

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

71. Jahrgang · Nr. 20 · Seite 637–656 · 21. Oktober 1959

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

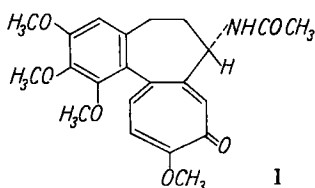
Synthese des Colchicins

Von Dr. J. SCHREIBER, Dr. W. LEIMGRUBER, M. PESARO, Dr. P. SCHUDEL
und Dr. A. ESCHENMOSER¹⁾

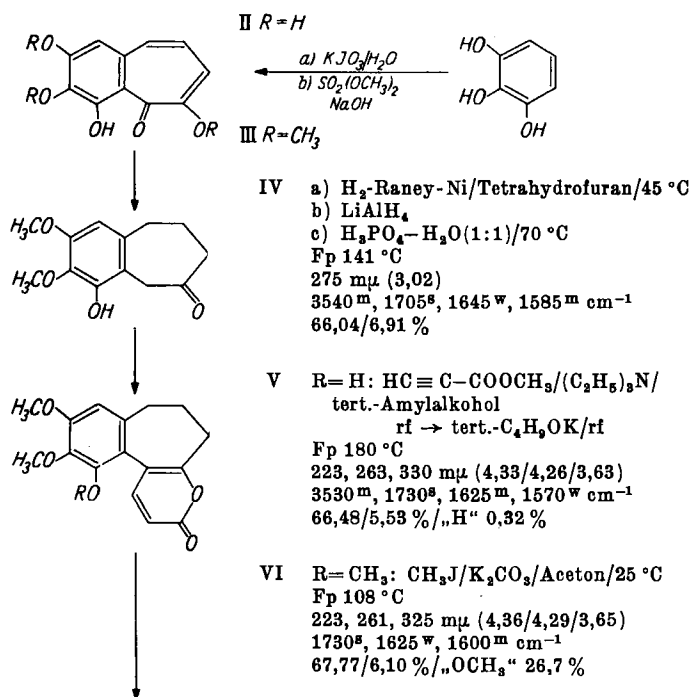
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

Diese Totalsynthese geht von Purpurogallin aus und führt in 20 Stufen über Desacetylaminocolchicein und (±)-Desacetyl-isocolchicinamid zum natürlichen (–)-Colchicin.

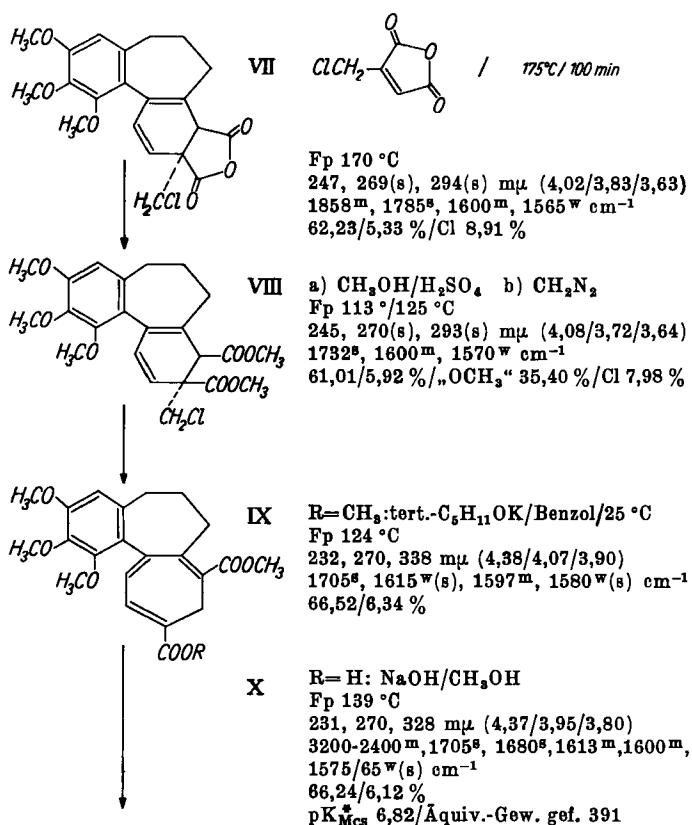
Das seit über einem Jahrhundert²⁾ bekannte Hauptalkaloid der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale* L.), Colchicin, nimmt in struktur-chemischer Beziehung und auch hinsichtlich seiner biologischen Wirkung eine Sonderstellung unter den Alkaloiden ein. Die Aufklärung seiner Konstitution im Sinne der Formel I, das Resultat zum Teil klassischer Untersuchungen verschiedener Forschungsgruppen³⁾, ist im laufenden Jahrzehnt abgeschlossen worden. Hier berichten wir über eine Totalsynthese dieses Naturstoffes.



