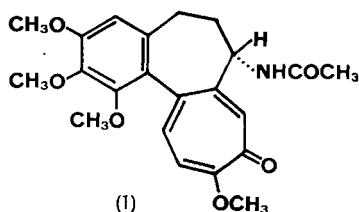


65. Synthese des Colchicins

von J. Schreiber, W. Leimgruber¹⁾, M. Pesaro²⁾, P. Schudel,
T. Threlfall³⁾ und A. Eschenmoser

(18. I. 61)

Die Anfänge der Geschichte von *Colchicum autumnale* L. (Herbstzeitlose) wurzeln im Altertum⁴⁾. Das für die Toxizität der Pflanze hauptverantwortliche Prinzip ist das Alkaloid Colchicin, dessen bemerkenswerte Eigenschaft, hemmend in die Metaphase mitotischer Zellteilungen eingreifen zu können, im Vordergrund des in unseren Tagen von Biologen und Pharmakologen diesem Naturstoff entgegengebrachten Interesses steht⁵⁾. Seine chemische Erforschung begann in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts⁶⁾, führte in einer Folge von klassischen, zur Hauptsache in den Laboratorien von ZEISEL (1883–1913)⁷⁾, WINDAUS (1910–1924)⁸⁾, sowie COOK & LOUDON (1940–1952)⁹⁾ durchgeführten Untersuchungen zu dem erstmals im Jahre 1945 von DEWAR¹⁰⁾ konzipierten Strukturbild eines tropolonoiden Naturstoffs und mündete schliesslich durch die Beiträge einer Reihe von Arbeitsgruppen im Laufe des vergangenen Jahrzehnts in den Strukturvorschlag (1) ein¹¹⁾, der, durch eine zwei-



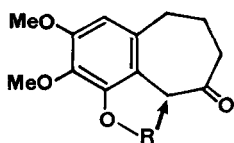
- 1) Vgl. W. LEIMGRUBER, Diss. ETH, Zürich, 1959.
 2) Vgl. M. PESARO, Diss. ETH, Zürich, 1960.
 3) NATO Scholar, ETH, Zürich, 1960.
 4) PEDANIUS DIOSKURIDES, De materia medica, A. D. 78.
 5) Vgl. O. J. EIGSTI & P. DUSTIN JR., «Colchicine – in Agriculture, Medicine, Biology, and Chemistry», The Iowa State College Press, Ames (Iowa) 1955).
 6) P. J. PELLETIER & J. B. CAVENTOU, Ann. Chim. Phys. [2] 74, 82 (1820); PH. L. GEIGER, Liebigs Ann. Chem. 7, 274 (1833); M. L. OBERLIN, Ann. Chim. Phys. [2] 50, 108 (1857).
 7) S. ZEISEL & K. R. v. STOCKERT Mh. Chem. 34, 1327, 1339 (1913), sowie frühere Arbeiten.
 8) A. WINDAUS, Liebigs Ann. Chem. 439, 59 (1924), sowie frühere Arbeiten.
 9) J. W. COOK, J. JACK & J. D. LOUDON, J. chem. Soc. 1951, 1397, sowie frühere Arbeiten. Vgl. auch H. RAPOPORT, A. R. WILLIAMS & M. CISNEY, J. Amer. chem. Soc. 72, 3324 (1950); ferner die zusammenfassende Darstellung der älteren Arbeiten über Colchicin: J. W. COOK & J. D. LOUDON, in R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, «The Alkaloids», VI, II, 1952, S. 261–329.
 10) M. J. S. DEWAR, Nature 155, 142 (1945).
 11) Vgl. die zusammenfassende Darstellung der neueren Arbeiten über Colchicin: W. C. WILDMAN in R. H. F. MANSKE, «The Alkaloids» Vol. VI (Suppl. zu Vol. I/II) 1960, S. 247–288. Abklärung der absoluten Konfiguration: H. CORRODI & E. HARDEGGER, Helv. 38, 2030 (1955). Biosynthese des Colchicins: vgl. E. LEETE & P. E. NEMETH, J. Amer. chem. Soc. 82, 6055 (1960); A. R. BATTERSBY & J. J. REYNOLDS, Proc. chem. Soc. 1960, 346.

dimensionale RÖNTGEN-Analyse gestützt¹²⁾, seither als Endlösung des Strukturproblems Colchicin gilt.

In jenen Jahren musste dieses tropolonoide Ringsystem innerhalb des Rahmens der bisher aufgeklärten Pflanzenstoffe als eine unorthodoxe Struktur erscheinen; neben den besonderen biologischen Eigenschaften der Verbindung war denn auch dies der Gesichtspunkt, der das Colchicin als den prominentesten Vertreter tropolonoide Naturstoffe zu einem obligaten Ziel der organisch-chemischen Totalsynthese machte. Zwei verschiedene, wenn auch nicht unähnliche Lösungen dieses Problems sind im Jahre 1959 von einer Arbeitsgruppe um E. E. VAN TAMELEN¹³⁾ und an der ETH¹⁴⁾ erzielt worden. Die vorliegende Arbeit enthält die detaillierte Beschreibung und zum Teil auch Ergänzung unserer damals in vorläufiger Form mitgeteilten Ergebnisse.

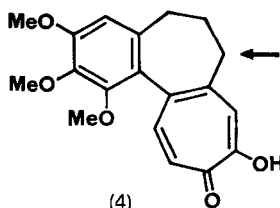
Jenes strukturelle Element, welches das Colchicin vor anderen carbocyclischen Naturstoffsystemen auszeichnet und demzufolge auch von den bedeutenden methodischen Fortschritten der Naturstoffsynthese des letzten Jahrzehnts im wesentlichen unberührt geblieben war, erwies sich auch als das Kernproblem einer Totalsynthese: die Kombination eines Tropolonringes mit einem anellierten carbocyclischen Siebenring. Denn obschon im Zuge der seit 1945 in Gang gekommenen Entwicklung der Chemie der Tropolonverbindungen eine ganze Anzahl sogenannter Tropolonsynthesen gefunden worden war, sind die meisten von ihnen nicht derart verallgemeinerungsfähig, dass sie in eine Planung des hier vorliegenden synthetischen Problems hätten einbezogen werden können.

Zwei formal einfache Zugänge zur Colchicinstruktur schienen indessen von vornherein naheliegend: a) die Verknüpfung eines Tropolon- und eines Trimethoxyphenyl-Kerns durch eine entsprechend substituierte Dreikohlenstoffkette und Schliessung des mittleren Ringes nach Vorbildern der Phenanthrenchemie, und b) die Anellierung des Tropolonringes an ein geeignet vorgebildetes Trimethoxybenzocyclohepten-Derivat¹⁵⁾. Von diesen beiden Möglichkeiten hatten wir von Beginn an den letzteren



(2) R = Me (=CH₃)

(3) R = H



(4)

¹²⁾ M. V. KING, J. L. DE VRIES & R. PEPINSKY, *Acta crystallogr.* **5**, 437 (1952).

¹³⁾ E. E. VAN TAMELEN, T. A. SPENCER, D. S. ALLEN & R. L. ORVIS, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 6341 (1959).

¹⁴⁾ J. SCHREIBER, W. LEIMGRUBER, M. PESARO, P. SCHUDEL & A. ESCHENMOSER, *Angew. Chem.* **71**, 637 (1959).

¹⁵⁾ Im Laufe des letzten Jahrzehnts sind in mehreren Laboratorien Untersuchungen über synthetische Zugänge zur Colchicinstruktur angestellt worden. Die zahlreichen in diesem Zusammenhang erschienenen Publikationen sollen hier nicht besprochen werden; doch ist festzuhalten, dass das darin enthaltene Erfahrungsmaterial unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiete mitbestimmt hat.

Typus ins Auge gefasst. Wir waren dabei von der Tatsache beeinflusst, dass einerseits in dem erstmals von RAPOPORT & CAMPION¹⁶⁾ beschriebenen Trimethoxybenzuberone (2) durch die in unserem Laboratorium aufgefundene¹⁷⁾ und später von WALKER variierte¹⁸⁾ Möglichkeit seiner Herstellung aus Purpurogallin (5)¹⁹⁾ ein sehr leicht zugängliches Ausgangsmaterial sich anbot, und dass sich uns dabei andererseits die synthetisch interessante, im Allgemeininteresse der Tropolonchemie liegende Aufgabe stellte, eine Methode zur strukturell eindeutigen Anellierung eines Tropolonringes an ein vorgegebenes Ringsystem zu entwickeln.

Hält man nach Reaktionsfolgen Ausschau, die den erwähnten Anbau eines Tropolonringes an ein Keton des Typus (2) ermöglichen könnten, so drängt sich wohl in jedem Falle als primäre Aufgabe die Einführung einer geeigneten Kohlenstoffkette in die der Carbonylgruppe benachbarte Benzylstellung auf. Eigene orientierende Versuche hatten indessen in Übereinstimmung mit Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen sehr bald gezeigt, dass die Möglichkeiten einer derartigen Alkylierung im Falle des Trimethoxyketons (2) – zweifellos infolge sterischer Abschirmung des Reaktionszentrums durch die benachbarte Methoxygruppe – bezüglich der Wahl des Addenden sehr stark eingeengt sind²⁰⁾. Als Ausgangsprodukt unserer Untersuchungen zogen wir deshalb anstelle des Trimethoxyketons (2) das entsprechende Hydroxydimethoxybenzuberone (3) heran, um dadurch die Möglichkeit zu gewinnen, einen in geeigneter Weise bifunktionell strukturierten Addenden vorerst mit der freien Hydroxylgruppe zu verknüpfen, und anschliessend die C-Alkylierung durch einen *internen* Reaktionsablauf herbeizuführen, womit die im Falle des Trimethoxyketons auftretende sterische Hinderung umgangen wäre. Die Wahl dieses Ausgangsmaterials schloss zugleich auch die Konzeption in sich, als Primärziel der Synthese das Desacetylaminocolchicein (4) anzustreben und erst anschliessend zu versuchen, die Acetylaminogruppe bei der im Formelbild (4) bezeichneten Stelle einzuführen. Die mit einem solchen Plan verbundene Notwendigkeit, die beiden zum Tropolon-, bzw. Phenylkern α -ständigen Methylengruppen in Verbindungen des Typus (4) chemisch differenzieren zu können, schien uns damals im Hinblick auf die Verschiedenheit des elektronischen Charakters der beiden aromatischen Kerne ein im Prinzip lösbares Problem zu sein.

In Schema 1 sind die Reaktionen skizziert, welche die Bereitung des Hydroxydimethoxybenzuberons (3) aus Purpurogallin-trimethyläther (5a)²¹⁾ ermöglicht haben; die beiden Reaktionsfolgen entsprechen im wesentlichen den Methoden, die

¹⁶⁾ H. RAPOPORT & J. E. CAMPION, J. Amer. chem. Soc. 73, 2239 (1951).

¹⁷⁾ A. ESCHENMOSE & H. H. RENNARD, Helv. 36, 290 (1953).

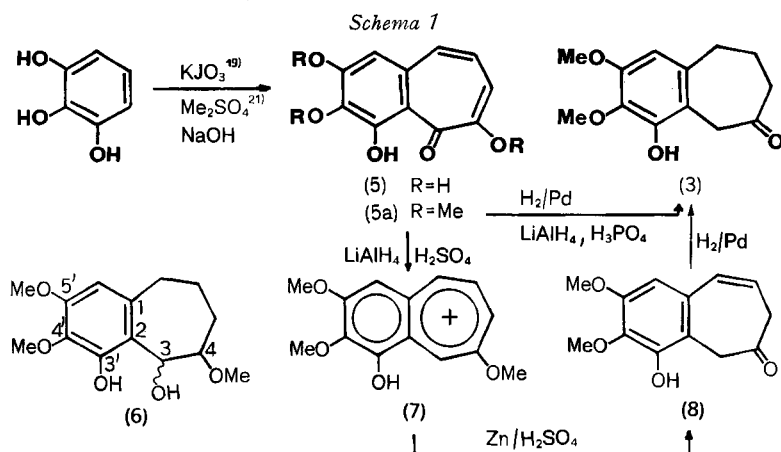
¹⁸⁾ G. N. WALKER, J. Amer. chem. Soc. 77, 6699 (1955).

¹⁹⁾ Ergiebigste und einfachste Darstellungsmethode: Oxydation von Pyrogallol mit Kaliumjodat, T. W. EVANS & W. M. DEHN, J. Amer. chem. Soc. 52, 3647 (1930). – Konstitution des Purpurogallins: vgl. BARLTROP & NICHOLSON^{21a)}; HAWORTH, MOORE & PAUSON^{21b)}; J. D. LOUDON, cit. in ^{21b)}; C. A. TAYLOR, Nature 169, 1087 (1952); J. D. DUNITZ, Nature 169, 1087 (1952). – Zum Bildungsmechanismus: vgl. J. C. SALFELD, Angew. Chem. 69, 723 (1957); L. HORNER & W. DÜRCKHEIMER, Z. Naturforsch. 14b, 744 (1959).

²⁰⁾ Soweit seither bekannt geworden ist, lässt sich einzig das Acrylonitril durch eine MICHAEL-Reaktion präparativ befriedigend in die besagte Stelle des Trimethoxybenzuberons (2) einführen (VAN TAMELEN *et al.*¹³⁾).

²¹⁾ a) J. A. BARLTROP & J. S. NICHOLSON, J. chem. Soc. 1948, 116. – b) R. D. HAWORTH, B. P. MOORE & P. L. PAUSON, *ibid.* 1948, 1045.

für die Herstellung des Trimethoxybenzuberons (2) aus Purpurogallin bereits bekannt waren^{17) 18)}. Nach der einen, die Stufen (5a) → (7) → (8) → (3) umfassenden Variante liess sich die Carbonylgruppe des Purpurogallin-trimethyläthers mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduzieren, wobei die Zersetzung des Reaktionsgemisches mit Mineralsäure zu tief violettfarbenen, wässrigen Lösungen des Hydroxy-trimethoxy-benzotropylium-Kations (7) führte²²⁾, das bei der weiteren Reduktion mit Zink-Schwefelsäure neben anderen, nicht näher untersuchten Reaktionsprodukten²³⁾ das β, γ - ungesättigte Keton (8) ($\tilde{\nu} \text{CO} = 1712 \text{ cm}^{-1}$) lieferte. Die katalytische Hydrierung des letzteren ergab unter Aufnahme von einer Mol. Wasserstoff das kristallisierte Hydroxy-dimethoxy-benzuberon (3). Präparativ ergiebiger und für die Bereitung grösserer Mengen einfacher erwies sich die zweite Methode, welche auf der in Anlehnung an Ergebnisse von WALKER¹⁸⁾ gemachten Beobachtung beruht, dass Hexahydropurpurogallin-trimethyläther (6) bei der Behandlung mit wässriger Phosphorsäure, offensichtlich durch primär eintretende Wasserabspaltung und anschließende Hydrolyse des intermediären Δ^2 -4-Enoläthers, direkt in das Hydroxyketon (3) übergeht. Die Isolierung, bzw. Reinigung des Hexahydropurpurogallin-trimethyläthers^{21a) 18)} (6) erwies sich als unnötig: katalytische Hydrierung von Purpurogallin-trimethyläther (5a) in Gegenwart von Palladiumkohle¹⁸⁾, Nachreduktion mit Lithiumaluminiumhydrid²⁴⁾ und direkt anschliessende Behandlung des ver-



²²⁾ Vgl. Isolierung und Eigenschaften der entsprechenden Pseudobase sowie des 3',4',5',4-Tetramethoxybenzotropylium-Kations im Zusammenhang mit den Untersuchungen über die Reduktion des Purpurogallin-tetramethyläthers mit Lithiumaluminiumhydrid: W. H. SCHAEPLI, R. W. SCHMID, E. HEILBRONNER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **38**, 1874 (1955).

