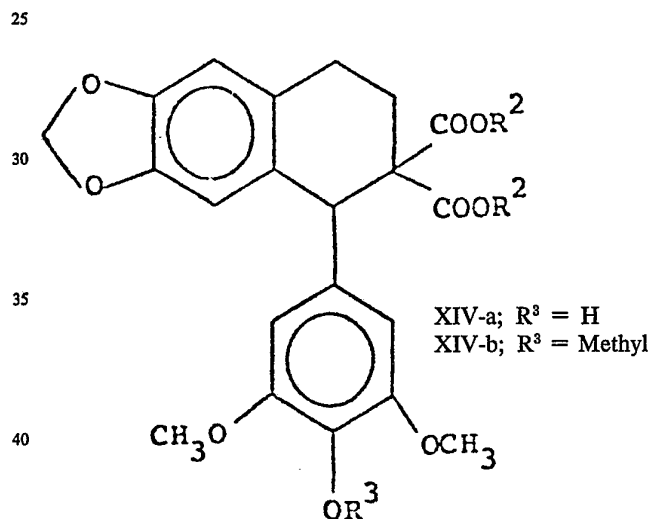
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue und wirksame Totalsynthesen von ($\pm$)-Picropodophyllon (I) und ($\pm$)-4'-Demethylpicropodophyllon (II), welche leicht in herkömmlicher Weise in bekannte antineoplastische Mittel übergeführt werden können, inklusive Podophyllotoxin (III) 4'-Demethylepipodophyllotoxin- β -D-äthylidenglucosid (XII-a; R¹ = Methyl) und 4'-Demethylepipodophyllotoxin- β -D-thenylidenglucosid (XII-b; R¹ = 2-Thienyl).



