

Katalytische Reduktion von Ammoniumhydrogencarbonat mit Anwendung von *Raney*-Nickel. Zur Bestimmung des Temperatureinflusses wurden 60 cm³ 2,68-n. Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung und 3 g *Raney*-Nickel in den Autoklaven eingefüllt, Kohlendioxyd bis zu 30 at und Wasserstoff bis zu einem Gesamtdruck von 200 at aufgepresst und bei Temperaturen von 125–200° verschieden lang geschüttelt.

Zur Bestimmung des Einflusses des Wasserstoff-Partialdruckes wurden die vorstehend angegebenen Stoffmengen im Autoklaven bei einem Anfangs-Partialdruck von 30 at Kohlendioxyd und dem vorgeschriebenen Wasserstoffdruck bei 175° 15 Std. geschüttelt.

Zur Bestimmung des Einflusses der Ammoniumhydrogencarbonat-Konzentration wurden je 60 cm³ Lösung von verschiedener Konzentration mit 2 g *Raney*-Nickel im Autoklaven bei einem Kohlendioxyd-Partialdruck von 30 at und einem gesamten Anfangsdruck von 200 at bei 175° 16 Std. geschüttelt.

Reduktion von Ammoniumhydrogencarbonat mit Anwendung von aktiviertem *Raney*-Nickel und von Palladium. 60 cm³ 2,68-n. Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung wurden im Autoklaven mit 3 g aktiviertem *Raney*-Nickel, bzw. mit 0,36 g Palladiumschwarz versetzt und bei 30 at Kohlensäure-Partialdruck und 200 at gesamtem Anfangsdruck 15 Std. bei 175° geschüttelt.

Zusammenfassung.

Es wurde die Reduktion von Ammoniumhydrogencarbonat mit Wasserstoff zu Formiat in wässriger Lösung unter Kohlendioxyd-Druck ohne und mit Anwendung von Katalysatoren untersucht.

Technisch-chemisches Laboratorium,
Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich.

241. Die Konfiguration des Colchicins und verwandter Verbindungen

von H. Corrodi und E. Hardegger.

(29. X. 55.)

Der in der Alkaloidchemie wenig gebräuchliche oxydative Abbau mit Ozon lässt eine umfangreiche Anwendung¹⁾ zur Konfigurationsbestimmung von Alkaloiden voraussehen. Er bewährte sich zunächst erwartungsgemäss und in verblüffend einfacher Weise in der Konfigurationsbestimmung des Colchicins (I).

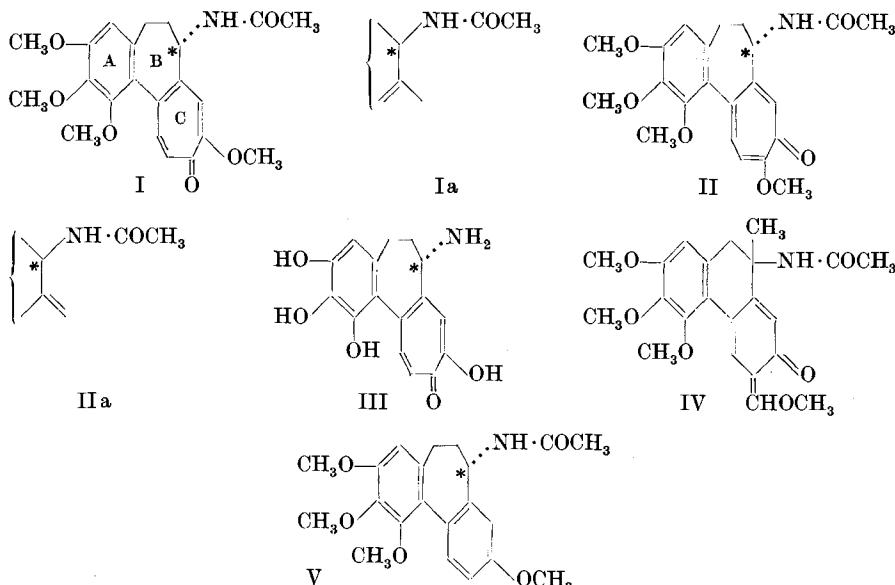
Die Struktur (I bzw. Ia) des Colchicins und des Isocolchicins (II bzw. IIa) wurde erst kürzlich von G. Müller & M. L. Velluz²⁾ bewiesen, während bisher auch die umgekehrte Zuordnung der Strukturformeln, d. h. II, IIa für Colchicin und I, Ia für Isocolchicin üblich war.