²³⁾ Vgl. die Isolierung der bei der Reduktion des entsprechenden Tetramethoxybenzotropylium-Kations entstehenden Reaktionsprodukte: A. ESCHENMOSER & H. H. RENNARD¹⁷⁾; G. L. BUCHANAN & J. K. SUTHERLAND, *J. chem. Soc.* **1957**, 2334.

²⁴⁾ Die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle in Tetrahydrofuran bei ca. 45° bleibt im wesentlichen auf der Stufe des Tetrahydropurpurogallin-trimethyläthers stehen^{21b) 18)}; diese Verbindung konnte in orientierenden Vorversuchen leicht in kristallisierter Form isoliert werden (Smp. 87°). Die Nachreduktion mit LiAlH₄ zwecks Bildung der Hexahydro-Verbindung wurde deshalb einer schärferen katalytischen Hydrierung vorgezogen, weil bei einer solchen die Gefahr der teilweisen hydrogenolytischen Elimination der 3ständigen Sauerstofffunktion besteht (vgl. ^{21b)} und ¹⁸⁾).

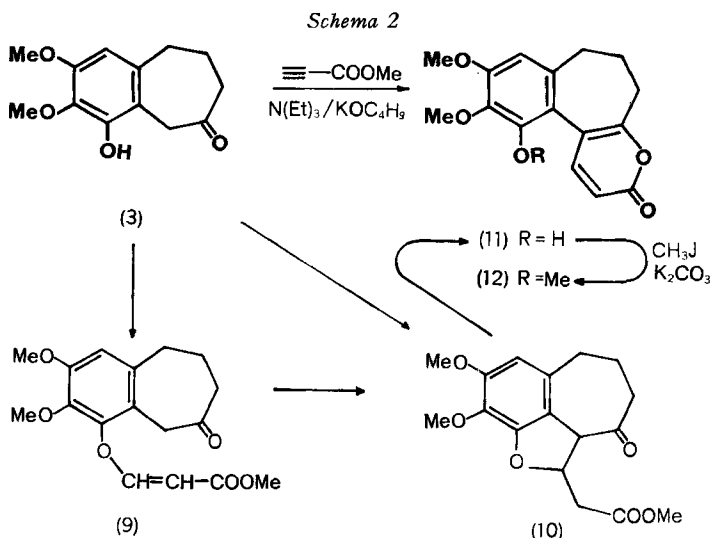
mutlich die beiden stereoisomeren Hexahydro-Derivate enthaltenden Reaktionsgemisches mit Phosphorsäure ergab das Hydroxy-dimethoxy-benzuberone (3) in über 50% liegender Gesamtausbeute.

Als erstes Teilproblem in Richtung auf den projektierten Anbau des Tropolonringes stellte sich nun die Einführung einer geeigneten Seitenkette in die zwischen Carbonylgruppe und Phenylkern liegende Methylenstellung des Hydroxyketons (3). Als elektrophil-bifunktionellen Addenden im Sinne der eingangs angedeuteten Vorstellungen über eine interne, d. h. die benachbarte Hydroxygruppe einbeziehende C-Alkylierung, haben wir vorab Propiolsäure-methylester in Betracht gezogen. Die Wahl dieser Verbindung zielte ursprünglich auf die Gewinnung des tricyclischen Oxido-keto-esters (10) ab, in welchem wir sowohl auf Grund der strukturellen Anordnung, wie auch des Oxydationszustandes seiner funktionellen Gruppen ein erstrebenswertes Zwischenprodukt für den weiteren Aufbau des Tropolon-systems zu sehen glaubten. Die Alkylierung liess sich denn auch anstandslos realisieren (vgl. Schema 2): eine gut kristallisierende, nach ihren spektroskopischen und chemischen Eigenschaften im Sinne der Struktur (10) zu formulierende Verbindung²⁵⁾ erwies sich als das Hauptprodukt einer in tert.-amylalkohol-benzolischer Lösung bei Siedetemperatur durchgeführten Kondensation des Hydroxyketons (3) mit Propiolsäure-methylester in Gegenwart von je 0,1 Äquivalenten der zeitlich gestaffelt zugefügten Katalysatoren Triäthylamin und Kalium-tert.-butylat. Dass es sich hier um eine Kondensationsfolge handelt, bei welcher sich *zuerst* die phenolische Hydroxygruppe des Ketons (3) an die β -Stellung des Propiolsäure-methylesters addiert, und dann das entstandene Addukt eine durch Kalium-tert.-butylat induzierte interne MICHAEL-Reaktion eingeht, erhellt aus folgenden Beobachtungen: Die Umsetzung der beiden Komponenten in tert.-butanolischer Lösung in Gegenwart von 0,1 Äquivalent Kalium-tert.-butylat bei Raumtemperatur ergab eine kristallisierte, zu (10) isomere Verbindung, deren spektroskopische Daten (233,288 (s) $\mu\mu/1720$ (s), 1710, 1640 cm^{-1}) mit den Erwartungswerten eines Acrylester-Derivats des Typus (9) übereinstimmten; bei Nachbehandlung mit 0,1 Äquivalent Kalium-tert.-butylat bei Siedetemperatur ging die Verbindung in den Ketoester (10) über. Andererseits ging die oben erwähnte Verwendung des Triäthylamins als Katalysator für die erste Phase der direkten Kondensation von (3) mit Propiolsäure-methylester zum Ketoester (10) auf die Beobachtung zurück, dass einstündiges Erhitzen der beiden Komponenten in tert.-amylalkoholischer Lösung in Gegenwart von Triäthylamin in der praktisch quantitativen Bildung eines nichtphenolischen Neutralteils resultierte, der zwar nicht in kristallisierte Komponenten aufgetrennt wurde, dessen spektroskopische Eigenschaften jedoch eindeutig auf das Vorliegen eines Gemisches der beiden möglichen stereo-

²⁵⁾ Jene formal an der Grenze des Gültigkeitsbereiches der BREDT'schen Regel (vgl. V. PRELOG, *Perspectives in Organic Chemistry 1956*, S. 96/113) liegende, isomere Struktur des Kondensationsproduktes, in welcher das β -C-Atom der Propionester-Seitenkette mit der Stellung 5 des Benzuberone-Gerüsts verknüpft ist, fällt in Konkurrenz zum Ketoester (10) zu sehr ausser Betracht, als dass es hier eingehender diskutiert zu werden brauchte. — Unter der wahrscheinlich zutreffenden Voraussetzung, dass die bei der Darstellung des Ketoesters (10) in Anwendung gekommenen Reaktionsbedingungen zu einer thermodynamischen Kontrolle des Reaktionssystemes ausreichen, kann bezüglich der Substituenten am Dihydrobenzofuran-Ring die *trans*-Anordnung angenommen werden.

isomeren Acrylester-Derivate (9) hinwiesen²⁶⁾; die Behandlung derartigen Materials mit 0,1 Äquivalent Kalium-tert.-butylat bei Siedetemperatur ergab wiederum den kristallisierten Ketoester (10).

Eine auf weitere Sicht entscheidende Ausweitung der dem Ketoester (10) zugeordneten synthetischen Möglichkeiten stellte sich schliesslich durch die Beobachtung ein, dass sich diese Verbindung in Gegenwart eines vollen Äquivalents Kalium-tert.-butylat in hoher Ausbeute zum Hydroxy-dimethoxy- α -pyron-Derivat (11) cyclisiert. Abgesehen von der experimentell nicht näher untersuchten Frage, ob die baseninduzierte β -Elimination der Phenolat-Gruppierung vor oder nach der Ringschlussstufe eintritt, ist dieser Übergang mechanistisch durchsichtig und entspricht im übrigen einer bekannten Darstellungsweise von substituierten α -Pyrone²⁷⁾. Für die präparative Bereitung des α -Pyrone-Derivats (11) erwies sich in der Folge die Begehung des Weges über den isolierten Ketoester (10) als überflüssig: die Kondensation des Hydroxyketons (3) mit Propiolsäure-methylester in tert.-amylalkohol-benzolischer Lösung bei Siedetemperatur unter sukzessiver Zugabe von Triäthylamin, sowie 0,1 und schliesslich 1,0 Äquivalent Kalium-tert.-butylat führte direkt zu (11) in über 70%



Ausbeute. Die Methylierung zum Trimethoxy- α -pyron-Derivat (12) erfolgte praktisch quantitativ im System Methyljodid-Pottasche-Aceton²⁸⁾.

Mit der Darstellung des Ketoesters (10) und des Trimethoxy- α -pyron-Derivats (12) war das erste wichtige Teilproblem im Hinblick auf eine Anellierung des Tropolonringes gelöst, indem in diesen beiden Verbindungen nunmehr zwei leicht zugängliche Zwischenprodukte zur Verfügung standen, von denen jedes eine Mehrzahl von formal

²⁶⁾ Es wurde weder die Abklärung der Stereochemie des kristallisierten Addukts (9), noch die Isolierung der dazu isomeren Verbindung versucht. Dem Hauptprodukt dürfte die *cis*-Konfiguration zukommen (vgl. z.B. E. R. H. JONES & M. C. WHITING, J. chem. Soc. 1949, 1423; W. E. TRUCE & R. F. HEINE, J. Amer. chem. Soc. 79, 5311 (1957); L. A. MILLER, Abstr. of Papers A.C.S. 1959 (Sept.) 92 P).

²⁷⁾ Vgl. z.B. S. RÜHEMANN, J. chem. Soc. 75, 245 (1899) (4-Phenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyrone aus Acetessigester und Phenylpropionsäure-äthylester).

attraktiven Möglichkeiten des weiteren Aufbaus anbot. Das völlige Misslingen nachträglich wiederholter Versuche, unter verschiedensten Reaktionsbedingungen das Trimethoxy- α -pyron-Derivat (12) auch durch Kondensation des *Trimethoxybenz-suberons* (2) mit Propiolsäure-methylester zu erhalten²⁹⁾, bestätigt im übrigen eindrücklich die Tatsache der eingangs erhofften spezifischen Eignung des Hydroxy-dimethoxy-benzsuberons (3) für die Lösung des hier in Frage gestandenen Alkylierungsproblems³⁰⁾.

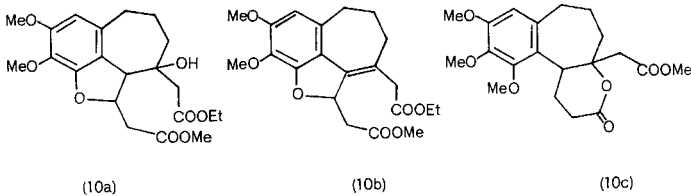
In der nun folgenden Phase des Aufbaus des Tropolonringes erstreckten sich unsere Untersuchungen auf mehrere, sowohl vom Ketoester (10) wie auch vom α -Pyron-Derivat (12) ausgehende Varianten. Die beträchtlichen und zum Teil unvorhergesehenen Schwierigkeiten, die sich hier vorerst einstellten, fanden schliesslich ihre Überwindung in einer von (12) ausgehenden Reaktionsfolge³¹⁾. Was dieses α -Pyron-System in dem hier vorliegenden Zusammenhang von vornherein auszeichnete, ist die

²⁸⁾ Ein Methylierungsversuch mit Diazomethan führte zu Gemischen.

²⁹⁾ Das Ergebnis solcher Versuche war jeweils entweder Ausgangsmaterial, oder dann Reaktionsgemische, die chromatographisch keine fassbaren Mengen der α -Pyron-Verbindung (12) enthielten.

³⁰⁾ Ein weiteres Beispiel ist die Alkylierung des Hydroxy-dimethoxy-benzsuberons (3) mit 1,2-Dibrom-4-pentanon, die bei Zimmertemperatur mit Pottasche als Katalysator in hoher Ausbeute ein neutrales, abgesehen vom Benzolring gesättigtes Diketon $C_{18}H_{22}O_5$ lieferte.

³¹⁾ Die aus leicht ersichtlichen Gründen versuchte REFORMATZKY-Kondensation mit Bromessigsäure-äthylester zu einem einheitlichen Addukt des Typus (10a) liess sich anstandslos verwirklichen; ebenso die anschließende Wasserabspaltung zum stereoisomerie-freien Oxidodiester (10b) (vgl. Näheres in ¹⁾).



Trotz eingehendster Versuche konnte an diesen und davon abgeleiteten Verbindungen weder eine Acyloinreaktion³²⁾, noch eine Oxalesterkondensation³³⁾ zu entsprechenden tricarbo-cyclischen Verbindungen mit siebengliedrigem Ring C präparativ realisiert werden; die unter verschiedensten Reaktionsbedingungen erhaltenen Produkte entsprachen stets Sechsringschlüssen vom Typus der DIECKMANN-Kondensation. Das Misslingen der Acyloinreaktion an diesen komplexen, mit enolisationsfördernden funktionellen Gruppen beladenen Systemen kann indessen heute kaum mehr überraschen, nachdem inzwischen durch neuere Arbeiten³⁴⁾ bekannt geworden ist, dass Acyloinreaktionen zu siebengliedrigen Ringen auch in viel weniger delikaten Fällen infolge vorherrschender DIECKMANN-Cyclisation ausbleiben. Es ist deshalb um so bemerkenswerter, dass es VAN TAMELEN und Mitarb.¹³⁾ im Zuge ihrer Colchicin-Synthese gelungen ist, eine Acyloinreaktion bei einer Verbindung des Typus (10c) erfolgreich durchzuführen.

³²⁾ Vgl. z. B. J. D. KNIGHT & D. J. CRAM, J. Amer. chem. Soc. 73, 4139 (1951); N. J. LEONARD & G. C. ROBINSON, *ibid.* 75, 2143 (1953).

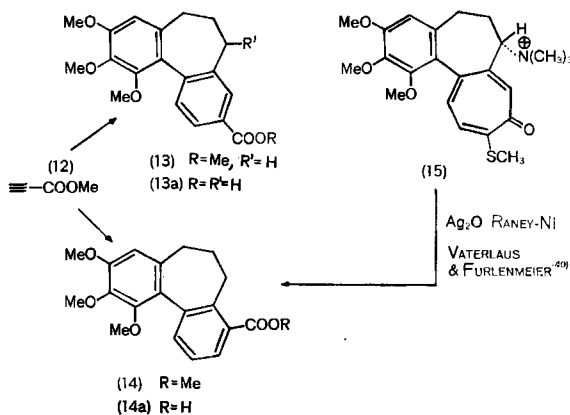
³³⁾ Vgl. J. W. COOK, J. D. LOUDON & D. K. V. STEEL, J. chem. Soc. 1954, 530; P. D. GARDNER, L. RAND & G. R. HAYNES, J. Amer. chem. Soc. 78, 3425 (1956).

³⁴⁾ P. D. GARDNER, G. R. HAYNES & R. L. BRANDON, J. org. Chemistry 22, 1206 (1957); N. A. NELSON & R. N. SHUT, J. Amer. chem. Soc. 80, 6630 (1958).

von ihm gebotene Möglichkeit, die beiden noch fehlenden Kohlenstoffatome des Tropolonringes mit Hilfe einer Dienreaktion einzuführen. Dabei lag der interessante Aspekt des Problems vor allem darin, einen dienophilen Partner zu finden, welcher eine nachträgliche, strukturell durchsichtige Ringerweiterung des entsprechenden Dienaddukts zu einem siebengliedrigen Ringsystem mit einer für die schlussendlich durchzuführende Tropolonisierung geeigneten Anordnung der funktionellen Gruppen gestatten würde. Mehrere Lösungen, die den genannten Anforderungen formal zu genügen schienen, waren wiederum denkbar. Die in der Folge realisierte Variante benützt als dienophilen Partner das in der Literatur bisher nicht beschriebene Chlor-methyl-maleinsäureanhydrid.