Schema 1⁴⁾



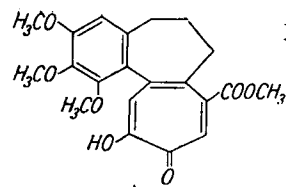
¹⁾ Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren Gegenstand eines Vortrages vor der „Gordon Research Conference on Steroids and Related Natural Products“ in New Hampton, USA, 6. Aug. 1959.



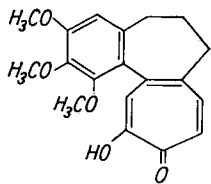
²⁾ P. J. Pelletier u. J. B. Caventou, Ann. chim. phys. [2] 14, 82 [1820]; Ph. L. Geiger, Ann. Chem. Pharm. 7, 274 [1833]; M. L. Oberlin, Ann. chim. phys. [2] 50, 108 [1857].

³⁾ Vgl. die Zusammenfassung der älteren Arbeiten, besonders jener von S. Zeisel u. Mitarb. (1883–1913) und A. Windaus u. Mitarb. (1910–1924), in R. H. F. Manske u. H. L. Holmes, The Alkaloids, II, Academic Press Inc., New York 1952; J. W. Cook u. J. D. Loudon, Colchicine, S. 261–329; ferner u. a.: M. J. S. Dewar, Nature [London] 155, 142 [1945]; J. Čech u. F. Šantavý, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. [Prag] 74, 532 [1949]; J. W. Cook, J. Jack, J. D. Loudon, G. L. Buchanan u. J. MacMillan, J. chem. Soc. [London] 1951, 1397; H. Rapoport, A. R. Williams u. M. E. Cisney, J. Amer. chem. Soc. 73, 1414 [1951]; M. V. King, J. L. De Vries u. R. Pepinsky, Acta Crystallogr. 5, 437 [1952]; H. Corradi u. E. Hardegger, Helv. chim. Acta 38, 2030 [1955].

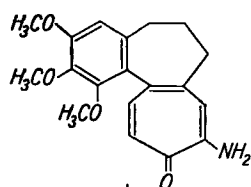
⁴⁾ In den Schemata 1–4 sind für jedes Zwischenprodukt angegeben: 1.) Reaktionsbedingungen der jeweils zur entsprechenden Verbindung führenden Stufe; rf = Rückfluß; 2.) Schmelzpunkt (unkorrigiert); 3.) UV-Spektrum, aufgenommen in Äthanol (Ausnahmen sind besonders vermerkt); 4.) IR-Spektrum: die für die Interpretation wichtigen Banden im Gebiete 1500–3700 cm⁻¹; aufgenommen in 5-proz. Chloroform-Lösung (Ausnahmen sind besonders vermerkt; s, m, w bedeuten approximative Intensitätsbezeichnungen: stark, mittel, schwach) e) Analysenwerte der CH-Bestimmung.