Frühere Versuche zum oxydativen Abbau dienten der Konstitutionsermittlung des Colchicins (I) und lieferten keine Beweise der Konfiguration dieses Naturstoffes. So er-

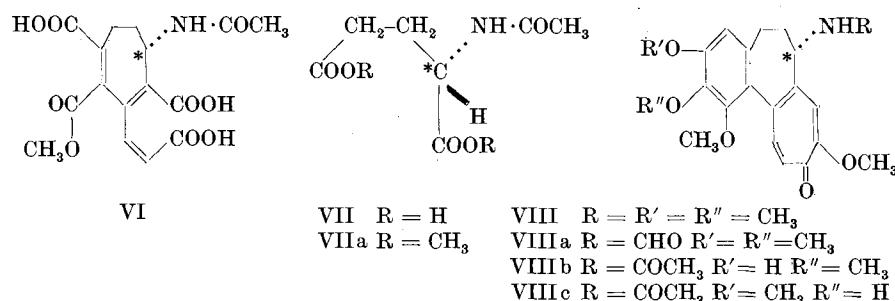
¹⁾ Der Anwendungsbereich soll in einer späteren Arbeit ausführlich besprochen werden.

²⁾ Referat, 14. Kongress der IUPAC, Zürich 1955.

hielt z. B. A. Windaus¹⁾ durch Oxydation von Colchicin (I) mit Kaliumpermanganat die 3,4,5-Trimethoxy-phthalsäure, wodurch die Konstitution des Ringes A weitgehend aufgeklärt wurde. Derselbe Autor konnte bei der Oxydation von Colchicinsäure (III) mit Permanganat unter anderem Bernsteinsäure als Abbauprodukt isolieren²⁾³⁾, ein Befund, der interessanterweise mit der Windaus'schen Formel²⁾ (IV) für Colchicin nicht leicht in Einklang gebracht werden kann, mit der wahren Konstitution (I) aber in bester Übereinstimmung steht.



H. Fernholz⁴⁾ untersuchte die Oxydation von N-Acetyl-colchinol-methyläther (V) mit Benzopersäure. Er konnte eine Verbindung $C_{16}H_{17}O_4N$ isolieren, der die Formel VI zugeschrieben wurde. Über die weiteren Umsetzungen der Verbindung VI, die zur Konfigurationsbestimmung des Colchicins (I) brauchbar wäre, ist nichts mehr veröffentlicht worden⁵⁾.



Wir haben Colchicin (I) durch energische Ozonisation in 20-proz. Ameisensäure abgebaut und die Abbauprodukte mit Perameisensäure

¹⁾ Sitzungsber. Heidelb. Akad. Wiss., Math. naturw. Klasse, A, **1910**, 2. Abh.

²⁾ Vgl. auch Liebigs Ann. Chem. **439**, 59 (1924).

³⁾ A. Windaus, Sitzungsber. Heidelb. Akad. Wiss., Math. naturw. Klasse, A, **1914**, 18. Abh.

⁴⁾ Angew. Chem. [A] **60**, 62 (1948).

