

Csaba Szántay und György Kalas

## Eine einfache Synthese des (—)-Tubolosins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest, Ungarn

(Eingegangen am 3. Februar 1969)

■  
(—)-Tubolosin (3) wurde durch *Pictet-Spengler*-Reaktion aus Protoemetin (1) und Serotonin (2) mit guter Ausbeute erhalten.

■  
Das aus den Pflanzen *Pogonopus tubulosus* (DC) Schumann und *Alangium lamarckii* Thw. isolierte<sup>1,2</sup> Alkaloid Tubolosin (3) übt eine starke physiologische Wirkung aus<sup>1</sup>.

Vor kurzem gelang uns mit Hilfe des *Pictet-Spenglerschen* Ringschlusses die Totalsynthese von Emetin bzw. Cephaelin<sup>3</sup>. Diese Methode wurde gewählt, weil vermutlich auch in der Pflanze unter physiologischen Bedingungen ein Ringschluß ähnlicher Art zustande kommt und daher ein stereospezifischer Verlauf der Reaktion zu erwarten war. Jedoch bildete sich Cephaelin nur mit einer Ausbeute von 75–80%, wobei unter allen angewandten Bedingungen 20–25% von dessen Stereoisomerem, dem Isocephaelin, anfielen. Aus all dem wurde geschlossen, daß in der Pflanze das bis heute nicht isolierte Isocephaelin vorkommt, oder daß der Ringschluß auf umständlicherem Wege, durch die Mitwirkung von Enzymen, zustande kommt und darum stereospezifisch ist.

Hierauf haben wir auch die Synthese des Tubolosins unter Anwendung der analogen Reaktion versucht, nämlich durch Umsetzung von Protoemetin (1) mit 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, 2). Über die Herstellung des *racem.* Tubolosins haben wir bereits in einer vorläufigen Mitteilung berichtet<sup>4</sup>. Das chromatographische Verhalten und das Massenspektrum des Produktes stimmen mit denen des natürlichen Materials überein, wodurch die Struktur des letzteren bestätigt ist<sup>5</sup>.

Inzwischen berichteten *Popelak* et al., daß es gelungen sei, aus dem *Alangium lamarckii* Thw. neben Tubolosin auch dessen C-3'-Stereoisomerem, das Isotubolosin, zu isolieren<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> P. Brauchli, V. Deulofeu, V. Budzikiewicz und H. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1895 (1964).

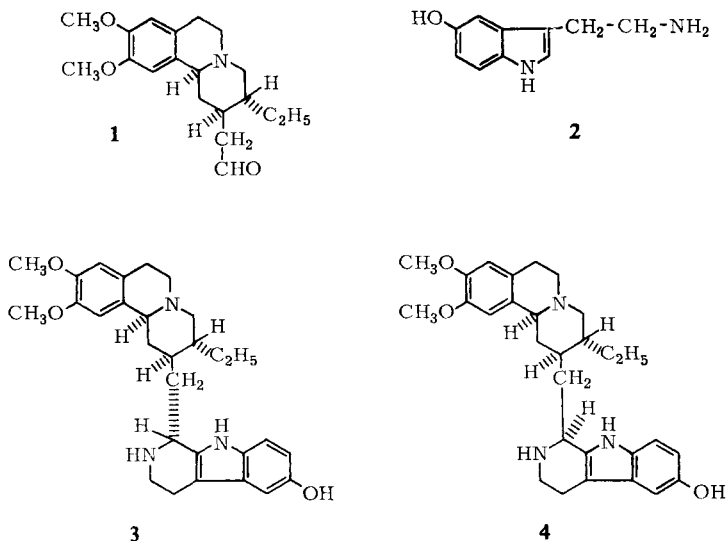
<sup>2</sup> S. C. Pakrashi, Indian J. Chem. **2**, 468 (1964); H. Budzikiewicz, S. C. Pakrashi und H. Vorbrueggen, Tetrahedron [London] **20**, 399 (1964).

<sup>3</sup> Cs. Szántay, L. Töke und P. Kolonits, J. org. Chemistry **31**, 1447 (1966).

<sup>4</sup> Cs. Szántay und Gy. Kalas, Acta chim. Acad. Sci. hung. **49**, 427 (1966).

<sup>5</sup> Für Aufnahme und Diskussion der Massenspektren sprechen wir Herrn Prof. Djerassi, USA, unseren Dank aus.

<sup>6</sup> A. Popelak, E. Haack und H. Spingler, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 5077.