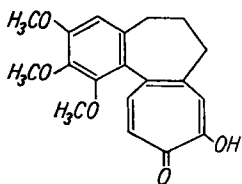
XI a) OsO_4 , b) $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{O}_2/11/3$ h
Fp $148^\circ/158^\circ\text{C}$
251,301,350,420 μm (4,13/4,11/4,08/4,03)
in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1$ Vol % 0,1 n NaOH
248, 315, 385 μm (4,40/4,19/3,93)
in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1$ Vol % 0,1 n HCl
3220^w, 1735^s, 1620^m, 1600^s, 1535^m cm^{-1}
65,34/5,74 % / „OCH₃“ 32,12 %
 $\text{pK}_{\text{MCS}}^* 7,72$



XII a) 1 n NaOH/rt/30 min.
b) $260^\circ\text{C}/10$ min./Quarzpulver
Fp 144°C
242, 251(s), 308, 352(s), 372, 385 μm
(4,48/4,36/4,25/3,98/4,03/4,01)
in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1$ Vol % 0,1 n HCl
246,289,348,415 μm (4,33/4,32/4,15/4,11)
in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1$ Vol % 0,1 n NaOH
3200^w, 1615^m, 1595^s, 1550^m cm^{-1}
69,72/5,97 %
 $\text{pK}_{\text{MCS}}^* 9,02$

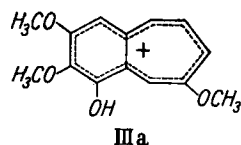


XIII a) $\text{TsCl}/\text{Pyridin}$ b) $\text{NH}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/100^\circ\text{C}$
Fp 216°C
248, 278(s), 355, 374, 403(s) μm
(4,51/3,95/4,31/4,25/4,04)
3540^w, 3380^m, 1605^s, 1535^s, cm^{-1}
(38 Banden)
69,70/6,67 % / N 4,38 %

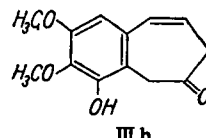


XIV 2 n NaOH/Dioxan/rt
Fp 158°C
244, 355 μm (4,57/4,30)
3360^m, 3180^m, 1600^s, 1590(s)^s, 1545^s cm^{-1}
in KBr (45 Banden)
68,88/6,06 %

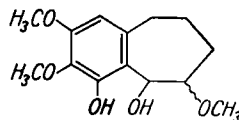
Das durch Oxydation von Pyrogallol leicht erhältliche Purpurogallin II⁵⁾ läßt sich in Anlehnung an die für die Herstellung des Trimethoxy-benzuberons IVa⁶⁾ aus II bekannten Methoden⁷⁾ auf zwei verschiedenen Wegen in das Dimethoxy-hydroxy-benzuberone IV überführen: a) über das durch Reduktion des Trimethyläthers III⁸⁾ mit LiAlH_4 zugängliche Benzotropylium-Kation IIIa, welches bei der Reduktion mit Zink in wässriger Schwefelsäure das Keton IIIb liefert, b) durch katalytische Hydrierung von III, Nachreduktion mit LiAlH_4 und direkt anschließende Behandlung des rohen Stereoisomerengemisches IIIc⁹⁾ mit Phosphorsäure. Auf dem letzteren, ergiebigeren Wege kann das Keton IV ohne Isolierung der Zwischenstufen in Ausbeuten bis zu 60% gewonnen werden.



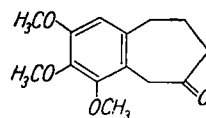
IIIa



IIIb

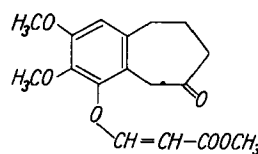


IIIc

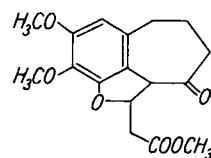


IVa

Bei der in tert.-Amylalkohol durch Triäthylamin induzierten und durch nachträgliche Zugabe von Kalium-tert.-Amylat bewirkten Kondensation von IV mit Propiolsäuremethylester entsteht in einer leicht und einheitlich ablaufenden Reaktionsfolge das tricyclische Hydroxy- α -pyron-Derivat V. Diese Anellierung verläuft über Zwischenprodukte der Struktur Va und Vb; bei Anwendung entsprechend modifizierter Reaktionsbedingungen lassen sich kristallisierte Isomere dieses Typus in hoher Ausbeute isolieren.