Vor der weiteren Besprechung des Syntheseganges soll hier ein Versuch aus einer Reihe orientierend durchgeführter Experimente Erwähnung finden, die im Zusammenhang mit der Frage über den strukturellen Verlauf von Dienreaktionen des tricyclischen α -Pyron-Systems (12) mit unsymmetrisch substituierten dienophilen Partnern angestellt worden waren. Die angedeutete Frage war seinerzeit im Zusammenhang mit der Wahl des für die Fortführung der Synthese in Betracht zu ziehenden Dienpartners deshalb von einiger Bedeutung, weil in der Literatur keine experimentellen Anhaltspunkte über den Verlauf «unsymmetrischer» Dienreaktionen bei α -Pyronen zu finden waren und uns andererseits eine a-priori-Ableitung des zu erwartenden Verlaufs mit Hilfe der aus Dienreaktionen nicht- α -pyronoide Diensysteme hergeleiteten Regeln³⁵⁾ im vorliegenden Falle als illusorisch erschien.

Schema 3



Die bei 150° durchgeführte Umsetzung des Trimethoxy- α -pyron-Derivats (12) mit Propiolsäure-methylester verlief, den in der Literatur beschriebenen Vorbildern³⁶⁾ entsprechend, unter gleichzeitiger CO₂-Abspaltung und ergab kein einheitliches Additionsprodukt, sondern ein Gemisch der beiden tricyclobicyclischen Methylester (13) und (14). Das spektroskopisch bestimmte Ausbeuteverhältnis lag bemerkenswerterweise ziemlich genau bei 1:1.

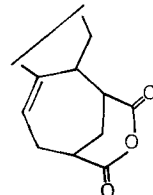
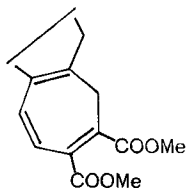
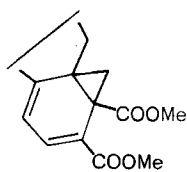
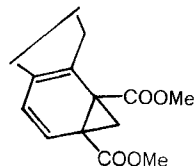
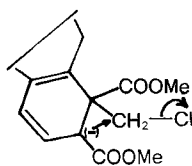
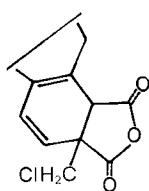
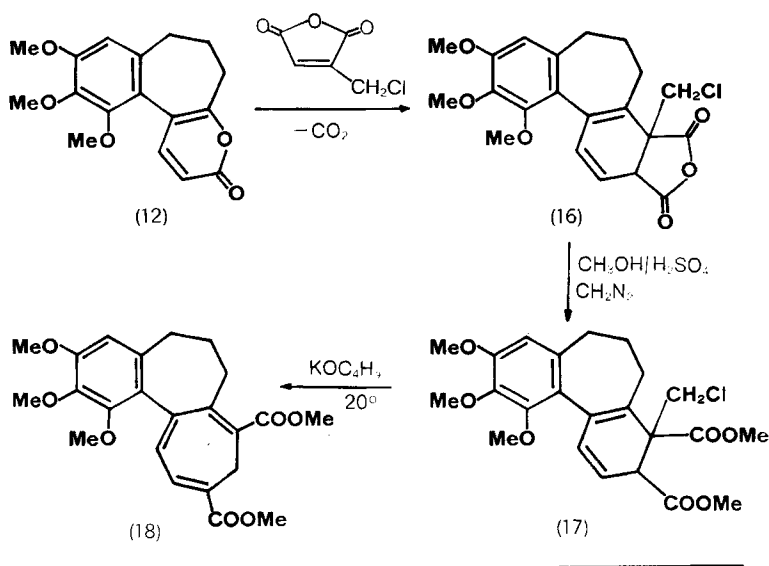
Beachtenswert sind die Unterschiede in den UV.-Absorptionsspektren der beiden Isomeren: die Verbindung (13) (Smp. 109°) zeigt zwei intensive Maxima bei 228 und 294 m μ , ähnlich wie das durch Umlagerung von Colchicin mit Natriummethylat entstehende Alcolcolchicin³⁷⁾ (13) (R = Me, R' = NHAc), während das UV.-Spektrum des Methylesters (14) (Smp. 159°) nebst hoher Endabsorption und einem sehr flachen Maximum bei 246 m μ im längerwelligen Bereich

³⁵⁾ K. ALDER & MARIANNE SCHUMACHER, Fortschr. Chem org. Naturstoffe⁷⁰, 1 (1953).

³⁶⁾ Vgl. z. B. Cumalinsäure-methylester + Acetylendicarbonsäure-diäthylester, K. ALDER & H. F. RICKERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 1354 (1937).

³⁷⁾ B. P. VATERLAUS & G. MULLER, Bull. Soc. chim. France 1957, 1328.

Schema 4



nur eine steil abfallende Absorptionsschulter bei $265 \text{ m}\mu$ aufweist (vgl. exp. Teil). Indem diese ausgeprägten Unterschiede wohl hauptsächlich mit der spezifischen Lage der Carbomethoxygruppe am Ring C relativ zum Trimethoxyphenyl-Ring in Zusammenhang zu bringen sind, werfen sie ein interessantes Licht auf das spektroskopische Konjugationsvermögen des hier vorliegenden Diphenylsystems, dessen Phenylkerne im DREIDING-Modell³⁸⁾ um ca. 45° abgewinkelt erscheinen³⁹⁾.

³⁸⁾ A. S. DREIDING, *Helv.* **42**, 1339 (1959).

³⁹⁾ Vgl. auch E. A. BRAUDE & W. F. FORBES, *J. chem. Soc.* **1955**, 3777.

Sowohl das UV.- wie auch das IR.-Spektrum des Methylesters (14) sind identisch mit den von VATERLAUS & FURLLENMEIER⁴⁰⁾ publizierten Spektren eines bei 152° (unkorrigiert?) schmelzenden Colchicin-Abbauprodukts, welches diese Autoren durch eine mechanistisch interessante Reaktionsfolge aus der Verbindung (15) hergestellt und als (14) formuliert hatten. Wir haben die unserem Methylester (14) zugehörige Säure (14a) (Smp. 193°) mit einem authentischen Präparat (Smp. 192°, korr.) aus der Arbeit von VATERLAUS & FURLLENMEIER durch Mischprobe identifiziert⁴¹⁾.

Die im Hinblick auf einen weiter unten diskutierten Aspekt der vorliegenden Arbeit durchgeführten Dienreaktionen von (12) mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Maleinsäureanhydrid sind im experimentellen Teil beschrieben.

In Schema 4 ist die dreistufige Reaktionsfolge formuliert, die eine präparativ sehr glatt verlaufende Überführung der α -Pyron-Verbindung (12) in das Cycloheptatrien-System (18) ermöglicht hat. Aus der Dienreaktion mit Chlormethyl-maleinsäureanhydrid⁴²⁾ bei 175° haben wir in ca. 70-proz. Ausbeute eines der beiden möglichen Addukte (16) bzw. (16a) in kristallisierter Form erhalten. Für die Weiterführung der Synthese war offenbar eine experimentelle Entscheidung der Frage, welche der beiden Formeln dem isolierten Addukt zukommt, nicht wesentlich. In Anbetracht des oben erwähnten, strukturell uneinheitlichen Verlaufs der DIELS-ALDER-Addition von (12) mit Propionsäure-methylester hielten wir aus sterischen Gründen vorerst die Struktur (16a) für wahrscheinlich¹⁴⁾; das nachträglich noch aufgenommene NMR.-Spektrum der Verbindung spricht indessen für die Formel (16)⁴³⁾.

Die bemerkenswert leicht und in Ausbeuten bis zu 92% verlaufende Ringerweiterung (17) \rightarrow (18) bedarf einer etwas eingehenden Erörterung. Der im Formelbild (17a) erläuterte produktbestimmende Reaktionsschritt besteht zweifellos in einer vom mesomeren Carbanion in α -Stellung der sekundär gebundenen Carbomethoxygruppe ausgelösten nukleophilen Ausstossung des Chlor-Anions zum Norcaradien-Derivat

⁴⁰⁾ B. P. VATERLAUS & A. E. FURLLENMEIER, Bull. Soc. chim. France 1957, 1481.

⁴¹⁾ Herrn Dr. L. VELLUZ, UCLAF Romainville, sind wir für die Überlassung der Vergleichsprobe zu Dank verpflichtet.

⁴²⁾ Die Darstellung des Chlormethyl-maleinsäureanhydrids ist im exp. Teil eingehend beschrieben. Sie erfolgte in Anlehnung an Untersuchungen von A. MICHAEL [J. prakt. Chem. [2] 46, 381 (1892)] und W. PETRI [Ber. deutsch. chem. Ges. 14, 1134 (1881)] durch Chlorierung von Itaconsäureanhydrid und anschließende pyrolytische Elimination von Chlorwasserstoff. – Da die Dienaddition von Chlormethyl-maleinsäureanhydrid an (12) erst bei relativ hoher Temperatur erfolgt, gelang es in keinem der Versuche, das intermediäre Primäraddukt zu isolieren. Ein solches konnte jedoch in guter Ausbeute bei der Dienaddition von Maleinsäureanhydrid an (12) erhalten werden, da in diesem Falle die Addition bereits bei einer Reaktionstemperatur von 70° verläuft (vgl. exp. Teil).

⁴³⁾ Von der Struktur (16a) hätten wir ein Singlett-Signal im τ -Bereich um 6,5 erwartet, das dem Proton in α -Stellung zum Anhydridcarbonyl entsprechen würde. Im Spektrum des Addukts tritt jedoch bei $\tau = 6,64$ ein von den Signalen der Methoxygruppen separiertes, einem Proton entsprechendes Doublett-Signal ($J \sim 11$ c/s) auf (vgl. den Fall des *trans*-2,6-Dimethyl-3-carbomethoxy-1,4,6-heptatriens; L. M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, 1959, S. 108), und die Signale der beiden Vinylprotonen sind (wenigstens im τ -Bereich um 3,6) komplexer als einem AX-Spektrum entsprechen würde. Im übrigen erscheinen die beiden Protonen der (CH₂Cl)-Gruppierung (ähnlich wie im Spektrum des 2,3-Dibrom-2-methyl-propionsäure-methylesters; J. D. ROBERTS, Nuclear Magnetic Resonance, Mc Graw-Hill, 1959, S. 58) als eine unsymmetrische Gruppe von drei Signalen (Schwerpunkt $\tau \sim 5,9$), wobei ein vermutlich zugehöriges viertes Signal von jenen der Methoxygruppen überdeckt ist.

(18a), zu welchem das Cycloheptatrien-System (18) formal valenztautomer ist⁴⁴). Die letztere Bemerkung berührt das bekannte Strukturproblem der Cycloheptatrien-Systeme⁴⁵). Aus den bezüglich dieser Frage in der neueren Literatur enthaltenen Angaben liess sich entnehmen, dass das Formelbild (18) von vornherein der adäquateren Ausdruck für das hier zur Diskussion stehende System sein würde. Die spektroskopischen Daten der Verbindung sind mit dieser Auffassung vereinbar: im IR.-Spektrum tritt eine einzelne Carbonylbande bei 1710 cm^{-1} auf, d. h. in dem für konjugiert ungesättigte Ester charakteristischen Bereich, und das NMR.-Spektrum zeigt ein eindeutig identifizierbares, den zwei gleichwertigen CH_2 -Protonen eines in Cycloheptatrien-Form vorliegenden Ringes C entsprechendes *Singlett*-Signal mit einem τ -Wert von $7,07$ ⁴⁶). Diese spektroskopischen Daten erhalten bezüglich der hier vorliegenden Strukturfrage ihr eigentliches Gewicht durch den Vergleich mit dem weiter unten beschriebenen Dicarbonsäureanhydrid (20), in welchem der Ring C in der dem Formelbild (18a) entsprechenden Norcaradien-Struktur fixiert ist⁴⁷).

Bezüglich des strukturellen Verlaufs der Ringerweiterungsstufe war im Grunde noch eine zweite, wenn auch a priori sehr unwahrscheinliche Möglichkeit in Betracht zu ziehen: dass nämlich der interne Substitutionsvorgang des mesomeren Anions (17a) einen isomeren, über (18b) zu (18c) führenden Weg hätte nehmen können. Auf Grund der in der Literatur wohlbelegten Erfahrung⁴⁸), wonach bei kinetisch kontrollierten Alkylierungen mesomerer Enolat-Anionen konjugiert ungesättigter Carbonylsysteme die α -Stellung gegenüber vinylogenen Reaktionszentren im allgemeinen deutlich bevorzugt ist, haben wir diese Alternative nie ernstlich in Betracht gezogen. Indessen konnte von keiner der spektroskopischen Methoden anhand nur einer der in Frage stehenden Verbindungen eine eindeutige Bestätigung dieser Annahme erwartet werden. Wir haben deshalb einen für die 1,3-Stellung der beiden Carbo-methoxygruppen spezifischen Beweis beigebracht. Die Verbindung wurde unter Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff katalytisch hydriert und die entsprechende, unter stereochemisch äquilibrierenden Reaktionsbedingungen dargestellte Tetra-

⁴⁴) Diese Ringerweiterungsstufe hat im Prinzip ihr seit langem bekanntes Analogon im Übergang Carvon-hydrobromid \rightarrow Eucarvon [O. WALLACH, J. H. KOHLER, *Liebigs Ann. Chem.* **339**, 94 (1905)], einer Reaktion, die in verallgemeinerter Form erstmals durch Arbeiten von E. E. VAN TAMELEN & G. T. HILDAHL [*J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4405 (1956)] eine synthetische Anwendung in der Tropolonchemie fand.

⁴⁵) a) E. J. COREY, H. J. BÜRKE & W. A. REMERS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4941 (1955); **78**, 180 (1956). – b) W. E. DOERING, G. LABER, R. VONDERWAHL, N. F. CHAMBERLAIN & R. B. WILLIAMS, *ibid.* **78**, 5448 (1956); J. GRIPENBERG, *Acta chem. scand.* **10**, 487 (1956). – c) M. V. EVANS & R. C. LORD, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1876 (1960). – d) J. D. DUNITZ & P. PAULING, *Helv.* **43**, 2188 (1960). – e) K. CONROW, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5504 (1960).

⁴⁶) τ ber. ($=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$) = $7,13$ (J. JACKMAN, *l. c.* ⁴³), S. 60).

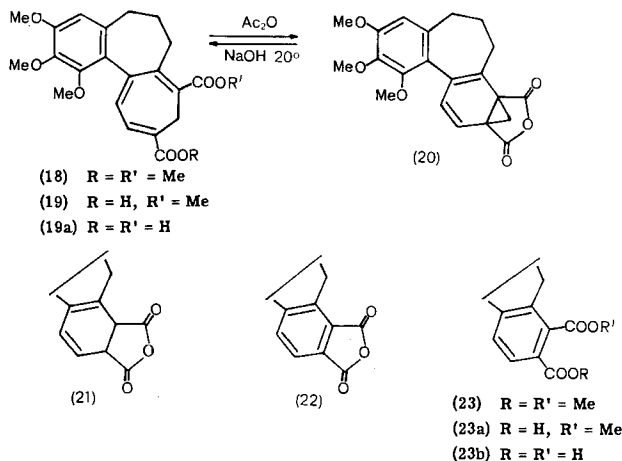
⁴⁷) In einer bestimmten Phase der Arbeit hatte uns auch die Frage interessiert, ob das Reaktionsprodukt der Ringerweiterung unter den angewendeten stark basischen Reaktionsbedingungen vor der Isolierung eventuell einer Äquilibrierung bezüglich der Anordnung des Doppelbindungssystems unterworfen sein könnte. Dies ist nicht der Fall; denn die Durchführung der Ringerweiterung im System K-tert.-butylat/O-Deutero-tert.-butanol/Benzol ergab die Verbindung (18) ohne Einbau von Deuterium (vgl. exp. Teil).