Daher haben wir die oben erwähnte Reaktion erneut geprüft und den Ringschluß, auch von dem optisch aktiven Protoemetin ausgehend, unter Verhältnissen verwirklicht, die physiologischen Bedingungen ähnlich sind. Wie bei der Synthese des Cephaelins beobachtet, bildete sich auch in diesem Falle beim Ringschluß mit 75 bis 80proz. Ausbeute Tubolosin (**3**, mit *R*-Konfiguration an dem neu aufgebauten Asymmetriezentrum), während Isotubolosin (**4**, mit *S*-Konfiguration) zu 20–25% anfiel.

Die beiden Isomeren ließen sich aus dem Rohprodukt leicht isolieren und stimmten mit den Naturstoffen in jeder Hinsicht überein. In diesem Falle wird also durch die Ergebnisse der Synthese die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß zwischen den Komponenten **1** und **2** auch unter biologischen Bedingungen ein *Pictet-Spengler*-Ringschluß erfolgt.

Von *Openshaw* und *Whittaker*<sup>7)</sup> wurde Tubolosin durch *Bischler-Napieralski*-Ringschluß und anschließende Natriumborhydrid-Reduktion, gefolgt von einer katalytischen Reduktion hergestellt, doch wurde das Isomeren-Verhältnis noch nicht veröffentlicht.

Wir sind Herrn Prof. *E. Deulofeu* für Überlassung von natürlichem Tubolosin, den Herren Dr. *H. T. Openshaw* und Dr. *N. Whittaker* für die der Isotubolosinproben Dank schuldig.

<sup>7)</sup> *H. T. Openshaw* und *N. Whittaker*, Chem. Commun. **1966**, 131.

## Beschreibung der Versuche

(-)-*Tubolosin* (3) und (-)-*Isotubolosin* (4): 1.10 g (2.64 mMol) synthet. (-)-*Protoemetin-perchlorat*<sup>3)</sup> (entspr. 1) wurden in einem Gemisch von 30 ccm Wasser und 10 ccm Äther suspendiert, mit 10proz. Natronlauge bis pH 10 alkalisiert, gründlich geschüttelt, getrennt und die wäbr. Phase dreimal mit Äther (insgesamt 40 ccm) extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft.

Das so gewonnene, hellgelbe Öl (0.80 g, 2.53 mMol) bildete mit 20 ccm Wasser, 2.15 ccm Eisessig und 0.60 g (2.83 mMol) *5-Hydroxy-tryptamin* (2)<sup>8)</sup> eine weinrote Suspension, die bei Raumtemp. gerührt wurde. Nach 2 Stdn. ließ man die homogen gewordene Lösung (pH ca. 4) 4 Tage stehen und stellte dann mit 2 g Natriumacetat pH 5 ein. Nach weiteren 10 Tagen wurde die Lösung mit konz. Ammoniak unter Kühlung auf pH 10 gebracht und der Niederschlag abgesaugt.

Das Rohprodukt (1.10 g, 91.6%, Schmp. 238–254°) enthielt — nach Dünnschichtchromatographie (Silicagel Merck G, Chloroform: Methanol = 1 : 1) bestimmt — 75–80% *Tubolosin* und 20–25% *Isotubolosin*. Die Lösung des Materials in 80 ccm Äthanol wurde mit 80 ccm Wasser gefällt und der Niederschlag (0.7 g, Schmp. 257–260°) aus Äthanol/Wasser (1 : 1) umgelöst. Ausb. 0.5 g (42%) *Tubolosin* (3) vom Schmp. 261–263°. Im Gemisch mit dem Naturprodukt keine Schmp.-Depression.  $[\alpha]_D^{25}$ : -66.3° ( $c = 1.96$ , Pyridin), Lit.<sup>1)</sup>:  $[\alpha]_D^{25}$ : -65.9°.

Die UV-, IR-Spektren und Dünnschichtchromatogramme (in 8 verschiedenen Systemen) von synthetischem und natürlichem *Tubolosin* waren identisch.

Die Mutterlauge von *Tubolosin* wurde unter Stickstoff i. Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene dunkle Harz wurde in 2 ccm Äthanol gelöst, filtriert und bei 0° stehengelassen. Es schieden sich 0.15 g (8.3%) *Isotubolosin* (4) mit Schmp. 175–178° aus. Nach Umlösen aus 1.5 ccm Äthanol erhielten wir 0.1 g Produkt (Schmp. 177–179°, Lit.<sup>6)</sup>: 177–179°), das mit dem natürlichen *Isotubolosin* in jeder Hinsicht übereinstimmte.

<sup>8)</sup> G. Bernini, Ann. Chimica 43, 559 (1953), C. A. 49, 2413 d (1955).