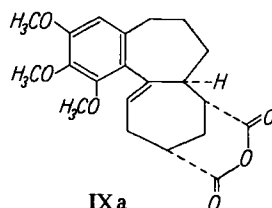


Va

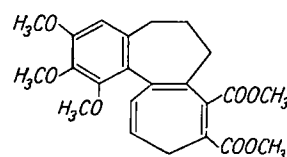


Vb

Das Trimethoxy- α -pyron-Derivat VI geht beim Erhitzen mit Chlormethyl-maleinsäureanhydrid¹⁰⁾ unter gleichzeitiger Abspaltung von Kohlendioxyd eine Dien-Reaktion ein, wobei sich in über 70-proz. Ausbeute ein tetracyclisches Anhydrid bildet, dem wir die Konstitution VII zuordnen. Der entsprechende, durch Methanolyse und Nachbehandlung mit Diazomethan erhältliche Dicarbonsäure-diester VIII unterliegt bei der Behandlung mit Kalium-tert.-Amylat in Benzol einer äußerst glatt verlaufenden internen Alkylierung, die in einer Ringverweiterung zu IX resultiert (Ausb. > 80%). Das IR-Spektrum ($\tilde{\nu}$ CO 1805, 1758 cm^{-1}) des durch katalytische Hydrierung, anschließende Äquilibrierung mit Natrium-methylat und Anhydratisierung der entsprechenden Dicarbonsäure gewonnenen Tetrahydro-anhydrids IXa beweist die relative Lage der Carbomethoxy-Gruppen in IX und zeigt, daß die Reaktion an VIII in Übereinstimmung mit der Erwartung unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht den alternativen Weg zu IXb einschlägt.



IXa



IXb

Fp 183°C . 221, 259 μm (4,40/4,10) 1805^m, 1758^s cm^{-1}

Die Tropolonisierung der durch partielle alkalische Hydrolyse von IX leicht erhältlichen Monocarbonsäure X konnte nach zwei Methoden verwirklicht werden. Der direkte und zugleich ergiebigere Weg besteht in der oxydativen Decarboxylierung des Mono-Addukts von X und Osmiumtetroxyd durch Erhitzen desselben in schwach

⁵⁾ T. W. Evans u. W. M. Dehn, J. Amer. chem. Soc. 52, 3647 [1930]; J. A. Barltrop u. J. S. Nicholson⁶⁾; R. D. Haworth, B. P. Moore u. P. L. Pauson, J. chem. Soc. [London] 1948, 1045; 1949, 3271.

⁶⁾ H. Rapoport u. J. E. Campion, J. Amer. chem. Soc. 73, 2239 [1951].

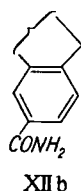
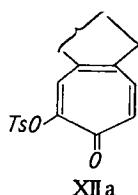
⁷⁾ A. Eschenmoser u. H. H. Rennerhard, Helv. chim. Acta 36, 290 [1953]; G. N. Walker, J. Amer. chem. Soc. 77, 6699 [1955].

⁸⁾ J. A. Barltrop u. J. S. Nicholson, J. chem. Soc. [London] 1948, 116.