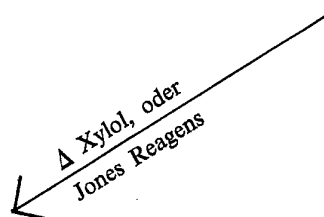
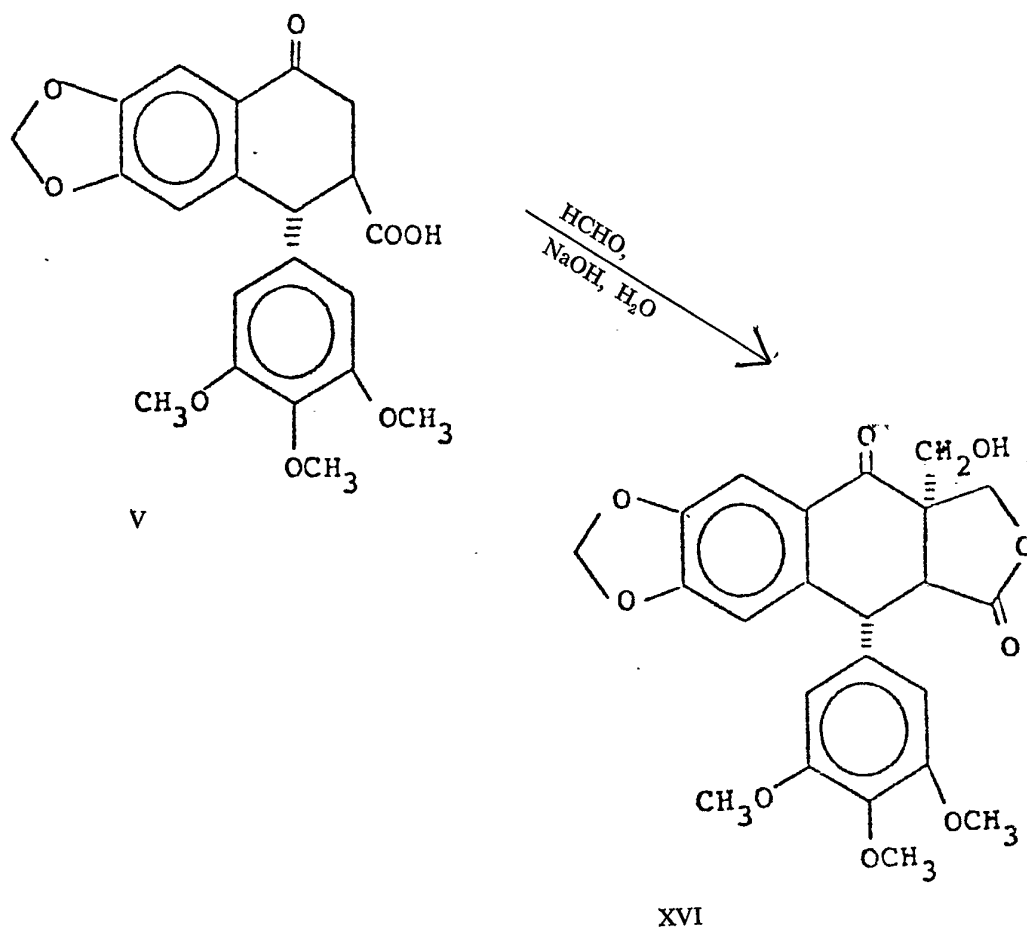
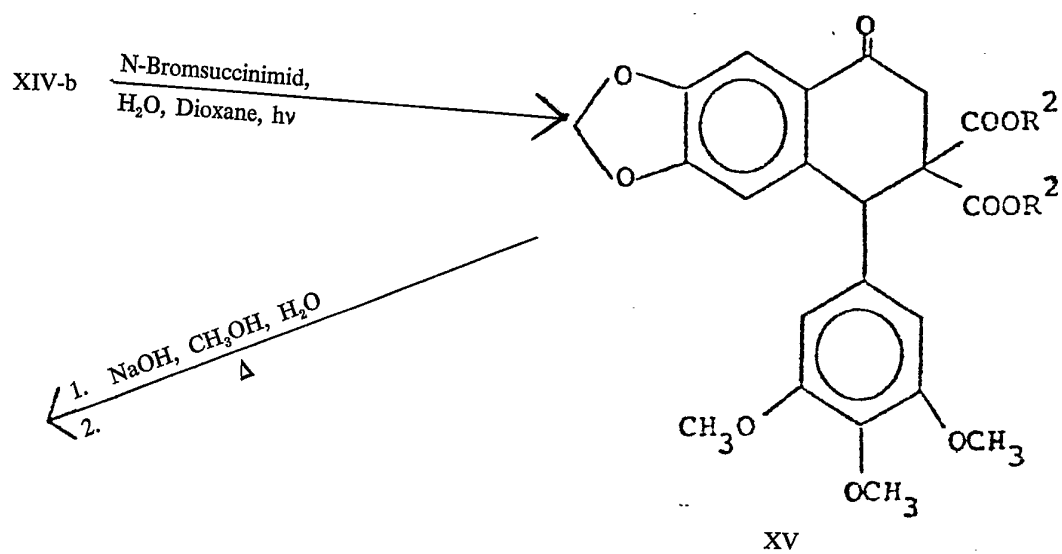
Verbindungen I und II können durch Totalsynthese hergestellt werden, ausgehend von der Verbindung (XIVa), die erfindungsgemäss aus einem Phenol der Formel XIII,



worin R² Niederalkyl darstellt, hergestellt wird. Die Verbindung XIII wird mit Thallium-(III)-trifluoracetat (TTFA) behandelt, wobei eine Verbindung der Formel XIV-a



erhalten wird, worin R³ Wasserstoff ist. Die Verbindung XIV-a kann mit Dimethylsulfat zu einer Verbindungen der Formel XIV-b methyliert werden, in welcher R³ Methyl bedeutet. Die Verbindungen XIV-a und XIV-b können dann individuell gemäss den nachfolgenden Reaktionsschritten in 4'-Demethylpicropodophyllon (II) oder Picropodophyllon (I) übergeführt werden. Das folgende Reaktionsschema illustriert die Verwendung der Verbindung XIV-b zur Herstellung von Picropodophyllon (I); bei Verwendung der Verbindung XIV-a als Ausgangsprodukt für die nachfolgende Reaktion kann man 4'-Demethylpicropodophyllon (II) herstellen.