⁴⁸) Vgl. z. B. G. A. R. KON & J. H. NUTLAND, *J. chem. Soc.* **1926**, 3101; A. C. COPE & E. M. HANCOCK, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 2644 (1938); J. M. CONIA, *Bull. Soc. chim. France* **1959**, 943; R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES & R. B. KELLY, *J. chem. Soc.* **1957**, 1131.

hydrodicarbonsäure ins Anhydrid (18d) übergeführt. Im IR.-Spektrum des letzteren finden sich eindeutig die charakteristischen Banden eines substituierten Glutarsäureanhydrids (1757, 1805 cm^{-1})⁴⁹⁾.

Durch die besondere Anordnung sowohl der Estergruppen als auch des Doppelbindungssystems im Cycloheptatrien-Derivat (18) bot sich die interessante Möglichkeit, durch Darstellung des entsprechenden Dicarbonsäureanhydrids (20) die zugehörige Norcaradien-Struktur sozusagen einzufrieren, und so das spektroskopische Verhalten dieser Struktur im Vergleich zu (18) kennen zu lernen. Die erforderliche alkalische Hydrolyse von (18) konnte durch Variation der Reaktionsbedingungen so geleitet werden, dass in jeweils hoher Ausbeute entweder die Monocarbonsäure (19), oder dann die Dicarbonsäure (19a) erhalten wurde. Das Anhydrid (20) entstand beim Erhitzen von (19a) in Acetanhydrid; wir vergewisserten uns, dass bei der alkalischen Rückverseifung bei Zimmertemperatur wieder die ursprüngliche Dicarbonsäure (19a) entsteht.

Schema 5



Im NMR.-Spektrum des Norcaradien-anhydrids (20) fehlt das im Spektrum von (18) auftretende Singlett-Signal im Bereiche $\tau = 7$; an dessen Stelle treten zwei, je einem Proton entsprechende Dublett-Signale bei $\tau = 7,58$ und $8,97$ ($J \sim 4,5$ c/s) auf, die nun offenbar den beiden nicht äquivalenten⁵¹⁾, im Spektrum sich deshalb gegenseitig aufspaltenden Protonen des Cyclopropanringes zuzuordnen sind⁵²⁾. In weiterem Gegensatz zu den Verhältnissen in (18), sowie

⁴⁹⁾ Die $\tilde{\nu}$ (CO–O–CO)-Banden des *cis*-1,3-Cyclohexan-dicarbonsäureanhydrids liegen bei 1744, 1811 cm^{-1} (in CCl_4 ; H. K. HALL JR. & R. ZBINDEN J. Amer. chem. Soc. 80, 6428 (1958)). – Wie die Existenz des Norcaradien-anhydrids (20) lehrt, konnte der hier angestrebte IR.-Beweis nur am hydrierten System einen Sinn haben. Die in Formel (18d) angegebene Lage der Doppelbindung entspricht der heute für die schwer hydrierbare Doppelbindung in hydrierten Colchicin-Derivaten angenommenen Anordnung⁵⁰⁾ und stützt sich auf die gute Übereinstimmung des UV.-Spektrums unseres Anhydrids mit den einschlägigen Literaturangaben (vgl. exp. Teil).

⁵⁰⁾ a) Vgl. H. J. E. LOEWENTHAL, J. chem. Soc. 1961 (im Druck). Wir danken Dr. LOEWENTHAL für die freundliche Überlassung des Manuskripts dieser Arbeit. – b) Vgl. ferner E. J. FORBES, J. Soc. chem. Ind. 1956, 192; B. P. VATERLAUS & G. MULLER³⁷⁾; P. D. GARDNER, R. L. BRANDON & G. R. HAYNES, J. Amer. chem. Soc. 79, 6334 (1957).

⁵¹⁾ Vgl. die NMR.-spektroskopische Nichtäquivalenz der geminalen Methylgruppen im Trityl-äther des Eucarvons^{45e)}.

⁵²⁾ Der τ -Wert der CH_2 -Protonen von *cis*-Cyclopropan-dicarbonsäureimid in CHCl_3 beträgt 8,44 (K. B. WIBERG, B. J. NIST & R. P. CIULA, 1959; Privatmitteilung von Dr. A. MELERA, Varian AG., Zürich).

übrigens auch in den zugehörigen Carbonsäuren (19) und (19a) (vgl. unten), erscheinen im IR - Spektrum die Carbonylgruppierungen des Norcaradien-anhydrids als unkonjugiert (vgl. Tab. 1,

Tabelle 1. IR.- und UV.-Spektren der Verbindungen (18) bis (23)

Verbindung	$\tilde{\nu}$ (CO—O—CO) in CHCl_3	λ_{max} (log ϵ) in EtOH
(18)		232, 270(s), 338 $\text{m}\mu$ (4,38/4,07/3,90)
(20)	1791, 1867 cm^{-1}	232(s), 265(s), 312 $\text{m}\mu$ (4,29/3,93/3,77)
(21)	1783, 1870 cm^{-1}	243, 250(s), 288 $\text{m}\mu$ (4,09/4,05/3,65)
(22)	1770, 1844 cm^{-1}	(ca. 235)*, 279 $\text{m}\mu$ (-/4,20)
(23)		240(s), 300 $\text{m}\mu$ (4,05/4,07)

*) Geschätzte Lage einer von der Endabsorption überdeckten Schulter.

Tabelle 2. Scheinbare Dissoziationskonstanten (pK_{Mcs}^*) der Säuren 19 und 23 in Methylcellosolve-Wasser

Verbindung	(19)	(19a)	(23a)	(23b)
pK_{Mcs}^* (25°) ⁵⁴⁾	6,89	5,21/9,11	6,30	5,93/8,19

inkl. die Werte für (21) und (22)). Hingegen manifestiert sich die zu erwartende, den Dreiring einbeziehende Ringkonjugation im UV.-Absorptionsspektrum, wie ein Vergleich mit dem Maleinsäureanhydrid-Addukt (21) lehrt (vgl. Tab. 1). Es verdient hervorgehoben zu werden, dass das UV.-Spektrum des Norcaradien-anhydrids jenem des Cycloheptatrien-diesters (18) weitgehend ähnlich ist, besonders wenn man bezüglich des Unterschieds von 26 $\text{m}\mu$ in der Lage der langwelligsten Absorptionsbande in Betracht zieht, dass auch die längerwellige Bande des aromatischen Anhydrids (22) gegenüber jener des zugehörigen Dimethylesters (23) um 21 $\text{m}\mu$ kürzer liegt.

Die beiden Carbonsäuren (19) und (19a) verhalten sich spektroskopisch dem Cycloheptatrien-dimethylester (18) analog. Die in angesäuertem⁵³⁾ Äthanol aufgenommenen UV.-Spektren sind mit jenem vom (18) praktisch identisch; in den IR.-Spektren treten die $\tilde{\nu}$ (CO)-Banden der konjugiert ungesättigten Methylester-, bzw. Carbonsäure-Gruppierung auf (Monocarbonsäure (19): 1695, 1672 cm^{-1} ; Dicarbonsäure (19a): 1675 cm^{-1}), und die in Trifluoressigsäure aufgenommenen NMR.-Spektren zeigen die der Cycloheptatrien-Form entsprechenden CH_2 -Singlett-Signale bei $\tau = 6,86$ (Monocarbonsäure) und $\tau = 6,85$ (Dicarbonsäure).

Bemerkenswert ist das Verhalten der Cycloheptatrien-dicarbonsäure bei der Titration in Methylcellosolve-Wasser⁵⁴⁾: die beobachteten $\Delta\text{pK}_{\text{Mcs}}^*$ -Werte (pK_{Mcs}^* (19) - pK_{Mcs}^* I (19a) = 1,68 und pK_{Mcs}^* II (19a) - pK_{Mcs}^* I (19a) = 3,90) sind überraschend hoch (vgl. Tab. 2) und liegen eindeutig in jener Grössenordnung, die für solche Dicarbonsäuren charakteristisch ist, deren Monoanionen durch eine interne Wasserstoffbrücke stabilisiert sind⁵⁵⁾. Die auf Grund dieser pK -Werte dem Mono-anion der Dicarbonsäure (19a) zuzuschreibende Möglichkeit, eine interne Wasserstoffbrücke auszubilden, interessiert im Zusammenhang mit der Frage nach der Geometrie dieses Cycloheptatrien-Systems, bzw. dessen Flexibilität in Richtung auf die Geometrie des entsprechenden Norcaradien-Systems. Indem sich eine eingehendere Untersuchung des hier aufgeworfenen Fragenkomplexes eher an dem interessanteren, vermutlich leicht zugänglichen Modell der 3,5,7-

⁵³⁾ Sowohl hier wie auch im Falle der Carbonsäuren (23a) und (23b) zeigen die in reinem Äthanol aufgenommenen UV.-Spektren gegenüber den entsprechenden Estern die starke hypochrome Verschiebung der langwelligsten Bande, wie sie für die in alkalisiertem Äthanol aufgenommenen UV.-Spektren typisch ist (vgl. exp. Teil).

⁵⁴⁾ a) W. SIMON, *Helv.* 41, 1835 (1958). - b) W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKOFER & E. HEILBRONNER, «Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser», Juris-Verlag, Zürich 1959.

⁵⁵⁾ Vgl. H. C. BROWN, D. H. MCDANIEL & O. HÄFLIGER, «Dissociation Constants», in E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD, «Determination of Organic Structures by Physical Methods», New York 1955, S. 567, 623-634.

Cycloheptatrien-1,3-dicarbonsäure aufdrängt, haben wir das Problem im vorliegenden Fall nicht weiter verfolgt.

Die pK_{MCS}^* -Werte der Phtalsäure in dem hier zur Anwendung gelangten Titrationssystem liegen bei 4,18 und 9,27^{54b)}. Die zwecks Vergleich mit der Cycloheptatrien-dicarbonsäure (19a) gemessenen pK_{MCS}^* -Werte der aromatischen o-Dicarbonsäure (23b) (vgl. Tab. 2) weichen sowohl von den Werten der Phtalsäure, als auch von jenen der Disäure (19a) deutlich ab. Als mögliche Ursache könnte eine Schwächung der internen Wasserstoffbrücke im Mono-anion (23b)⁻ infolge sterischer Behinderung der coplanaren Anordnung der beiden Carboxylsysteme durch die benachbarte Methylengruppe des Ringes B erwogen werden. Eine derartige Behinderung fällt im Modell des überbrückten Mono-anions der Dicarbonsäure (19a) weg.

Indem wir nun im Cycloheptatrien-Derivat (18) eine leicht in grösseren Mengen zugängliche Verbindung mit dem kompletten Kohlenstoffskelett des Colchicin-Systems in Händen hatten, stellte sich uns als nächstes Problem die Tropolonisierung des Ringes C. Die Voraussetzungen dazu waren günstig: die in Stellung 10 des Gerüsts sitzende Carbomethoxygruppe lud zu einem selektiven Abbau in eine potentielle Carbonylgruppierung ein, wodurch sich ein System mit der Oxydationsstufe eines voraussichtlich leicht dehydrierbaren Dihydrotrons in Aussicht stellte. In Verfolgung dieser Möglichkeit haben wir vorerst die bereits oben erwähnte, infolge unterschiedlicher sterischer Behinderung der beiden Carbomethoxygruppen des Dimethylesters (18) leicht selektiv herstellbare Monocarbonsäure (19) (vgl. Schema 6) der konventionellen und übrigens auch hier ausgezeichnet verlaufenden Reaktionsfolge eines CURTIUS'schen Abbaus zum Cycloheptatrienyl-urethan (24) unterworfen⁵⁶⁾. Obschon in einigen orientierenden Experimenten nachgewiesen worden war, dass die potentielle Carbonylgruppe dieser Verbindung durch kontrollierte säurekatalysierte Hydrolyse freigelegt werden kann, haben wir uns vorerst darauf verlegt, eine direkte Dehydrierung des Urethans zum entsprechenden N-Carbomethoxy-tropimin zu versuchen. Von verschiedenen Dehydrierungsagentien, deren Einwirkung auf das System (24) man in einer Reihe UV.- und IR.-spektroskopisch ausgewerteter Dehydrierungsexperimente prüfte, erwies sich Quecksilber(II)-acetat⁵⁷⁾ als das interessanteste. Die Behandlung des Urethans mit diesem Reagens führte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu vorerst nicht kristallisierten Produkten, über deren Gehalt an troponoiden Komponenten jedoch auf Grund der im IR.-Spektrum nun erstmals auftretenden intensiven Bande um 1600 cm^{-1} kein Zweifel bestehen konnte. Die Ergebnisse der im Anschluss an diese Beobachtung angestellten Untersuchung kamen zwar in der Folge abseits des direkten Weges der Synthese zu liegen, sie waren jedoch für den Fortgang unserer Arbeit in gewissem Sinne eine Voraussetzung und seien deshalb hier kurz zusammengefasst.

Aus dem Reaktionsgemisch der Einwirkung von Quecksilber(II)-acetat auf (24) in Chloroform-Eisessig und direkt anschliessender Hydrolyse mit starker Salzsäure liess sich in bis zu 30-proz. Ausbeute als einziges troponoides Reaktionsprodukt eine kristallisierte Verbindung isolieren, der die Konstitution des α -Aminotropon-carbon-

⁵⁶⁾ Die ursprünglich angezielte Möglichkeit einer einstufigen Troponisierung des Cycloheptatrien-dimethylesters (18) durch decarbomethoxylierende Kondensation mit Alkylinitrit/Kaliumtert.-amylat hatte sich leider nicht realisieren lassen.

⁵⁷⁾ N. J. LEONARD, A. S. HAY, R. W. FULMER & V. W. GASH, J. Amer. chem. Soc. 77, 439 (1955); W. V. RUYLE, T. A. JACOB, J. M. CHEMERDA, E. M. CHAMBERLIN, D. W. ROSENBERG, G. E. SITA, R. L. ERICKSON, L. M. ALIMINOSA & M. TISHLER, *ibid.* 76, 2604 (1954).

säure-methylesters (28) zukommt. Fassbare Zwischenprodukte dieser Umwandlung sind zwei Verbindungen, denen wir die Formeln (25) und (26) zuteilen; erstere liess sich durch direkte chromatographische Auftrennung des Dehydrierungsgemisches vor der Hydrolyse, die zweite durch milde Säurebehandlung des letzteren, oder dann der Substanz (25), in kristallisierter Form gewinnen. Die Natur der funktionellen Gruppen in den Verbindungen (25), (26) und (28) ergab sich aus den analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. exp. Teil); dabei besteht einzig bezüglich des Zwischenprodukts (25) eine gewisse Unsicherheit, indem die isomere Formulierung als N-Carbomethoxy-N-acetyl-aminotropion auf Grund der zur Verfügung stehenden Information nicht unbedingt ausgeschlossen werden kann. Dass bei der Umsetzung mit Quecksilber(II)-acetat die zusätzliche Sauerstofffunktion in einer α -Stellung zum Stickstofftragenden Kohlenstoffatom eingeführt worden war, ging aus der Tatsache des Überganges (26) \rightarrow (27) hervor. Schliesslich ergab sich aus der eindeutigen Verschiedenheit der UV.-Spektren des Decarboxy-aminotropions (29) und des 10-Amino-10-demethoxy-cholchicins (Colchicinamid), dass alle diese Dehydrierungsabkömmlinge die potentielle α -Tropolon-Gruppierung in den Stellungen 10 und 11, d. h. in einer zu jener des Colchicins isomeren Anordnung, aufweisen.