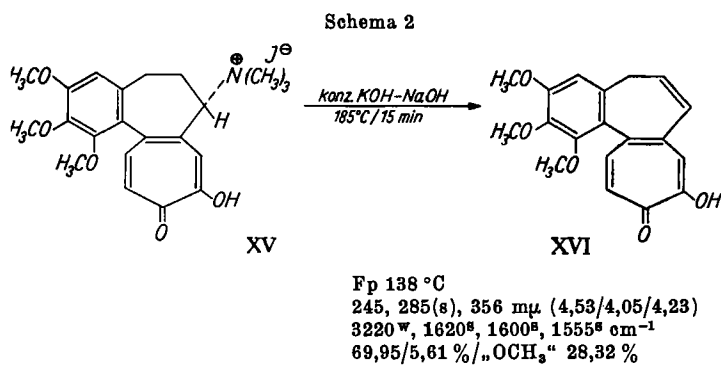
⁹⁾ R. D. Haworth u. Mitarb.⁶⁾

¹⁰⁾ Hergestellt durch Chlorierung von Itaconsäure-anhydrid (Fluka AG.) bei diffusem Tageslicht und anschließende pyrolytische Abspaltung von Chlorwasserstoff.

alkalischer Lösung und Gegenwart von Sauerstoff; das sich dabei bildende Carbomethoxy-tropolon XI ließ sich bisher jeweils in Ausbeuten von 20–30% isolieren. Decarboxylierung der entspr. Carbonsäure durch kurzes Erhitzen auf 260 °C in Gegenwart von Quarzpulver führt zu XII mit der im Vergleich zu Colchicin isomeren Anordnung der α -Tropolon-Funktion (Ausbeute 64%). Die Umkehrung dieser Anordnung gelingt durch Auswertung einer Beobachtung von T. Nozoe und Mitarbeitern¹¹⁾ an substituierten, monocyclischen α -Chlor-troponen, wonach deren Umsetzung mit Ammoniak unter gewissen Voraussetzungen zu entsprechenden α -Amino-troponen führt. Das im vorliegenden Falle hierzu benötigte Tosylat XIIa konnte leider von dem bei der Tosylierung von XII gleichzeitig sich bildenden Isomeren nicht abgetrennt werden. Die Ammonolyse des nicht kristallisierten Tosylat-Gemisches ergab indessen ein Reaktionsprodukt, aus dessen gegenüber 30-proz. Schwefelsäure basischem Anteil sich durch direkte Kristallisation das Amino-tropon XIII gewinnen ließ (15% bezogen auf XII); in einer ebenfalls kristallisiert erhaltenen Komponente des neutralen Anteils (Fp 186 °C) handelt es sich um das umgelagerte Säureamid XIIb. Das Amino-tropon XIII, sowie das daraus durch alkalische Hydrolyse erhaltene freie Tropolon XIV erwiesen sich im direkten Vergleich nach Schmelzpunkt, Mischprobe, UV- und IR-Spektrum (38, bzw. 45 Banden) mit den authentischen Verbindungen, d. h. mit Desacetylaminocolchicin-amid bzw. Desacetylaminocolchicein, als identisch.



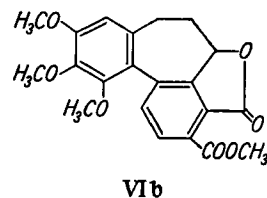
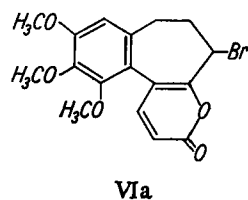
Die erwähnten Umwandlungsprodukte des Colchicins sind durch den Hofmannschen Abbau XV \rightarrow XVI zugänglich (vgl. Schema 2). R. B. Woodward, in dessen Laboratorium diese Reaktion erstmals gelang, hat uns seinerzeit