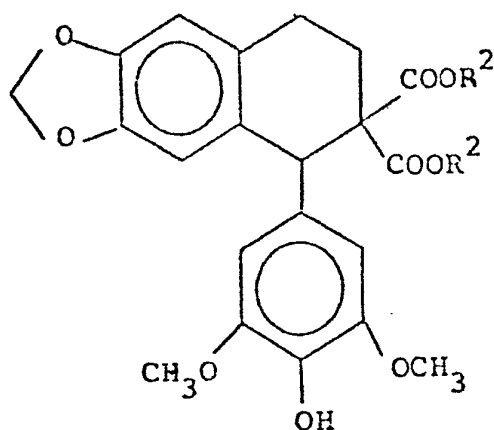


Picropodophyllon (I), hergestellt nach dem oben stehenden Reaktionsschema, kann in Picropodophyllin durch Zinkborhydrid-Reduktion übergeführt werden, wie beschrieben durch W. J. Gensler und Mitarb. in J. Am. Chem. Soc., 82, 6074-6081 (1960). Das so hergestellte Picropodophyllin kann durch das Gensler-Enolat Quenching-Verfahren in das bekannte antineoplastische Mittel Podophyllotoxin (III) übergeführt werden, wie beschrieben in J. Org. Chem., 31, 3224-7 (1966).

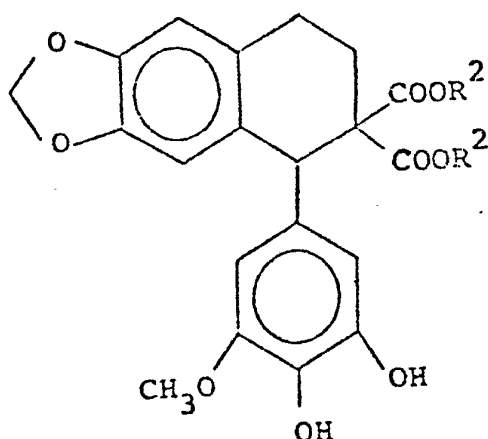
Wenn 4'-Demethylpicropodophyllon (II) nach dem obenstehenden Reaktionsschema hergestellt wird (ausgehend von der Verbindung XIV-a), kann es in herkömmlicher Weise in 4'-Demethylpodophyllotoxin übergeführt werden.

Das resultierende 4'-Demethylpodophyllotoxin kann dann in die bekannten antineoplastischen Mittel 4'-Demethylepipodophyllotoxin- β -D-äthylidenglucosid (XII-a) oder 4'-Demethylepipodophyllotoxin- β -D-thenylidenglucosid (XII-b) übergeführt werden, nach den Verfahren, beschrieben in US-PS 3 524 844.

Der Ringschluss der Verbindung XIII ($R^2 = \text{Äthyl}$) mit TTFA unter normalen Reaktionsbedingungen (z.B. 1,3-1,5 Äquivalente von TTFA, 1,2-Dichloräthan, 84°C, 30 min), gefolgt von Reduktion mit Natriumbisulfit, liefert eine 52%ige Ausbeute eines Gemisches, enthaltend ca. 17% Phenol XIV-a und ca. 83% Catechol XVII.