⁵⁾ Vgl. H. Fernholz, Chem. Ber. **84**, 110 (1951).

nachoxydiert. Durch Extraktion mit Chloroform wurden wenig ölige, unvollständig abgebaute, wasserunlösliche Produkte entfernt, die nicht näher untersucht wurden. Aus der wässerigen Lösung, die nochmals ozonisiert und nachoxydiert wurde, konnte die Oxalsäure als Bariumsalz abgetrennt werden. Die restlichen noch nicht kristallisierenden Produkte wurden mit Diazomethan verestert, chromatographisch getrennt, mit verdünnter Natronlauge verseift und nach Entfernen der Natriumionen mit dem stark sauren Kunstharz-Ionen-austauscher Wofatit KS aus Methanol-Essigester umkristallisiert. Aus den wasserlöslichen Oxydationsprodukten konnte auf diese Weise in kristallisierter Form eine optisch aktive, stickstoffhaltige Säure $C_7H_{11}O_5N$ vom Smp. 191° isoliert werden, die sich nach Smp., Mischprobe und optischer Drehung mit N-Acetyl-L-glutaminsäure (VII) identisch erwies.

Hinsichtlich der Drehung der N-Acetyl-L-glutaminsäure (VII) bestehen in der Literatur Differenzen. *F. Knoop & H. Oesterlin*¹⁾ fanden eine spezifische Drehung von $-22,7^\circ$ in Wasser, während *H. Wolff & H. Berger*²⁾ im gleichen Lösungsmittel einen Wert von $-15,7^\circ$ angeben. Unsere aus Colchicin erhaltene N-Acetyl-L-glutaminsäure zeigte in Wasser eine spezifische Drehung von $-15,3^\circ$, was mit der nach *Wolff & Berger* (l. c.) hergestellten Probe übereinstimmte.

Im Gegensatz zu *E. Abderhalden & G. Pitschak*³⁾ konnten wir den Dimethylester der N-Acetyl-L-glutaminsäure (VIIa) nicht kristallisiert erhalten, dagegen trat bei der Destillation im Hochvakuum bei 140° entgegen den Angaben der genannten Autoren keine Racemisierung ein. Das optisch aktive Destillat hatte in Methanol eine spezifische Drehung von -20° .

Die als Abbauprodukt isolierte N-Acetyl-L-glutaminsäure (VII) enthält das einzige asymmetrische Kohlenstoffatom des Colchicins in der ursprünglichen Konfiguration. Da die natürliche L-Glutaminsäure und somit auch die daraus hergestellte N-Acetyl-L-glutaminsäure konfigurativ mit dem D-Glycerinaldehyd verknüpft sind⁴⁾, ist nun auch das Colchicin mit dem D-Glycerinaldehyd als dem Bezugssystem für optisch aktive Verbindungen in eindeutige räumliche Beziehung gebracht. Auf der Basis von N-Acetyl-L-glutaminsäure als Abbauprodukt ist für das Colchicin die Konfiguration I bewiesen. Daraus folgt für das Isocolchicin die Konfiguration II, für den Acetyl-colchinol-methyläther die Konfiguration V, für das Demecolcin (= Colchamin)⁵⁾ die Konfiguration VIII. In dieselbe sterische Reihe gehören auch die von *F. Šantavý, M. Talaš, O. Tělupilová* und *T. Reichstein* aus Herbstzeitlosen isolierten Verbindungen B(VIIIa)⁶⁾, C(VIIIb)⁷⁾ und E₁(VIIIc)⁷⁾.

¹⁾ Z. physiol. Chem. **170**, 186 (1927).

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 3533 (1951).

³⁾ Z. physiol. Chem. **265**, 31 (1940).

⁴⁾ Vgl. *P. Karrer, K. Eicher & R. Widmer*, Helv. **9**, 301 (1926); *P. Brewster, E. D. Hughes, C. K. Ingold & P. A. D. S. Rao*, Nature **166**, 178 (1950).

⁵⁾ *W. W. Kiselew, G. P. Menschikow*, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, **88**, 825 (1953), **96**, 527 (1954); *A. Uffer, O. Schindler, F. Šantavý & T. Reichstein*, Helv. **37**, 18 (1954).