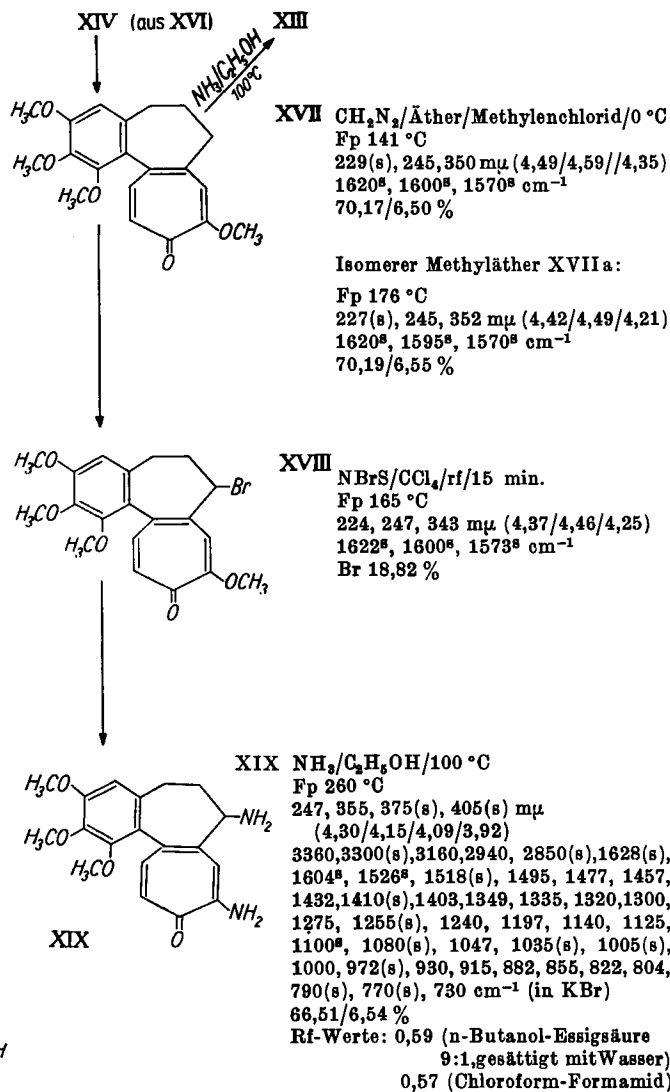
die noch unpublizierte Arbeitsvorschrift mitgeteilt, wofür wir ihm an dieser Stelle unseren Dank aussprechen möchten. Desacetylaminocolchicein läßt sich aus XVI¹²⁾ durch katalytische Hydrierung in Essigester in Gegenwart von Palladium-Kohle gewinnen.

Ausgehend von der bereits in einem früheren Stadium der vorliegenden Arbeit gemachten Beobachtung, wonach das α -Pyron-Derivat VI bei der Bromierung mit Bromsuccinimid in äußerst rasch verlaufender Reaktion das

Bromid VIa als Hauptprodukt¹³⁾ liefert (die Konstitution dieses Bromids ist durch Überführung in das 5-Ring-Lacton VIb gesichert), konnte das für den Abschluß der Synthese



Schema 3



noch verbleibende Problem der Einführung der Amino-Gruppe in Desacetylaminocolchicein auf dem folgenden Wege gelöst werden (vgl. Schema 3).

Das durch Umsetzung von XIV mit Diazomethan gewonnene Methyläther-Gemisch ließ sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd in die beiden kristallisierten Komponenten XVII und XVIIa auftrennen. Deren Konstitutionszuordnung stützt sich auf die Tatsache, daß das bei 141 °C schmelzende Isomere bei der Umsetzung mit Ammoniak einheitlich jenes der beiden möglichen Amino-troponen liefert, welches mit dem totalsynthetisch gewonnenen Aminotropon XIII identisch ist. Der Erwartung entsprechend verhalten sich die beiden Methyläther bei der Umsetzung mit Bromsuccinimid deutlich verschieden. Die

¹¹⁾ T. Nozoe, T. Seto u. T. Satō, Proc. Japan Acad. 30, 473 [1954].

¹²⁾ Für diese Verbindung ist die Lage der Doppelbindung im Ringe B nicht bewiesen.