XIV-a

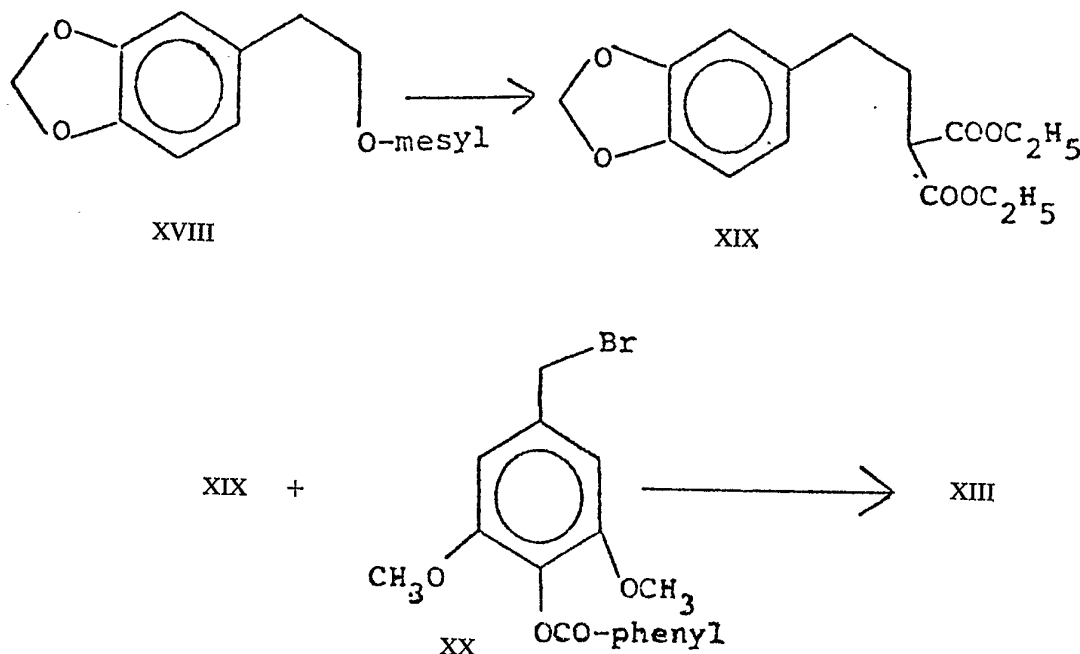


XVII

Wenn das gewünschte Endprodukt Picropodophyllon (I) für die nachfolgende Herstellung des antineoplastischen Mittels Podophyllotoxin, ist, ist eine solches Gemisch verwendbar, da die Methylierung mit Dimethylsulfat das gewünschte Produkt XVI-b als einziges Produkt liefert. Wenn jedoch das gewünschte Endprodukt 4'-Demethylpicropodophyllon (II) für die nachfolgende Herstellung von 4'-Demethylepipodophyllotoxin- β -D-(substituierte)-glucoside ist, wie XII-a und

XII-b, kann ein solches Gemisch von Phenyl XIV-a und Catechol XVII nicht verwendet werden. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass der oxidative Ringschluss von XIII mit TTFA in Gegenwart eines Überschusses einer Lewis-Säure gute Ausbeuten des Phenols XIV-a als einzigem Produkt liefert. Die Reaktion erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichloräthan, oder ähnliche, unter Verwendung von ca. 1 bis ca. 2 Molen (und vorzugsweise von ca. 1 bis ca. 1,5 Molen) TTFA pro Mol der Verbindung XIII in Gegenwart eines Überschusses einer Lewis-Säure wie AlCl_3 , ZnCl_2 , Bortrifluoridätherat oder ähnliche (vorzugsweise jedoch Bortrifluoridätherat). Bis zu 10 Molen Lewis-Säure werden verwendet pro Mol TTFA; es können sogar grössere Anteile eingesetzt werden, ohne dass jedoch die Ausbeute des gewünschten Produkts verbessert wird. Die Reaktion erfolgt bei einer Temperatur von ca. 10 bis ca. 35°C (am besten bei Zimmertemperatur) während ca. 24 h oder mehr (und vorzugsweise von ca. 4 bis ca. 18 h). Nach Beendigung der Reaktion wird ein mildes Reduktionsmittel zugegeben um überschüssiges TTFA zu reduzieren. Solche milde Reduktionsmittel sind bekannt und sind z.B. Natriumbisulfit, Kaliumbisulfit, Natriummetabisulfit, Kaliummetabisulfit, Natriumthiosulfat, Kaliumthiosulfat, Schwefeldioxid, Zinnchlorid, Zinkmetall, KI, NaI, LiI und ähnliche. Wenn KI, NaI oder LiI zur Reduktion von überschüssigem TTFA verwendet werden, ist es wünschbar einen genügenden Anteil eines weiteren milden Reduktionsmittels, z.B. Natriummetabisulfit, zuzugeben, um das gebildete freie Jod zu reduzieren.