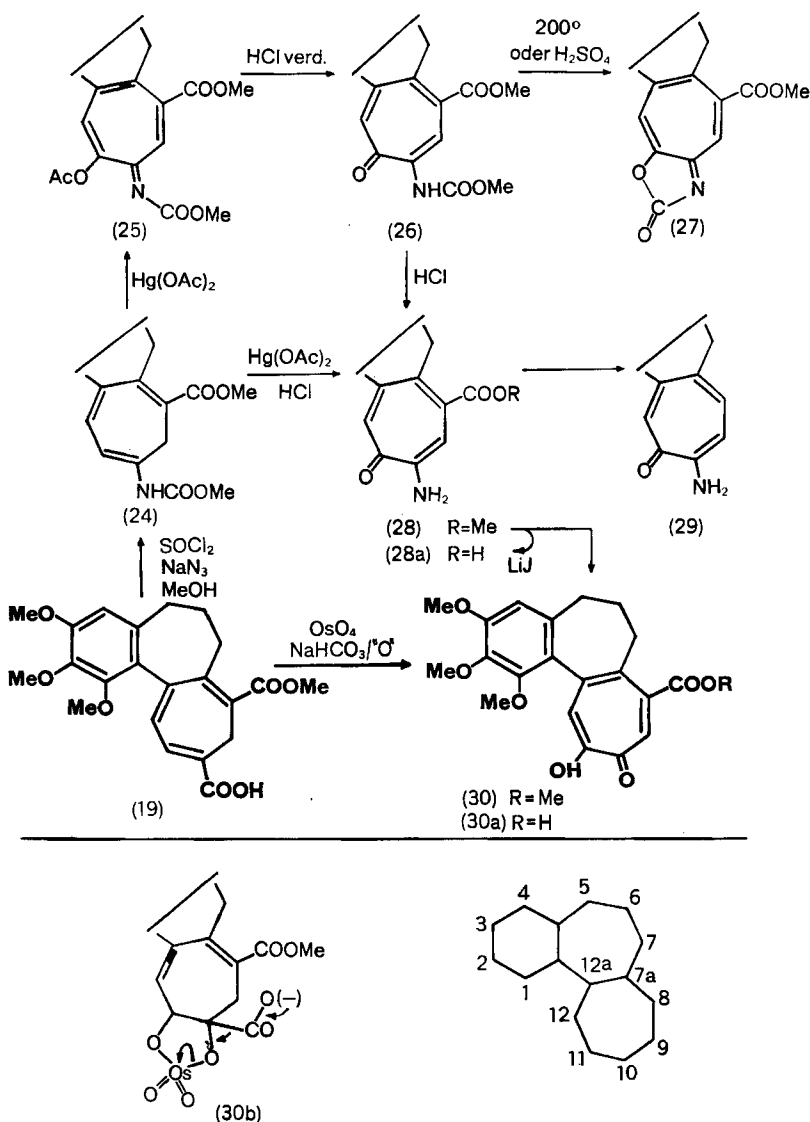
Der komplexe Übergang (24) \rightarrow (25) erfordert einen Kommentar. Eine einfache, wenn auch keineswegs die einzige Deutungsmöglichkeit des Reaktionsverlaufs besteht in der Vorstellung, dass nach dem in der Literatur⁵⁷⁾ für Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-acetat angenommenen Reaktionsprinzip – elektrophile Addition des Teilchens $(\text{HgOAc})^+$ an ein Donorzentrum und anschliessender Abgang als $(\text{HgOAc})^-$ – tatsächlich zuerst das ursprünglich angestrebte N-Carbomethoxy-tropimin gebildet wird, das nun aber auf Grund der ihm als Troponderivat zuzuschreibenden, hohen nukleophilen Reaktivität einer raschen dehydrierenden Acetoxylierung durch Quecksilber(II)-acetat unterliegt. Experimentell liess sich die Isolierbarkeit des erwähnten Tropimins durch Variation der zum Einsatz gelangenden Mengen Quecksilber(II)-acetat nicht erzwingen; hingegen wurde beobachtet, dass die Anwesenheit von Essigsäure, entweder als solche oder in Form eines grossen Überschusses von Quecksilber(II)-acetat, präparativ wesentlich ist.

Eine weitere zusätzliche Bemerkung verdient die im Zuge der Herstellung des Decarbomethoxy-aminotropions (29) angestrebte Bereitung der Aminotropion-carbonsäure (28a). Die Hydrolyse des entsprechenden Methylesters zur freien Säure unter gleichzeitiger Erhaltung der Aminotropion-Gruppierung war weder in alkalischem (gleichzeitige Hydrolyse zum freien Tropolon), noch in saurem Medium (Beständigkeit der Carbomethoxygruppe am kationischen Hydroxy-amino-tropylium-Kern) erreichbar. Als Methode der Wahl erwies sich in diesem Falle die *halolytische Spaltung* der Carbomethoxygruppe durch Lithiumjodid⁵⁸⁾.

Die eben besprochene mehrstufige Reaktionsfolge (19) \rightarrow (28) konnte als Methode zur Tropolonisierung des Cycloheptatrien-Systems aus zwei Gründen nicht befriedigen: erstens wegen der ungenügenden Materialverwertung, und zweitens infolge der Tatsache, dass aus ihr ein Tropolonderivat mit «falscher» Anordnung der Tropolonfunktion resultiert. Wir wurden indessen dazu geführt, den letztgenannten Nachteil in Kauf zu nehmen, weil einerseits in der Literatur Angaben über eine relativ einfache Möglichkeit der gegenseitigen Umwandlung derart isomerer α -Tropolone vorlagen, und sich andererseits in der Folge eine praktisch einstufige Überführung der Cycloheptatrien-carbonsäure (19) in das Carbomethoxy-tropolon (30) als realisierbar erwies: die oxydative Decarboxylierung des Osmiumtetroxyd-Addukts der Säure

⁵⁸⁾ E. TASCHNER & B. LIBEREK, *Roczniki Chemii* 30, 323 (1956); F. ELSINGER, J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* 43, 113 (1960).

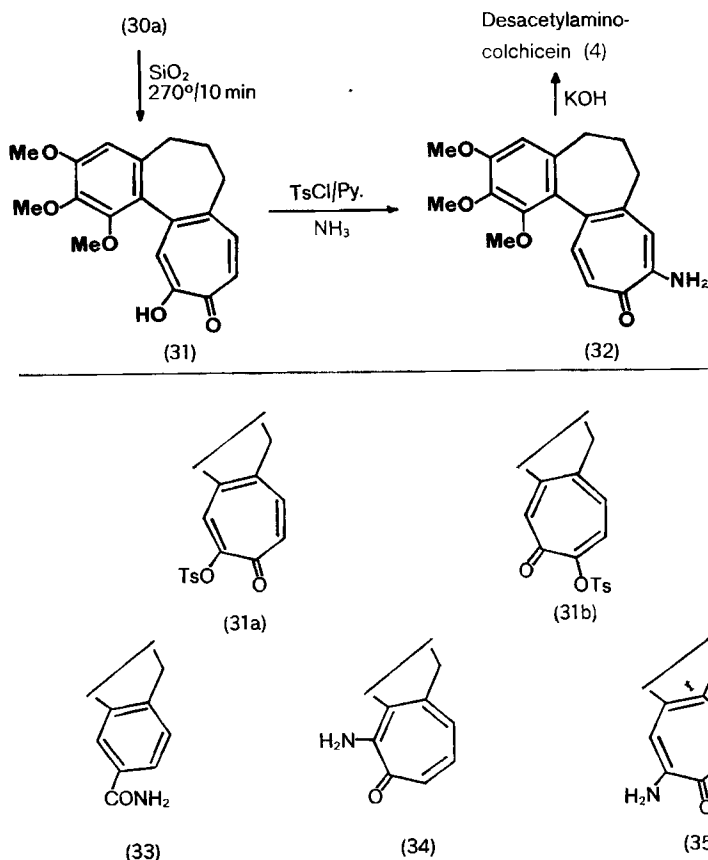
Schema 6



(19). Unsere Versuche in dieser Richtung gingen ursprünglich von der Vorstellung aus, dass in der Cycloheptatrien-carbonsäure (19) die in α, β -Stellung zur Carboxylgruppe liegende Doppelbindung aus sterischen Gründen einer selektiven Addition von Osmiumtetroxyd zugänglich sein sollte, und dass von einem solchen Osmiat in alkalischem Medium eine Zerfallsmöglichkeit des im Formelbild (30b) angedeuteten Typus erwartet werden könnte. Das Intermediärprodukt einer derartigen oxydativen Decarboxylierung wäre ein Osmium(IV)-Ester des entsprechenden α -Hydroxyketons,

von welchem aus in Gegenwart von Oxydationsmitteln ein direkter Weg zum entsprechenden Diketon, d. h. zum Carbomethoxy-tropolon (30) bestünde. Inwieweit diese Vorstellungen Gültigkeit besitzen, können wir auch heute nicht entscheiden; die Tatsachen indessen sind die folgenden: Erhitzte man vorerst das aus der Säure (19) und einem Mol Osmiumtetroxyd praktisch quantitativ sich bildende Osmiat in alkalisch-methanolischer Lösung, so konnte aus dem Reaktionsgemisch in Ausbeuten

Schema 7



von 2–5% eine kristallisierte Verbindung isoliert werden, welche sich mit dem zu Vergleichszwecken durch Hydrolyse von (28) dargestellten Carbomethoxy-Tropolon (30) als identisch erwies. Die Ausbeute stieg reproduzierbar in den Bereich von 20–30%, wenn man die Zersetzung des Osmiats durch $3\frac{1}{2}$ -ständiges Erhitzen in methanolischer Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter ständigem Durchleiten eines Sauerstoffstromes durchführte; als Resultat einer eingehenden Suche nach optimalen Reaktionsbedingungen, d. h. bei Durchführung der Zersetzung in Gegenwart von

ca. 2 Mol-Äquivalenten Kaliumchlorat als Oxydationsmittel, lag schliesslich die spektroskopisch bestimmte Tropolon-Ausbeute bei 54%⁵⁹⁾.

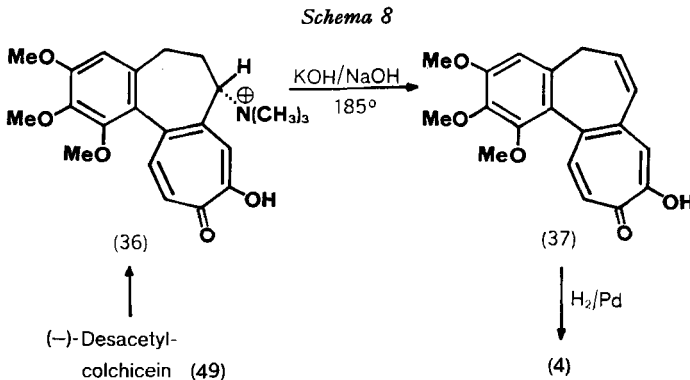
Als willkommenes Vorbild der nun unumgänglich gewordenen, bereits oben angedeuteten $\alpha \rightarrow \alpha'$ -Verschiebung der Tropolonfunktion bestand die bemerkenswerte Beobachtung von NOZOE *et al.*⁶⁰⁾, wonach bei der Ammonolyse von substituierten α -Chlortroponen neben wechselnden Mengen benzenoider Umlagerungsprodukte substituierte α -Aminotropone entstehen, deren Aminogruppe jeweils nicht in der ursprünglich vom Chlor besetzten, sondern in der dazu isomeren α -Stellung liegt. Das in unserem Fall als Ausgangsstoff einer derartigen Verschiebung als geeignet erachtete α -Tosyloxy-tropion (31a) liess sich zwar im Gemisch mit seinem Isomeren (31b) durch Tosylierung des Decarboxy-tropolons (31) leicht bereiten, es konnte jedoch trotz eingehendster chromatographischer Trennversuche nicht in kristallisierter, isomerenfreier Form erhalten werden. Das Ergebnis eines orientierenden Ammonolyseversuches liess uns in der Folge diese Schwierigkeit einfach überspringen: Die Umsetzung des rohen Tosylatgemisches (31a/b) mit Ammoniak führte zu einem Reaktionsgemisch, aus dessen basischem Anteil ein hochschmelzendes α -Aminotropion spontan kristallisierte und sich sehr leicht in reiner Form isolieren liess. Sein UV.-Spektrum erwies sich als identisch mit jenem von Colchicinamid, womit seine Konstitution im Sinne der Formel (32) sofort feststand. Naturgemäss war die Zusammensetzung derart gewonnener Ammonolyseprodukte komplex. Unter der vermutlich nicht weit fehlgehenden Annahme, dass im Tosylatgemisch (31a/b) die beiden Isomeren zu ungefähr gleichen Teilen vorlagen, ist die Ausbeute der $\alpha \rightarrow \alpha'$ -Verschiebung (31a) \rightarrow (32) auf ca. 40% zu schätzen. In dem leicht abtrennbaren, jeweils ca. 50% des Materials ausmachenden Neutralteil war das durch Ringverengung entstehende, offenbar und plausiblerweise hauptsächlich aus dem isomeren Tosylat (31b) stammende Carbonsäureamid (33) enthalten. Einer weiteren Komponente, die in geringer Menge aus der wahrscheinlich noch die Aminotropone (29) und (35) enthaltenden Mutterlauge des basischen Anteils isoliert wurde, kommt vermutlich die Konstitution des Aminotropions (34) mit der sterisch prekären Anordnung der Aminogruppe in Stellung 12 zu⁶¹⁾.

⁵⁹⁾ Zur Wirkung des Kaliumchlorats bei Oxydationen mit Osmiumtetroxyd vgl. K. A. HOFMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 3329 (1912); J. BÖESEKEN, Rec. trav. chim. 41, 199 (1922); R. CRIEGEE, Liebigs Ann. Chem. 522, 75 (1936). Die Ausbeute an isolierter Tropolonverbindung betrug im oben erwähnten OsO₄-KClO₃-Ansatz 38%. Es war in allen Tropolonisierungsansätzen die Erfahrung gemacht worden, dass die Reindarstellung dieser Verbindung jeweils von relativ grossen Verlusten begleitet ist.

⁶⁰⁾ a) Vgl. z. B. T. NOZOE, T. SETO & T. SATO, Proc. Japan Acad. 30, 473 (1954). – b) T. NOZOE, «Tropones and Tropolones», in D. GINSBURG, Non-Benzenoid Aromatic Compounds, Interscience N. Y. 1959, S. 339, 418.

⁶¹⁾ Diese Konstitutionszuordnung stützt sich auf die Tatsache, dass durch alkalische Hydrolyse der Verbindung ein Tropolon entstand, das sowohl von (4) als auch von (31) verschieden, jedoch auf Grund des pK_{Mcs}^* -Wertes als α -Tropolon zu betrachten ist. Die pK_{Mcs}^* -Werte der Tropolone (4) und (31) sind 8,61 bzw. 9,02; die Erwartungswerte der isomeren β - bzw. γ -Tropolone mit der Tropolonfunktion in den Stellungen 9/11, 8/11 oder 8/10 sind niedriger (vgl. die höhere Acidität von β - und γ -Tropolon gegenüber α -Tropolon (R. S. COFFREY & A. W. JOHNSON, J. chem. Soc. 1958, 1741). Der pK_{Mcs}^* -Wert des hier in Frage stehenden Tropolons beträgt 10,0; er ist mit der sterisch besonderen, der Formel (34) entsprechenden Lage der Tropolonfunktion

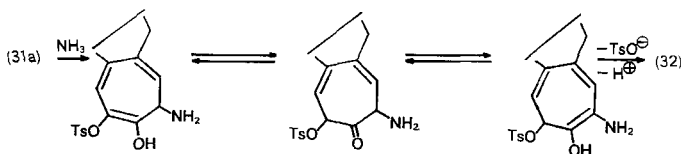
Die Hydrolyse des α -Aminotropons (32) durch 1N wässrig-äthanolische Kalilauge bei 130° führte in über 80-proz. Ausbeute zum entsprechenden freien Tropolon, das sich im direkten Vergleich nach Schmelzpunkt, Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum (in Chloroform und KBr) mit authentischem Desacetylaminocolchicein (4) als identisch erwies, und mit dessen totalsynthetischer Bereitung das erste Hauptziel unserer Untersuchungen erreicht war.