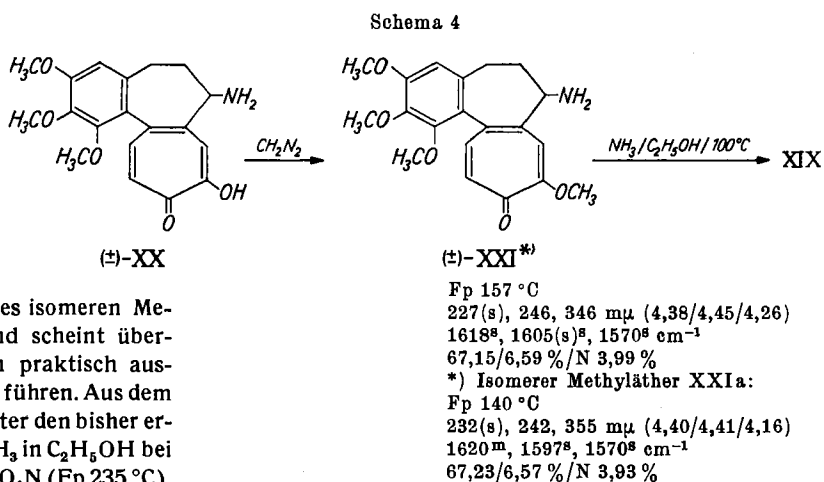
¹³⁾ Ein Isomeres Monobromid, welches in diesen Versuchen ebenfalls isoliert werden konnte, enthält das Brom nicht in Benzyl-Stellung, sondern am Phenyl-Kern.

Bromierung des Methyläthers XVII ergab in rasch verlaufender Reaktion ein Gemisch, aus welchem sich chromatographisch neben nicht kristallisierten Reaktionsprodukten ein allylisches Monobromid (XVIII; Fp 165 °C; momentane Reaktion mit AgNO₃) und ein kernbromiertes Isomeres (Fp 212 °C; keine Reaktion mit AgNO₃) im ungefähren Verhältnis 2:3 isolieren ließen.

Demgegenüber verläuft die Bromierung des isomeren Methyläthers XVIIa deutlich langsamer und scheint überdies nach den bisherigen Anhaltspunkten praktisch ausschließlich zu kernbromierten Produkten zu führen. Aus dem allylischen Bromid (Fp 165 °C) entstand unter den bisher erprobten Bedingungen der Ammonolyse (NH₃ in C₂H₅OH bei 100 °C) vorwiegend eine Verbindung C₁₉H₁₉O₄N (Fp 235 °C), in welcher es sich um ein Eliminationsprodukt handelt, neben einer bei 260 °C schmelzenden Base C₁₉H₂₃O₄N₂. Letztere erwies sich als identisch mit dem aus (±)-Desacetylcolchicin XX nach Schema 4 bereiteten, racemischen Desacetyl-isocolchicin-amid XIX: die Schmelzpunkte, die UV-Spektren, die in KBr aufgenommenen IR-Spektren (41 Banden), sowie das papierchromatographische Verhalten¹⁴⁾ in den Systemen Chloroform-Formamid und n-Butanol-Essigsäure 9:1¹⁵⁾ stimmen überein, und beide Verbindungen schmelzen bei der Mischprobe ohne Depression.

¹⁴⁾ Wir danken Dr. W. Keller-Schierlein für die papierchromatographischen Vergleiche.

¹⁵⁾ In diesem System zeigte das Papierchromatogramm der zu diesem Vergleich verwendeten synthetischen Probe die Anwesenheit von Spuren einer Beimengung mit dem Rf-Wert 0,88 an.