In der vorliegenden Beschreibung bedeutet der Ausdruck «Niederalkyl» eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen. Alle Temperaturangaben erfolgen in °C. «Florasil» ist eine registrierte Handelsmarke der Floridin Company für Magnesia-Silicagel (Magnesiumsilicat), verwendet in der Chromatographie.

Herstellung des Ausgangsprodukts XIII ($R^2 = \text{Äthyl}$)

Äthyl-2-carbäthoxy-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butyrat (XIX)

Eine 50%ige Dispersion von 1,92 g (40 mMol) NaH in Mineralöl wurde in einen vorher erhitzten Rundkolben gegeben und das Mineralöl wurde durch Waschen mit Hexan entfernt. 50 ml Benzol wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde mit Stickstoff überschichtet. 7,05 g (44 mMol) Diäthylmalonat wurden tropfenweise unter Wasserstoffentwicklung zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde das Reaktionsgemisch bis knapp unterhalb Rückflusstemperatur erhitzt, und anschliessend wurden 4,90 g (20 mMol) 2-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-äthylmesylat (XVIII) in 30 ml Benzol auf einmal mit einer Injektionsspritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Umrühren während 14 h rückflusiert und dann abgekühlt. Anschliessend wurde es in einen Scheidetrichter übergeführt und mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man ein Öl, aus dem überschüssiges Diäthylmalonat durch Evakuieren auf 1 mm Hg bei 70°C entfernt wurde. Man erhielt 5,8 g (94%) eines Rohprodukts (XIX), welches genügend rein war für die nachfolgende Reaktion, welches jedoch durch Destillation bei 1 mm Hg gereinigt werden konnte, Sdp. 163-171°C.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1730

NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 6,66 (Multipl., 3H), 5,89 (Singulett, 2H), 4,19 (Quartett, $J=7$, 4H), 3,31 (Tripl., $J=7$, 1H), 2,59 (Tripl., $J=7$, 2H), 2,19 (Multipl., 2H).

MS (70 eV): m/e 808 (M^+), 217, 189, 148.

Äthyl-2-carbäthoxy-2-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butyrat (XIII)

Eine 50%ige Dispersion von 40 mg (0,8 mMol) NaH in Mineralöl wurde in einen Rundkolben gegeben und das Mineralöl wurde durch Waschen mit Hexan entfernt. 67,8 mg (0,22 mMol) der Verbindung XIX in 1 ml Benzol wurden zugegeben, gefolgt von vorsichtiger Zugabe von 3,6 μl (0,20 mMol) Wasser. Anschliessend wurden 70,2 mg (0,20 mMol) 4-Benzoyloxy-3,5-dimethoxybenzylbromid (XX) in 0,3 ml Dimethylformamid zugegeben und das Gemisch wurde während 3 h bei 50°C gerührt. Anschliessend wurde es vorsichtig in 4%ige HCl gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit gesättigter Natriumbicarbonat-

lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt 77,4 mg (82%) der genannten Verbindung (XIII) als klares Öl. Durch Ausschütteln mit Äther erhielt man einen weissen Feststoff, der aus Methanol umkristallisiert wurde, Smp. 80-81°C.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3530, 1730

NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 6,56 (Multipl., 3H), 6,29 (Singulett, 2H), 5,83 (Singulett, 2H), 5,40 (breites Singulett, 1H), 4,15 (Quartett, $J=7$, 4H), 3,77 (Singulett, 6H), 3,19 (Singulett, 2H), 2,50 (Multipl., 2H), 2,04 (Multipl., 2H), 1,21 (Tripl., $J=7$, 6H).