Authentisches Desacetylaminocolchicein (4) haben wir auf einem, im Laboratorium von R. B. WOODWARD ausgearbeiteten und bisher unpublizierten Weg⁶²⁾, d. h. durch HOFMANN'schen Abbau der aus $(-)$ -Desacetylcolchicein (49) bereiteten quaternären Ammoniumbase (36) und anschliessende katalytische Hydrierung⁶³⁾, hergestellt. Dieses zentrale Zwischenprodukt der Synthese ist damit eine aus natürlichem Colchicin leicht zugängliche Verbindung, und die für den Abschluss der Synthese noch fehlenden Reaktionen haben wir in der Folge naturgemäss mit Material durchgeführt, das auf dem Wege $(49) \rightarrow (36) \rightarrow (37) \rightarrow (4)$ gewonnen worden war. In der Zwischenzeit ist übrigens durch die Arbeit von VAN TAMELEN *et al.*¹³⁾ die hydrogenolytische Abspaltung von Trimethylamin aus (36) zu (4) bekannt geworden, womit

gut vereinbar. Die Verbindung zeigt (wie übrigens auch (4) und (31)) die speziell für α -Tropolone charakteristische tiefgrüne Farbreaktion mit methanolischer Ferrichlorid-Lösung.

Das zur Zeit plausibelste und zugleich einfachste Bild des Reaktionsweges, auf welchem die $\alpha \rightarrow \alpha'$ -Verschiebung (31a) (32) ablaufen könnte, dürfte das nachfolgend formulierte Gleichgewichtssystem sein, dessen Eintrittsstufe die bekannte elektrophile Additionsfähigkeit der α -Stellung von Troponen zum Vorbild hätte, und dessen Austrittsreaktionen durch ihre Irreversibilität die Verschiebung des Systems auf (32) hin bedingen würde (vgl. NOZOE, *l. c.*^{60b)} S. 419).



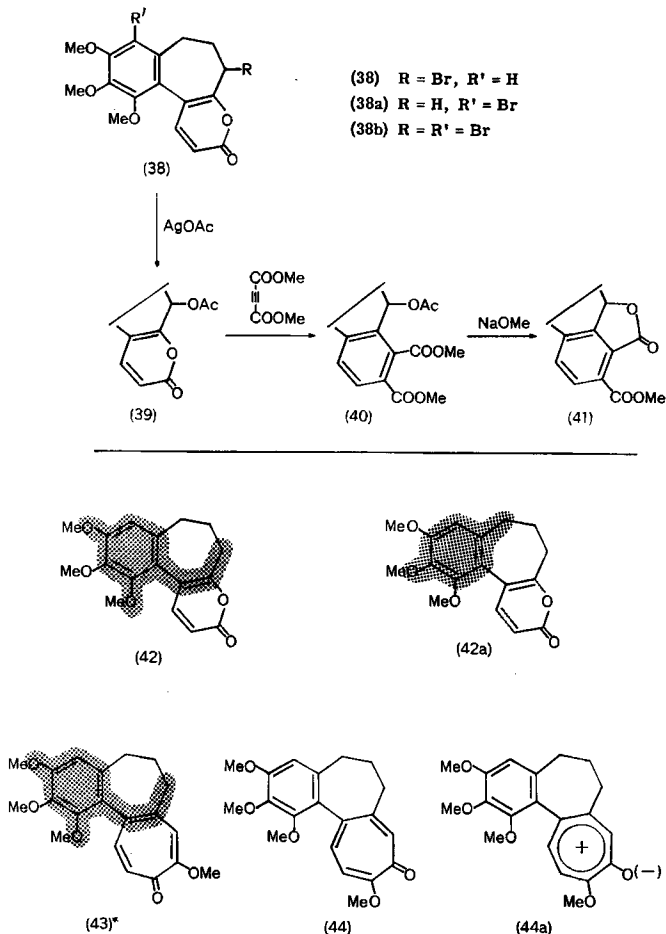
⁶²⁾ Herrn Prof. R. B. WOODWARD, Harvard University Cambridge, sind wir für die Mitteilung dieser Methode zu Dank verpflichtet.

⁶³⁾ Die Lage der Doppelbindung im Ring C der Verbindung (37) ist unbewiesen.

ein weiterer, und zudem direkterer Weg zur partialsynthetischen Herstellung von Desacetylamino-colchicein verfügbar ist.

Für die Lösung unseres Endproblems der Einführung einer Stickstofffunktion in die Stellung 7 des Desacetylamino-colchicein-Gerüsts hatten wir ursprünglich

Schema 9



durch starke Basen einzuleitende Reaktionen ins Auge gefasst, welche die notwendige Differenzierung der Stellungen 5 und 7 des Gerüsts auf Grund des Aciditätsunterschieds hätten ermöglichen sollen, der zwischen der Methylengruppe neben dem kationoiden Tropolonkern und jener in Benzylstellung zu erwarten ist. Bereits in einer frühen Phase unserer Arbeit hatten wir jedoch eine entscheidende Beobachtung gemacht, dass nämlich das α -Pyron-Derivat (12) durch Bromsuccinimid ausserordentlich rasch bromiert wird, und zwar nicht in der Benzylstellung, sondern hauptsächlich in α -Stellung zum α -Pyronring. In Kenntnis dieser Tatsache drängte sich der unvoreingenommene Versuch einer Übertragung dieser Reaktion auf Derivate des Desacetylaminocolchiceins auf.

Bromierungsreaktionen des α -Pyron-Derivats (12) mit einem Äquivalent Bromsuccinimid und katalytischen Mengen Benzoylperoxyd in siedendem Tetrachlorkohlenstoff waren jeweils innert ca. 5 Minuten beendet. Im Reaktionsprodukt machte das allylische Monobromid (38) den Hauptteil des durch Kristallisation charakterisierbaren Materials aus; in untergeordneten Mengen konnten das kernsubstituierte Monobromid (38 a) sowie das Dibromid (38 b) isoliert werden⁶⁴). Die Konstitution des allylischen Monobromids (38) ergab sich aus dem Ergebnis der Reaktionsfolge (38) \rightarrow (39) \rightarrow (40) \rightarrow (41); diese führte zur Verbindung (41), welche eine IR.-spektroskopisch eindeutig erkennbare Fünfringlacton-Gruppierung ($\bar{\nu}$ CO = 1730, 1770 cm^{-1}) aufweist (vgl. Schema 9). Durch das Ergebnis dieser Bromierungsversuche waren wir mit der nicht uninteressanten Tatsache konfrontiert, dass Bromsuccinimid im System (12) die dem α -Pyronring benachbarte Methylengruppe der isomeren Benzylstellung bevorzugt. Unser arbeitshypothetischer Deutungsversuch dieser Erscheinung findet sich nachfolgend deshalb kurz diskutiert, weil er sich im Zusammenhang mit der Übertragung der Bromierungsreaktion auf das tropolonoide System (4) als zumindest nützlich erwiesen hatte.

Nach derzeitigen, auf Untersuchungen von KOOYMAN *et al.*⁶⁵) zurückgehenden Vorstellungen über die reaktionbestimmenden Faktoren der allylischen Bromierung mit Bromsuccinimid wird der Übergangszustand des produktbestimmenden Reaktionsschritts – die Abstraktion eines allylischen Wasserstoffatoms durch das Succinimidylradikal – infolge des betont elektrophilen Charakters des letzteren am effektivsten durch *Donorsubstituenten* mit linearer Konjugationsmöglichkeit zum Reaktionszentrum stabilisiert. Im Falle der Verbindung (12) führt diese Betrachtungsweise vorerst zur Auffassung, dass nicht der eher elektrophile α -Pyronring, sondern vielmehr der als Donor fungierende Trimethoxyphenylkern hier als reaktionsförderndstes π -System wirksam ist. Die für die beiden isomeren produktbestimmenden Übergangszustände interessanten Delokalisierungsbereiche wären demnach (42 a) und (42); ihre Gegenüberstellung und Interpretation im oben angedeuteten Sinne vermögen a posteriori den experimentellen Beobachtungen mindestens den Aspekt des Überraschenden zu entziehen. Darüber hinaus ermöglichte nun aber die Ausweitung dieses Bildes auf das System des Desacetylamo-colchiceins die Aufstellung einer Hypothese bezüglich der Frage, welcher der beiden, für Bromierungsversuche dem freien Tropolon (4) vorzuziehenden, Methyläther (43) und (44) die besseren Chancen für die Erzielung einer allylischen Bromierung in Stellung 7 des Gerüsts bieten würde. Die im Formelbild (43)* enthaltene, den kationoiden Charakter des Tropolonkerns berücksichtigende Antwort unterliegt der Einschränkung, dass auf dieser Grundlage eine höhere Reaktivität des Methyläthers (43) in Stellung 7 nur in jenem Ausmass zu erwarten ist, als die kovalente Struktur (43)* dem realen Zustand des Tropolon-Systems näher liegt als die entsprechende polare Struktur des Typus (44 a)⁶⁶). Hingegen

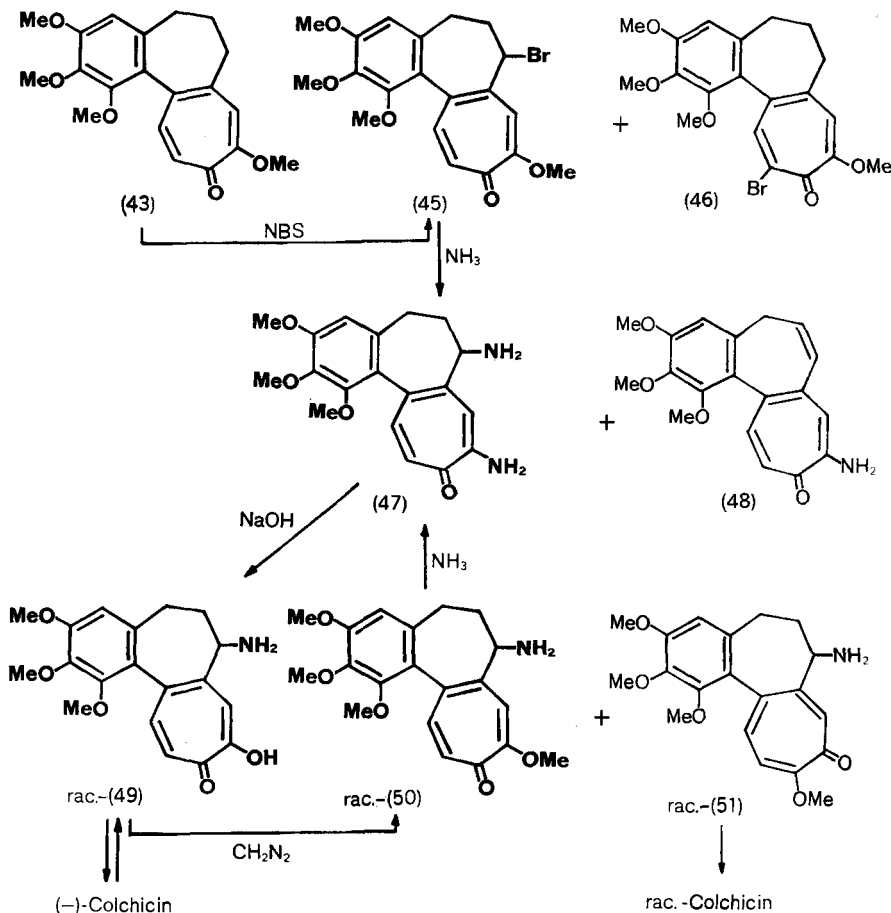
⁶⁴) Pyrogallol-trimethyläther liefert bei der Bromierung mit NBrS in CCl_4 1-Brom-2,3,4-trimethoxybenzol; vgl. DVORA FRIEDMANN & D. GINSBURG, J. org. Chemistry 23, 16 (1958). Das Dibromid (38 b) ist das Hauptprodukt der Bromierung des allylischen Bromids (38) mit Brom in Eisessig, und unter gleichen Bedingungen entsteht aus (12) das Monobromid (38 a). Für das Dibromid (38 b) ist dadurch die Lage des allylischen Broms als in Stellung 7 sitzend festgelegt. Die Lage des zweiten Broms ergibt sich eindeutig aus dem Vergleich der NMR.-Spektren von (38 b) und (38). Im Spektrum des Dibromids fehlt das dem Proton H-4 am aromatischen Ring entsprechende Singlett-Signal im τ -Bereich um 3,5, während die vier AX-Signale der α -Pyron-Protonen vorhanden sind. In den IR.-Spektren der Bromide (38 a) und (38 b) fehlt die Bande mittlerer Intensität um 1600 cm^{-1} , die sonst in den IR.-Spektren sämtlicher in Stellung 4 unsubstituierter Verbindungen auftritt (vgl. auch W. C. WILDMAN & C. J. KAUFMAN, J. Amer. chem. Soc. 77, 4807 (1955)).

⁶⁵) Vgl. E. C. KOOYMAN, R. VAN HELDEN & A. F. BICKEL, Proc. Kon. nederl. Akad. Wetensch. 56 B, 75 (1953); C. WALLING, «Free Radicals in Solution», New York, 1957, S. 384. Den Hinweis auf diese Literaturstellen verdanken wir Prof. H. L. GOERING. – Vgl. ferner: H. J. DAUBEN & L. L. McLOY, J. Amer. chem. Soc. 81, 4863 (1959).

⁶⁶) T. GÄUMANN, R. W. SCHMID & E. HEILBRONNER sprechen in einer Arbeit über die Dipolmomente des Tropone und der Benzotropone von einem «20–25-prozentigen Beitrag der polaren Sammelstruktur zur Beschreibung des Grundzustandes des 4,5-Benzotropone» (Helv. 39, 1986 (1956)). Nach Privatmitteilung von Prof. E. HEILBRONNER dürfte dieser Wert auf Grund neuerer Untersuchungen beträchtlich kleiner sein.

betrifft die Unsicherheit, die bezüglich der gegenüber (12) veränderten, die Konjugationsfähigkeit des Reaktionszentrums 7 mit dem Phenylkern mitbestimmenden Geometrie des Systems besteht, nicht das zur Diskussion gestellte Problem, sondern die unabhängig davon zu betrachtende Konkurrenz der Benzylstellung 5.

Schema 10



Die Konstitutionszuordnung der im Hinblick auf die Bromierungsversuche aus Desacetylamino-colchicein (4) mit Diazomethan bereiteten und durch Chromatographie an Aluminiumoxyd getrennten Methyläther (43) und (44) ergab sich aus den für die Colchicin-Isocolchicin-Isomerie charakteristischen Unterschieden in der 6,2 μ - und 7 μ -Region der IR.-Spektren (vgl. Fig. 36/37)⁶⁷. Der Beweis folgte aus der Tatsache, dass der als Desacetylamino-isocolchicin (43) anzusprechende, tiefer-schmelzende Methyläther bei der Umsetzung mit Ammoniak in über 90% Ausbeute

⁶⁷ R. M. HOROWITZ & G. E. ULLYOT, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 587 (1952); J. FABIAN, V. DELAROFF, P. POIRIER & M. LEGRAND, *Bull. Soc. chim. France* 1955, 1455. Die für Colchicin-Isocolchicin-Derivate charakteristische Differenz in der Lage der langwelligsten UV.-Absorptionsbande tritt in den beiden Desacetylamino-colchicein-methyläthern nicht auf.

in das entsprechende α -Aminotropion überging, welches mit der totalsynthetisch gewonnenen Verbindung (32) identisch war.