Das zur Gewinnung von authentischem XIX verwendete (±)-Desacetylcolchicin XX ist durch Racemisierung von N-Benzyliden-(–)-desacetylcolchicin zugänglich¹⁶⁾. Das daraus bereitete (±)-Desacetyl-isocolchicin-amid ließ sich durch alkalische Hydrolyse wieder in (±)-Desacetylcolchicin zurückführen. Da überdies letztere Verbindung bereits durch H. Corrodi und E. Hardegger¹⁶⁾ in (–)-Colchicin überführt worden war, liegt somit eine Totalsynthese des Colchicins vor¹⁷⁾.

Wir danken der CIBA Aktiengesellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingegangen am 23. September 1959 [A 995]

¹⁶⁾ H. Corrodi u. E. Hardegger, Helv. chim. Acta 40, 194 [1957].

¹⁷⁾ Prof. E. van Tamelen, University of Wisconsin, hat uns dieser Tage mitgeteilt, daß auch in seinem Laboratorium Desacetyl-amino-colchicin XIV totalsynthetisch erhalten worden ist.

Tritium und ¹⁴C Direktmarkierung und Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometrie

Von Dr. H. W. SCHARPENSEEL
Institut für Bodenkunde der Universität Bonn

Die Herstellung ¹⁴C- oder ³H-markierter organischer Verbindungen durch chemische Synthese erfordert meist einen großen experimentellen Aufwand. Daher sind Verfahren zur direkten Markierung fertiger Substanzen von großem Interesse. — Die geringe Zerfallsenergie (18 keV) des ³H bringt Schwierigkeiten bei der quantitativen Bestimmung dieses Isotops mit sich. Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometer sind einfach zu handhaben und arbeiten mit guten Meßausbeuten, wodurch eine breitere Anwendung des ³H zu Markierungsversuchen möglich wird.

Die direkten Markierungsmethoden

Die Herstellung ¹⁴C- oder ³H-markierter organischer Substanzen durch chemische Synthese, Biosynthese oder katalytischen Austausch ist meist aufwendig, und die erzielbaren spezifischen Aktivitäten erweisen sich oft als unzureichend. Verfahren zur Markierung der fertigen Verbindung oder im Falle biologischer Substanzen eines direkten Vorproduktes unter Vermeidung umständlicher Aufbereitungsmethoden sind daher von größtem Interesse. Sie beruhen im wesentlichen auf vier Prinzipien:

1. Neutronenbestrahlung im Reaktor¹⁾, bei der die zu markierende Substanz in Mischung mit Lithium-Verbindungen bei etwa 45 °C einem thermischen Neutronenfluß von etwa 2·10¹³ n/cm²·sec ausgesetzt wird. Dabei entstehen nach ⁶Li(n,α)³H Tritium-Atome und Tritonen, die durch die Rückstoßenergie des α-Zerfalls (2,7 MeV für Tritonen,

2,1 MeV für α-Teilchen) in die Substanz geschleudert werden und nach Verlust der Rückstoßenergie durch Ionisation und Zusammenstoß einen Teil der H-Atome substituieren. Die Schädigung der Substanz durch Neutronen- und γ-Strahlung sowie durch die α-Teilchen und Tritonen ist meist sehr hoch, so daß die anschließende Reinigung als Hauptarbeit anzusehen ist. Die bestrahlte Probe, deren Menge in der Größenordnung kg liegen kann, sollte zur Vermeidung störender Radioaktivierungen Na-, P- und Cl-frei sein. Bei größeren Substanzmengen und längerer Bestrahlungsdauer muß berücksichtigt werden, daß je 1 % Li₂CO₃ etwa 0,25 cal/min·g bei 2·10¹³ n/cm²·sec entstehen²⁾. Die Bestrahlungsdauer kann zwischen 30 Sekunden und mehreren Tagen liegen.

Die spezifische Aktivität läßt sich nach Rowland und Wolfgang²⁾ ungefähr vorausberechnen mit Hilfe der Gleichung:

¹⁾ A. P. Wolf, diese Ztschr. 71, 237 [1959].

²⁾ F. S. Rowland u. R. Wolfgang, Nucleonics 14, 8, 58 [1956].