MS (70 eV): m/e 474 (M^+), 460, 429, 383, 326, 280.

Analyse für: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_9$

berechnet: C 63,27 H 6,38

gefunden: C 63,52 H 6,37

Beispiel 1

2,2-Dicarbäthoxy-1-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-methylenoxytetralin (XIV-a; $R^2 = \text{Äthyl}$)

Eine Suspension von 733 mg (1,35 mMol) Thallium-(III)-trifluoracetat in 12 ml Dichlormethan wurde im Eisbad unter Stickstoff abgekühlt. 474 mg (1,00 mMol) Äthyl-2-carbäthoxy-2-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butyrat (XIII; $R^2 = \text{Äthyl}$) und 1,45 ml (11,49 mMol) Bortrifluoridätherat wurden rasch zugegeben, das Gemisch wurde auf Zimmertemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Anschliessend wurden Kaliumjodid in Überschuss zugegeben, das Gemisch wurde während 30 min gerührt, mit Natriumcarbonat basisch gemacht und mit 300 mg (1,58 mMol) Natriummetabisulfid versetzt. Das Thallium(I)-jodid wurde abfiltriert und gründlich mit Chloroform gewaschen. Äthylacetat wurde zum vereinigten Filtrat und Waschlösung gegeben, die organische Phase wurde getrocknet (Kochsalzlösung, Natriumsulfat) und die Lösungsmittel wurden entfernt. Eine Ätherlösung des erhaltenen braunen Feststoffs, 430 mg, wurde auf eine Säule mit Florisil gegeben. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man ein gelbes Öl, aus dem feine weisse Nadeln ausfielen (260 mg, 55%) nachdem Äther zugegeben wurde. Nach Umkristallisieren aus Äther erhielt man 2,2-Dicarb-

äthoxy-1-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)-6,7-methylen-dioxytetralin als weisse Nadeln, Smp. 147-148°.

NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 6,52 (Singulett, 1H), 6,40 (Singulett, 1H), 6,24 (Singulett, 2H), 5,84 (Singulett, 2H), 5,36 (breit, 1H, OH) 4,72 (Singulett, 1H), 4,28-3,88 (zwei überlagerte Quartetts, 4H) 3,76 (Singulett, 6H), 2,86-2,28 (Multipllett, 4H), 1,16 (Quartett, zwei überlagerte Triplets, 6H)

MS (70 eV): 472 (M⁺), 455, 398.

Beispiel 2

2,2-Dicarbäthoxy-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-6,7-methylen-dioxytetralin (XIV-b; R² = Äthyl)

6,5 g (11,96 mMol) Thallium-(III)-trifluoracetat wurden in 75 ml 1,2-Dichloräthan suspendiert und unter Stickstoff auf Rückflusstemperatur erhitzt. 4,2 g (8,86 mMol) Äthyl-2-carbäthoxy-2-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butyrat (XIII) in 5 ml 1,2-Dichloräthan wurden zugegeben, worauf das Reaktionsgemisch tief rot wurde. Nach 30 min Rückflusieren wurde die Lösung abgekühlt, in gesättigte Natriumbisulfatlösung gegossen, wobei die Farbe nach gelb umschlug. Die wässrige Phase wurde mit Äthylacetat extrahiert und die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man ein braunes Öl, welches in 50 ml Aceton gelöst wurde. Dazu wurden 3 ml Dimethylsulfat und 18 g wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht rückflusiert, abgekühlt und in Wasser gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und der Chloroformextrakt wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man ein braunes Öl, welches durch Ausschütteln mit Methanol 1,8 g der genannten Verbindung (XIV-b; R² = Äthyl) ergab. Chromatographieren des Methanolrückstands auf Silicagel (1/1 Äther/Cyclohexan) ergab weitere 0,5 g (45% Totalausbeute). Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man einen weissen Feststoff (Smp. 149-152°).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1730