⁶⁾ *F. Šantavý & T. Reichstein*, Helv. **33**, 1606 (1950).

⁷⁾ *F. Šantavý, M. Talaš & O. Tělupilová*, Chem. Listy **46**, 373 (1952).

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York und der *F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG.* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

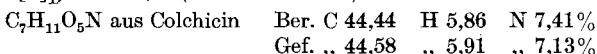
Experimenteller Teil¹⁾.

Durch eine Lösung von 2,0 g Colchicin (I) in 30 cm³ 20-proz. Ameisensäure wurde bei Zimmertemperatur während 6 Std. 4-proz. Ozon mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 18 l/h geleitet. Zu dieser Lösung wurde dann eine Mischung von 20 cm³ Ameisensäure und 20 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd gegeben und der Ansatz 2 Std. auf dem Wasserbad auf 60° gehalten. Nach dem Ausschütteln mit Chloroform, welches 0,20 g ölige nicht näher untersuchte Produkte extrahierte, wurde die wässrige Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der nichtkristallisierende Rückstand (1,8 g) wurde in 20 cm³ Wasser gelöst und nochmals ½ Std. wie oben mit Ozon und nachher mit Perameisensäure behandelt.

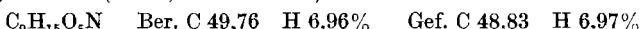
Aus dem durch Eindampfen erhaltenen Rückstand (1,7 g) wurde die Oxalsäure durch Zugabe einer warmen Lösung von 8 g krist. Bariumhydroxyd in 20 cm³ Wasser ausgefällt. In dem vom Bariumoxalat befreiten Filtrat wurde das überschüssige Bariumhydroxyd durch Einleiten von CO₂ als Bariumcarbonat entfernt. Nach Filtration wurde die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, 0,5 g farbloses Öl, wurde in 5 cm³ Dioxan gelöst und durch Zugabe von ätherischer Diazomethanlösung verestert. Das ölige Estergemisch wurde in Benzol gelöst und an neutralem Aluminiumoxyd der Akt. III chromatographiert. Mit Benzol wurden 0,28 g Öl eluiert; ebenso verhielt sich synthetischer N-Acetyl-L-glutaminsäure-dimethylester (VIIa).

Durch einstündiges Erwärmen mit 10 cm³ 0,5-n. Natronlauge wurde das Benzol-eluat versetzt. Zur Entfernung der Natriumionen wurde die Lösung durch eine Säule von 20 cm³ Wofatit-KS filtriert. Das zur Trockene eingedampfte Eluat (0,20 g) kristallisierte spontan.

Durch Umlösen aus Methanol-Essigester konnte die N-Acetyl-L-glutaminsäure (VII) rein erhalten werden. Smp. 191°; Misch-Smp. mit einem aus L-Glutaminsäure hergestellten²⁾ N-Acetyl-Derivat ohne Erniedrigung. Optische Aktivität: N-Acetyl-L-glutaminsäure aus Colchicin: $[\alpha]_D = -15,3^\circ$ (c = 0,8 in Wasser); N-Acetyl-L-Glutaminsäure aus L-Glutaminsäure: $[\alpha]_D = -15,3^\circ$ (c = 2 in Wasser).



N-Acetyl-L-glutaminsäure-dimethylester (VIIa)³⁾. Aus synthetischer N-Acetyl-L-glutaminsäure durch Veresterung in Dioxan mit ätherischer Diazomethanlösung. Das Reaktionsprodukt wurde durch Destillation im Hochvakuum bei 140° gereinigt. $[\alpha]_D = -20^\circ$ (c = 2,3 in Methanol).



Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Der energische oxydative Abbau von Colchicin mit Ozon und die nachfolgende Oxydation der Ozonisationsprodukte mit Perameisensäure führten zu N-Acetyl-L-glutaminsäure. Für das Colchicin ist somit die Konfiguration I bewiesen.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 3533 (1951).

³⁾ Vgl. Z. physiol. Chem. **265**, 31 (1940).