Die Bromierung des Methyläthers (43) mit Bromsuccinimid in siedendem Tetrachlorkohlenstoff verlief an sich glatt, wenn auch – wie erwartet werden musste – etwas langsamer als jene der α -Pyron-Verbindung (12). Die Zusammensetzung des Reaktionsprodukts erwies sich als komplex: Aus dem bromhaltigen, ungefähr die Hälfte des Materials ausmachenden Anteil liessen sich in einem jeweils etwas variierenden, jedoch um 1:1 liegenden Verhältnis die beiden isomeren Monobromide (45) und (46) isolieren⁶⁸). Demgegenüber wurde in vergleichenden Bromierungsansätzen mit dem Methyläther (44) festgestellt, dass dabei tatsächlich nur Spuren von Material entstehen, die ein allylisches Bromid hätten enthalten können⁶⁹). Die Konstitution des kernsubstituierten Bromids (46) folgt eindeutig aus dem NMR.-Spektrum, das im Bereiche der aromatischen Protonen, in klarem Unterschied zum Spektrum des Methyläthers (43), drei je einem Proton entsprechende Singlett-Signale bei $\tau = 1,72$ (H-12), 3,18 (H-8) und 3,50 (H-4) aufweist. Dass andererseits in dem allylischen Bromid das 7-Brom-desacetyl-amino-isocolchicin (45) vorlag, ergab sich aus dessen Umsetzung mit Ammoniak: Unter den zur Anwendung gelangten Reaktionsbedingungen erzeugte die Ammonolyse ein Reaktionsgemisch, aus welchem sich nach Auftrennung in schwach und stark basische Anteile ein als (48) zu formulierendes Eliminationsprodukt $C_{19}H_{19}O_4N$ und eine hochschmelzende Base $C_{19}H_{22}O_4N_2$ isolieren liessen. Letztere erwies sich im direkten Vergleich nach Mischprobe, papierchromatographischem Verhalten in den Systemen Butanol-Essigsäure und Chloroform-Formamid, UV.- und IR.-Spektrum (in KBr, vgl. Fig. 41/42) als identisch mit authentischem *rac.*-Desacetyl-isocolchicinamid (47). Präparativ ist die ammonolytische Substitution des Broms in (45) unbefriedigend, da bei den dazu notwendigen Reaktions-temperaturen die Elimination zu (48) die Hauptreaktion darstellt. Wie VAN TAMELEN und Mitarb.¹³) gezeigt haben, stellt hier die Umsetzung von (45) mit Natriumazid und anschliessende katalytische Hydrierung die Methode der Wahl vor.

Authentisches *rac.*-Desacetyl-isocolchicinamid (47) bereiteten wir aus dem nach CORRODI & HARDEGGER^{70a}) aus natürlichem (–)-Colchicin gewonnenen *rac.*-Desacetyl-colchicein (49) auf dem Wege (49) \rightarrow (50) \rightarrow (47). Die Zuordnung der beiden isomeren, racemischen Methyläther (50) und (51) liess sich wiederum auf Grund der IR.-Spektren⁶⁷) vornehmen; der Strukturbeweis liegt indessen in der Acetylierung des tieferschmelzenden Isomeren (51) zum racemischen Colchicin.

Indem sich *rac.*-Desacetyl-isocolchicinamid (47) alkalisch zum *rac.*-Desacetyl-colchicein (49) rückverseifen liess, letzteres bereits in die Antipoden gespalten^{70a})

⁶⁸) Abgesehen vom Gehalt an Ausgangsprodukt ist die Zusammensetzung des nicht bromhaltigen Materials nicht bekannt; es ist nicht auszuschliessen, dass darin Folgeprodukte des (unter den Reaktions- oder Isolierungsbedingungen instabilen?) benzyllischen Bromids hätten enthalten sein können. Ein solches Bromid konnte weder hier, noch bei der Bromierung von (12) und (44) gefasst werden.

⁶⁹) Die Bromierung dieses Methyläthers verlief noch etwas langsamer als jene von (43). Neben Ausgangsprodukt konnte nach Chromatographie einzig ein kernsubstituiertes Monobromid in kristallisierter Form isoliert werden (vgl. auch Anmerkung ⁶⁸)); nach dem NMR.-Spektrum handelt es sich um Desacetyl-amino-8-brom-colchicin.

^{70a}) H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* 40, 193 (1957).

und (–)-Desacetylcolchicin in (–)-Colchicin rückverwandelt worden war^{70b)}, stellt die hier beschriebene, von Pyrogallol ausgehende Reaktionsfolge eine Totalsynthese dieses Alkaloids dar.

Es bleibt uns eine letzte Bemerkung. Es ist eine Besonderheit der hier zur Darstellung des Tropolonsystems beschriebenen Reaktionsfolge, dass sie einen unabhängigen synthetischen Beweis für die Anordnung der Methyläther-Gruppierung am Tropolonring des Colchicins in sich schliesst⁷¹⁾. Die Tatsache der Entstehung des α -Aminotropons (32) durch die $\alpha \rightarrow \alpha'$ -Verschiebung aus einer Verbindung mit 10,11-ständiger Tropolonfunktion ist im Rahmen der in der Tropolonchemie bisher beigebrachten Erfahrung beweisend für die Lage der Aminogruppe in (32), jener der Methoxygruppen am Tropolonkern der Verbindungen (43) und 45), und schliesslich für die Stellung der Aminogruppe am Aminotroponkern der Verbindung (47). Die Bildung der letzteren aus authentischem *rac.*-Desacetyl-ISO-colchicin (50) legt die Konstitution der Verbindungen der ISO-Colchicin-Reihe fest.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit. Bei der Herstellung grösserer Mengen von Ausgangsmaterial und Zwischenprodukten erfreuten wir uns der tatkräftigen Hilfe von Herrn H. GROSSMANN, wofür wir ihm hier besonders danken möchten. Unser Dank gehört ferner Herrn Dr. A. MELERA, VARIAN AG, Zürich, für seine Mitarbeit bei der Aufnahme und Interpretation der NMR.-Spektren und Dr. W. SIMON für seine Mithilfe im Zusammenhang mit pK-Messungen. Schliesslich möchten wir Frau M. ACKLIN-PRIENITZ für ihren Einsatz bei der Fertigstellung des Manuskriptes unsern Dank aussprechen.

Experimenteller Teil⁷²⁾

Purpurogallin-trimethyläther (5a)²¹⁾. – Das als Ausgangsmaterial benötigte Purpurogallin (5) wurde in Kilogramm-Mengen nach der Methode von EVANS & DEHN¹⁸⁾ durch Oxydation von Pyrogallol mit Kaliumjodat in wässriger Lösung hergestellt und ohne Reinigung direkt für die Methylierung verwendet.

^{70b)} Vgl. z. B. N. SORKIN, *Helv.* 29, 246 (1946).

⁷¹⁾ Einen anderen Beweis stellen die synthetischen Arbeiten von LOEWENTHAL^{50a)} dar; vgl. auch VATERLAUS & MULLER³⁷⁾.

⁷²⁾ Die Smp. sind (im Gegensatz zu den Angaben in der vorläufigen Mitteilung¹⁴⁾) korrigiert und wurden im offenen Röhrchen auf dem Kupferblock bestimmt. – Die UV.-Absorptionsspektren wurden im Laboratorium von Prof. E. HEILBRONNER und Dr. W. SIMON mit einem BECKMAN-Spektrophotometer (Modell DK 1) und die IR.-Absorptionsspektren im Laboratorium von Prof. Hs. H. GÜNTHARD mit einem PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer Modell A 21 (NaCl Prisma) aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden verwendet, sofern nichts anderes angegeben: Äthanol (UV.) und Chloroform (IR; 5-proz. Lösung). Die Angaben s, m, w bei den IR.-Spektren bedeuten approximative Intensitätsbezeichnungen (stark, mittel, schwach); bei den UV.-Spektren bedeuten die eingeklammerten Zahlen $\log \epsilon$ -Werte; das einer Wellenlängenangabe beigegefügte Symbol (s) deutet an, dass es sich nicht um ein Maximum, sondern um eine Schulter in der Absorptionskurve handelt. – Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte durch Dr. A. MELERA, (Varian AG, Zürich) auf einem Varian High Resolution NMR.-Spectrometer V-4300, 60 Mc (mit elektronischem Integrator) mit Tetramethylsilan ($\tau = 10,0$) als interner Referenz in 6–10-proz. Lösungen. Bei der in τ -Werten erfolgenden Beschreibung der NMR.-Signale bedeuten: s (Singlett), d (Doublett), m (Multiplett), b (breit, nicht strukturiert); die in Klammern angefügten, auf- bzw. abgerundeten Zahlen betreffen die durch Integration ermittelte Protonenzahl. – Die pK_{MCS}^* -Bestimmungen (in Methylcellosolve-Wasser; Molverhältnis ca. 1 : 1⁵⁴⁾) wurden im Laboratorium von Dr. W. SIMON, und die Analysen in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt. – Die Aktivitätsbezeichnungen für Aluminiumoxyd beziehen sich auf die Angaben von H. BROCKMANN & H. SCHRODDER (*Ber. deutsch. chem. Ges.* 74, 73 (1945)). Der Siedebereich des als «Petroläther» bezeichneten Lösungsmittels ist 30–60°.

1090 g Roh-Purpurogallin (5,0 Mol), 1500 ml (16,5 Mol) Dimethylsulfat (pract. Fluka AG) und 2 l Wasser wurden in einem Dreihalskolben mit Rührwerk, Tropftrichter und Thermometer vorgelegt, und unter kräftigem Rühren, Kühlung mit Eis, in Stickstoffatmosphäre, während 90 Min. eine vorgekühlte Lösung von 700 g Natriumhydroxyd (17,5 Mol) in 5,5 l Wasser zugetropft (Reaktionstemperatur 10–15°). Anschliessend wurde die Aussenkühlung noch während 1,5 Std. belassen und dann entfernt. Nach einer Gesamtdauer von 7 Std. (auf den Beginn des Zutropfens der Natronlauge bezogen) brach man die Reaktion ab; in Vorversuchen war festgestellt worden, dass eine wesentlich längere Reaktionsdauer die Ausbeute deutlich herabsetzt. Das ausgeschiedene gelbbraune Reaktionsprodukt nutschte man ab, schlämmte es in ca. 1 l Methanol auf, nutschte nochmals ab, wusch mit wenig Methanol nach, löste in Chloroform und trocknete die Lösung mit Natriumsulfat. Nach Aufkochen mit Aktivkohle und Filtration wurde in der Siedehitze ein gleiches Volumen Methanol zugefügt und dann solange Lösungsmittelgemisch abdestilliert, bis der Purpurogallin-trimethyläther aus der siedenden Lösung auszukristallisieren begann. Man nutschte bei Zimmertemperatur ab, wusch mit wenig Methanol nach und kristallisierte das Produkt auf gleiche Weise nochmals aus Chloroform-Methanol um. Das Material der Mutterlaugen wurde nochmals mit Aktivkohle behandelt und aus Chloroform-Methanol bis zur gleichen Reinheit wie die Hauptmenge umkristallisiert. Gesamtausbeute: 555 g (42% bezogen auf rohes (5), 35% bezogen auf Pyrogallol) Purpurogallin-trimethyläther in Form goldgelber Nadeln, Smp. 174° (Lit. ^{21b}): 176°).

3'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-1,2-benzo-1-cyclohepten-4-on (3) – a) *Methode (5a)* → (6) → (3) (ohne Isolierung der Zwischenprodukte: 325 g (1,24 Mol) Purpurogallin-trimethyläther wurden in einem Dreihalskolben, der mit einer Vibriereinrichtung und einem bis auf den Boden des Gefässes reichenden Gaseinleitungsrohr versehen war, in 4 l abs. Tetrahydrofuran aufgeschlänmt und in Gegenwart von ca. 15 g 10-proz. Palladiumkohle bei ca. 45° (Erwärmung des Reaktionsgefässes mit einer IR.-Lampe) hydriert. Der anfangs nur teilweise gelöste Trimethyläther ging dabei völlig in Lösung und nach 7,5 Std., d. h. nach Aufnahme von 64 l (ca. 2,6 Mol) Wasserstoff, kam die Hydrierung zum Stillstand. Durch eine Glasfilter-Nutsche wurde vom Katalysator abfiltriert (derart gebrauchter Katalysator konnte in nachfolgenden Ansätzen, mit ca. 10% frischem Katalysator vermischt, wieder verwendet werden), und das Filtrat direkt für die Nachreduktion mit Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Hiezu placierte man die Lösung in einen Dreihalskolben mit Rührwerk, Rückflusskühler und Tropftrichter und liess unter Kühlung mit Eis und starkem Rühren während ca. 2 Std. eine ätherische Aufschlammung von insgesamt 50 g (ca. 1,3 Mol) pulverisiertem Lithiumaluminiumhydrid in Portionen von je ca. 10 g in je 100 ml Äther zufließen, wobei darauf geachtet wurde, dass die Wasserstoffentwicklung nicht zu stürmisch vor sich ging. Nach einer weiteren halben Stunde wurde das Reaktionsgemisch vorerst tropfenweise mit Aceton und anschliessend mit Aceton-Wasser (1:1) versetzt. Hierauf goss man auf ca. 700 ml 30-proz. Schwefelsäure-Eis, extrahierte dreimal mit je ca. 1 l Äther, wusch die ätherischen Lösungen mit gesättigter Kochsalzlösung und trocknete mit Natriumsulfat. Das nach Entfernung des Lösungsmittels (gegen Ende im Vakuum) verbliebene, teilweise kristallisierte Reaktionsprodukt wurde direkt der Behandlung mit Phosphorsäure unterworfen.

Hiezu löste man in 500 ml Äthanol, gab 3 l wässrige Phosphorsäure (1:1; Volumenverhältnis) hinzu und vibrierte das Gemisch während 75 Min. bei einer Temperatur von 60–70°. Die mit Kristallen durchsetzte, dunkelbraune Lösung extrahierte man hierauf dreimal mit Äther-Chloroform (4:1), wusch zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung und trocknete mit Natriumsulfat. Das nach Entfernung des Lösungsmittels verbliebene Öl versetzte man mit 1,5 l frisch destilliertem Diisopropyläther, wobei sich nach längerem Stehen 190 g braun verfärbte Kristalle abschieden. Man löste diese in der dazu notwendigen Menge Aceton, behandelte kurz mit Aktivkohle auf dem Wasserbad, versetzte nach der Filtration mit ungefähr dem gleichen Volumen frisch destillierten Diisopropyläthers in der Siedehitze und destillierte ungefähr die Hälfte des Lösungsmittels wieder ab. Beim Abkühlen schied sich das Hydroxyketon in klotzigen, gelblichen Kristallen ab; nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropyläther lag der Smp. der Hauptmenge bei 140–141°. Die Mutterlaugen wurden, ihrer Güte entsprechend, erneut mit Aktivkohle behandelt und durch mehrmaliges Umkristallisieren auf Material des Smp. 140° hin verarbeitet. Gesamtausbeute: 168 g (= 57,7% bezogen auf Purpurogallintrimethyläther).

Die nachfolgend gegebenen analytischen und spektroskopischen Daten stammen aus einem der Voransätze (Smp. 141,5° nach Sublimation bei 130°/0,005 Torr):

$C_{13}H_{16}O_4$ Ber. C 66,08 H 6,83% Gef. C 66,04 H 6,91%

$\lambda_{max} = 274 \text{ m}\mu$ (3, 04); $\log \epsilon_{220 \text{ m}\mu} = 4,22$.