NMR (CDCl₃, 100 MHz-PFT): δ 6,54 (Singulett, 1H) 6,43 (Singulett, 1H), 6,23 (Singulett, 2H), 5,86 (Dublett, J = 1,2, 2H), 4,76 (Singulett, 1H), 4,08 (zwei überlagerte Quartetts, 4H), 3,79 (Singulett, 3H), 3,74 (Singulett, 6H), 2,84-2,30 (Multipllett, 4H), 1,21 (Triplett, J = 7,2, 3H), 1,12 (Triplett, J = 7,3, 3H)

MS (70 eV): m/e 486 (M⁺), 468, 411, 367

Analyse für: C₂₆H₃₀O₉

berechnet: C 64,18 H 6,23

berechnet: C 64,06 H 6,24

Beispiel 3

2,2-Dicarbäthoxy-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-6,7-methylen-dioxy-4-tetralon (XV; R² = Äthyl)

In ein kleines Pyrexrohr mit Rührer wurden 50 mg 2,2-Dicarbäthoxy-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-6,7-methylen-dioxytetralin (XIV-b; R² = Äthyl) und 72 mg (4,0 Äquivalente) N-Bromsuccinimid (umkristallisiert aus Wasser) gegeben. 2 ml Dioxan wurden in das Reaktionsgefäß destilliert (aus Na/Benzophenon) und das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und unter Stickstoff gebracht. Das Gemisch wurde während 2 min mit einer Quarzlampe bestrahlt, wobei gleichzeitig mit kaltem Wasser gekühlt wurde. Anschliessend wurden 30 µl Wasser eingespritzt und die Bestrahlung und das

Abkühlen wurde während 18 bis 20 min fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in gesättigte Natriumbisulfatlösung gegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit 2N Natriumhydroxid, zweimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man die gewünschte Verbindung (XV; R² = Äthyl) zusammen mit dem Ringbromierungsprodukt bei C-2' (< 10%). Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 46 mg (90% der reinen Verbindung (Smp. 152-153°C).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1730, 1690

NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 7,49 (Singulett, 1H), 6,63 (Singulett, 1H), 6,24 (Singulett, 2H), 5,99 (Singulett, 2H), 5,05 (Singulett, 1H), ~4,08 (zwei überlagerte Quartetts, 4H), 3,79 (Singulett, 3H), 3,72 (Singulett, 6H), 3,24 (Singulett, 2H), ~δ 1,12 (zwei überlagerte Triplets, 6H)

MS (70eV): m/e 500 (M⁺), 455, 426, 405, 381

Analyse für: C₂₆H₂₈O₁₀

berechnet: C 62,39 H 5,64

gefunden: C 62,42 H 5,66

Beispiel 4

trans-1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-methylen-dioxy-4-tetralon-2-carbonsäure (V)

45 mg 2,2-Dicarbäthoxy-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-6,7-methylen-dioxy-4-tetralon (XV; R² = Äthyl) wurden in 10 ml Methanol suspendiert. 10 ml 5%ige wässrige NaOH wurden zugegeben und das Gemisch wurde während 3,5 h rückflusiert. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Äther gewaschen. Die basische Phase wurde mit verdünnter Schwefelsäure auf pH 2 gebracht und viermal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde anschliessend zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man einen weissen Feststoff, welcher unter Stickstoff kurz auf 110°C erhitzt wurde. Umkristallisation des weissen Feststoffs aus Methanol ergab 24 mg (66%) der gewünschten Verbindung, Smp. 221-223°C.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1710, 1685, 3500-3000 breit.

NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 9,86 (Singulett, breit austauschbar, 1H), 7,49 (Singulett, 1H), 6,48 (Singulett, 1H), 6,30 (Singulett, 2H), 6,01 (Singulett, 2H), 5,52 (breites Dublett, 1H), 4,78 (Singulett, 3H), 4,72 (Singulett, 6H), 3,30 (Multipllett, 1H), 2,80 (breites Dublett, 2H)

MS (70 eV): m/e 400 (M⁺), 385, 372, 369, 355.

Beispiel 5

(±)-3-Hydroxymethylpicropodophyllon XVI

46 mg Trans-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-6,7-methylen-dioxy-4-tetralon-2-carbonsäure (V) wurden in 1 ml 5% Natriumhydroxid gelöst. 1,9 ml (37%) Formaldehyd wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 24 h gerührt. Die Lösung wurde anschliessend mit Wasser verdünnt und mit 5%iger Salzsäure angesäuert. Anschliessend wurde zweimal mit Chloroform und zweimal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration, Einengen im Vakuum, Chromatographie (SiO₂, Benzol/Äthylacetat, 3/2) und Umkristallisieren aus Benzol erhielt man 30 mg (59%) der gewünschten Verbindung, Smp. 107-109°C.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1780, 1680, 3400

NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 7,46 (Singulett, 1H), 6,68 Singulett, 1H), 6,14 (Singulett, 2H), 6,07 (Singulett, 2H), 4,77 (breites Singulett, 1H), 4,48 (AB Quartett, 2H), 3,80 (Singulett, 3H), 3,73 (Singulett, 6H), 3,73 (überlagertes 2H, breit), 3,38 (Dublett, 2H).

MS (70eV): m/e 442 (M⁺), 412, 411, 397.

Beispiel 6

(±)-Picropodophyllon (I)

A. Retroaldol-Methode

12 mg 3-Hydroxymethylpicropodophyllon (XVI), gelöst in 2 ml trockenem Xylol in einem verschlossenen Reaktionsgefäß wurden während 40 h auf 190°C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographieren auf Silicagel (Methylenchlorid/Aceton, 7/1) erhielt man 7,6 mg (70%) von (±)-Picropodophyllon.

B. Oxidations-Verfahren

Ein grosser Überschuss von Jones-Reagens wurde zu 24 mg 3-Hydroxymethylpicropodophyllon (XVI) in 3 ml

Aceton gegeben. Nach 45 min wurde die Reaktion mit Methanol zum Stillstand gebracht und das Ganze in Chloroform gegeben. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren, Einengen im Vakuum und Chromatographieren wie unter A beschrieben, erhielt man 15,1 mg (71%) (±)-Picropodophyllon.

Das synthetische (±)-Picropodophyllon wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei sich ein Schmelzpunkt von 198-199,5° ergab. Sämtliche Spektraldaten (IR, NMR, MS und UV) und Dünnschichtchromatographie in sechs Lösungsmittelsystemen waren identisch mit denjenigen einer natürlichen Probe von (-)-Picropodophyllon, hergestellt durch Equilibrieren und MnO₂-Oxidation von natürlichem Podo-
15 phyllotixin.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1765, 1670

NMR (CDCl₃, 100 MHz, PFT): δ 7,495 (Singulett, 1H), 6,684 (Singulett, 1H), 6,231 (Singulett, 2H), 6,040 (Singulett, 2H), 5,3 (breites Multiplett), 3,799 (Singulett, 3H),
20 3,750 (Singulett, 6H), 3,300 (Dublett)

US (abs. Äthanol): λ_{max} 320, 278, 237 und 210 nm

MS (70 eV): 412 (M⁺), 397, 381, 367, 354, 337, 327, 313.