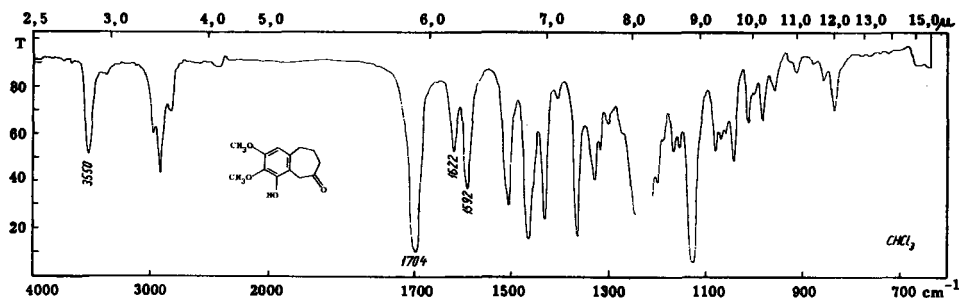


Fig. 1

b) *Methode (5a) → (7) → (8) → (3)*⁷³⁾: Eine in der Wärme hergestellte Lösung von 2,03 g (7,05 mMol) Purpurogallin-trimethyläther (5a) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde unter starkem Vibrieren langsam zu einer eisgekühlten Suspension von 0,50 g (13,0 mMol) Lithium-aluminiumhydrid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran getropft. Hierauf entfernte man die Kühlung und vibrierte das Reaktionsgemisch 3 Std. bei Zimmertemperatur. Zwecks Zerstörung des überschüssigen Hydrids tropfte man Aceton zu, versetzte dann langsam mit ca. 10 ml Wasser und hierauf mit 100 ml 25-proz. Schwefelsäure, wobei sich die wässrige Phase tief violettrot färbte. Die so erhaltene schwefelsaure Lösung des 3'-Hydroxy-4',5',4-trimethoxy-benzotropylium-Kations (7) wusch man dreimal mit einem Äther-Chloroform-Gemisch; aus diesen, nachträglich mit 25-proz. Schwefelsäure gewaschenen Extraktlösungen liessen sich 0,647 g eines öligen Neutralteils isolieren, der nicht weiter untersucht wurde.

Zur Reduktion des Kations (7) mit Zink legte man 50 ml 25-proz. Schwefelsäure vor, gab bei einer Badtemperatur von $40^\circ \pm 5^\circ$ portionenweise insgesamt 100 g Zinkstaub zu und tropfte gleichzeitig unter starkem Vibrieren die oben erwähnte schwefelsaure Lösung des Kations zu; die Geschwindigkeit des Zutropfens wurde so reguliert, dass im wesentlichen momentane Entfärbung stattfand (Zutropfdauer ca. 30 Min.). Hierauf vibrierte man das Reaktionsgemisch während weiteren 15 Min., entfernte dann das Bad, gab etwas Eis hinzu, überdeckte mit einem Chloroform-Äther-Gemisch, extrahierte das Reaktionsprodukt aus der wässrig-heterogenen Phase durch intensives Vibrieren, dekantierte ab und wiederholte diese Prozedur mehrmals. Aus den vereinigten, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen und anschliessend mit Natriumsulfat getrockneten Extraktlösungen wurden 1,396 g eines rot gefärbten, teilweise kristallisierenden Öls gewonnen. Durch Kristallisation aus Aceton-Äther, anschliessende Behandlung mit Aktivkohle und drei-

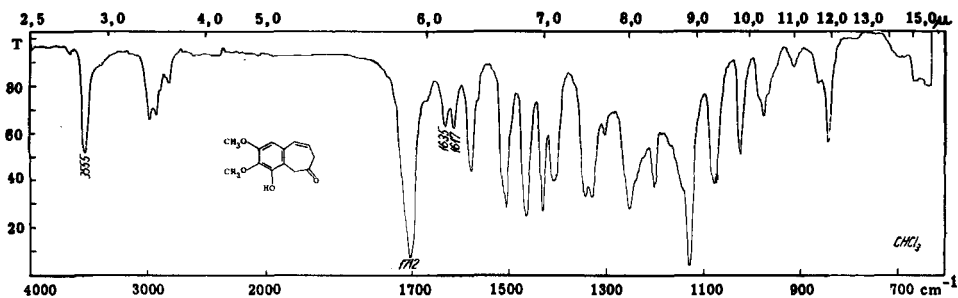


Fig. 2

⁷³⁾ Mitbearbeitet von A. ZÜST, Diplomarbeit ETH, 1956.

malige Umkristallisation aus Aceton-Äther konnten insgesamt 409 mg 3'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-1,2-benzo-1,6-cycloheptadien-4-on (8) in Form gelblicher, prismatischer Kristalle vom Smp. 122–123° gewonnen werden (22,5% bezogen auf (5a)). – Zur Analyse wurde eine Probe bei 110°/0,005 Torr sublimiert; Smp. 123°.

$C_{13}H_{14}O_4$ Ber. C 66,65 H 6,02% Gef. C 66,56 H 6,11%

$\lambda_{max} = 264, 300(s) \text{ m}\mu$ (3,96/3,48); $\log \epsilon_{220 \text{ m}\mu} = 4,42$.

Die oben beschriebenen Reaktionsbedingungen für die Herstellung des ungesättigten Hydroxyketons (8) dürften kaum optimal sein, denn es waren keine eingehenderen Versuche zur Variation der Reaktionsbedingungen angestellt worden (die Herstellung grösserer Mengen des als Zwischenprodukt der Synthese benötigten 3'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-1,2-benzo-1-cyclohepten-4-ons erfolgte nach der Methode a).

Zur Überführung in das Hydroxyketon (3) wurde 0,208 g obigen ungesättigten Hydroxyketons (8) in 20 ml Essigester in Gegenwart von Palladiummohr bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 20 Min., d. h. nach Aufnahme von 26 ml Wasserstoff (ca. 1,2 Mol.), stand die Reaktion still. Das nach üblicher Aufarbeitung isolierte Produkt schmolz nach Kristallisation aus Diisopropyläther-Petroläther und Umkristallisation aus Aceton-Äther bei 139–140° (0,201 g; 95,6%) und nach Sublimation (130°/0,005 Torr) bei 141°. Es war nach Smp., Mischprobe und UV.-Spektrum mit dem nach Methode a) hergestellten Hydroxy-dimethoxy-benzuberone (3) identisch.

Kondensation von 3'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-1,2-benzo-1-cyclohepten-4-on (3) mit Propiolsäure-methylester. – a) *Direkte Darstellung des Hydroxy-dimethoxy- α -pyron-Derivats (11):* (3) \rightarrow (9) \rightarrow (10) \rightarrow (11). 5,0 g (21 mMol) des Hydroxyketons (3) wurden in 25 ml abs. Benzol und 100 ml abs. tert.-Amylalkohol erwärmt. Nach Erreichen der Rückflusstemperatur fügte man vorerst 2 ml (ca. 23 mMol) Propiolsäure-methylester⁷⁴) und anschliessend 0,25 ml (1,8 mMol) Triäthylamin hinzu und erhitzte unter Rückfluss während 45 Min. Hierauf fügte man 0,50 ml (0,4 mMol) einer tert.-butanolischen Kalium-tert.-butylat-Lösung (33 mg K/ml) bei, erhitzte weitere 45 Min. unter Rückfluss, gab dann 25 ml (21 mMol) Kalium-tert.-butylat-Lösung hinzu und erhitzte schliesslich nochmals 30 Min. unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung wurde in Äther-Methylenchlorid aufgenommen und mit eiskalter 2N Natronlauge in sauren und neutralen Anteil getrennt. Letzterer wog 210 mg und wurde nicht weiter untersucht. Aus dem sauren Anteil konnten durch direkte Kristallisation aus Äther-Methylenchlorid 3,90 g (64%) gelb verfärbte Kristalle vom Smp. 186–187° gewonnen werden: die Mutterlauge lieferte nach Filtration über Aktivkohle weitere 0,515 g (8,3%) vom Smp. 184–186°. – Zur Analyse gelangte eine aus Chloroform-Diisopropyläther umkristallisierte Probe vom Smp. 188°.

$C_{16}H_{16}O_5$ Ber. C 66,66 H 5,59 H-akt. 0,35% Gef. C 66,48 H 5,53 H-akt. 0,32%

$\lambda_{max} = 223, 263, 330 \text{ m}\mu$ (4,33/4,26/3,63).

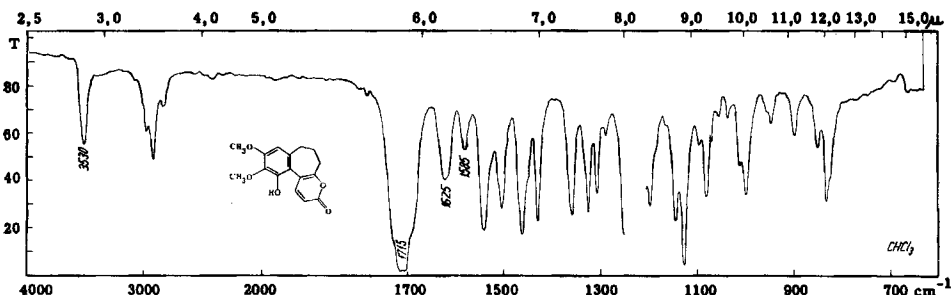


Fig. 3

b) *Isolierung der Zwischenprodukte (9) und (10).* – *Primäres Addukt (Acrylester-Derivat (9)):* 500 mg (2,1 mMol) Hydroxyketon (3), 0,2 ml (2,4 mMol) Propiolsäure-methylester und 0,25 ml (0,2 mMol) einer tert.-butanolischen Kalium-tert.-butylat-Lösung (33 mg K/ml) wurden in einem

⁷⁴) Hergestellt durch Oxydation von Propargylalkohol (pract., Fluka AG) nach W. WOLF, Chem. Ber. 86, 735 (1953), und anschliessende Methylierung mit Diazomethan.

Gemisch von 20 ml abs. tert.-Butanol und 5 ml abs. Benzol während 28 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die auf Neutralteil ausgerichtete Aufarbeitung lieferte 360 mg eines Öls, aus welchem sich durch Kristallisation aus Äther 200 mg einer kristallisierten, farblosen Verbindung vom Smp. 115° isolieren liessen.

$C_{17}H_{20}O_6$ Ber. C 63,74 H 6,29% Gef. C 63,40 H 6,25%

$\lambda_{max} = 233, 282(s), m\mu (4,34/3,21).$

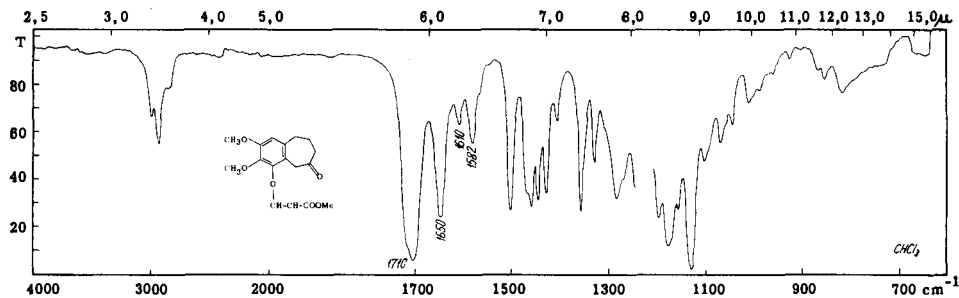


Fig. 4

Ketoester (10): 10,0 g (42,4 mMol) Hydroxyketon (3), 4 ml (47 mMol) Propiolsäure-methylester und 0,75 ml (5,4 mMol) Triäthylamin wurden in einem Gemisch von 200 ml abs. tert.-Amylalkohol und 50 ml abs. Benzol 45 Min. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf gab man 1,0 ml (0,8 mMol) einer tert.-butanolischen Kalium-tert.-butylat-Lösung (33 mg K/ml) zu und erhitzte eine weitere Stunde unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen nahm man in Äther auf, wusch vorerst dreimal mit eiskalter 2N Natronlauge und anschliessend mit gesättigter Kochsalzlösung. Aus dem Neutralteil wurden durch Kristallisation aus Aceton-Diisopropyläther 8,5 g (63%) des Ketoesters vom Smp. 118–120°, und aus der Mutterlauge nach zweimaliger Kristallisation aus demselben Lösungsmittelgemisch weitere 0,6 g (4%) vom Smp. 117–119° gewonnen. – In einem Vorversuch war eine farblose, bei 120° schmelzende Probe zur Analyse gelangt:

$C_{17}H_{20}O_6$ Ber. C 63,74 H 6,29% Gef. C 63,58 H 6,41%

$\lambda_{max} = 280 m\mu (3,08); \log \epsilon_{220 m\mu} = 4,30.$

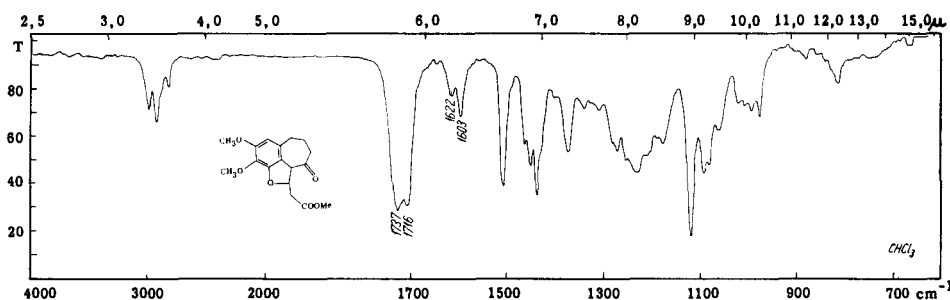


Fig. 5

Überführung (9) → (10): Eine Lösung von 155 mg (0,47 mMol) des kristallisierten Primäraddukts (9) in 10 ml abs. tert.-Butanol wurde nach Zugabe von 4 Tropfen (ca. 0,04 mMol) einer tert.-butanolischen Kalium-tert.-butylat-Lösung (33 mg K/ml) während 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung: spontan aus Aceton-Diisopropyläther kristallisierender Neutralteil, Smp. 119°; Mischprobe mit dem bei 105° schmelzenden Ausgangsprodukt: Smp. 93–102°; Mischprobe mit dem Ketoester (10) ohne Depression.

Überführung (10) → (11): 100 mg (0,31 mMol) des Ketoesters (10) wurden in 10 ml abs. Benzol gelöst und dazu vorerst 5 ml abs. tert.-Amylalkohol und dann in der Siedehitze 0,5 ml (0,4 mMol) einer tert.-butanolischen Kalium-tert.-butylat-Lösung (33 mg K/ml) zugesetzt. Nach einstündigem

Erhitzen unter Rückfluss wurde auf übliche Weise auf Neutralteil und sauren Anteil aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt befand sich praktisch quantitativ im letzteren: nach Kristallisation aus Chloroform-Diisopropyläther wurden 70 mg der Dimethoxy-hydroxy- α -pyron-Verbindung (11) vom Smp. 183–185° erhalten (Identifikation durch Mischprobe).

Trimethoxy- α -pyron-Derivat (12). – 3,70 g (12,8 mMol) des Hydroxy-dimethoxy- α -pyron-Derivats (11) wurden in 150 ml Aceton gelöst, 20 g (ca. 140 mMol) Methyljodid, 10 g pulverisiertes wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben und das Reaktionsgemisch während 18 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf filtrierte man von den festen Bestandteilen ab, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, nahm in Äther-Methylenchlorid auf und extrahierte eventuell vorhandene saure Anteile durch Ausschütteln mit eiskalter verdünnter Natronlauge. Die Kristallisation des Neutralteils aus Äther ergab insgesamt 3,59 g (93%) des Methylierungsproduktes (12), Smp. 109–111°. – Zur Analyse war in einem der Voransätze eine durch Umkristallisation gereinigte Probe vom Smp. 112° gelangt.

$C_{17}H_{18}O_5$ Ber. C 67,54 H 6,00 OCH_3 30,81% Gef. C 67,77 H 6,10 OCH_3 26,73%

$\lambda_{max} = 223, 261, 325 m\mu$ (4,36/4,29/3,65).

NMR.-Spektrum: $\tau = 2,47/d/J = 9c/s$ (1), 3,45/s (1), 3,77/d/J = 9c/s (1), 6,12/s (6), 6,28/s (3), ca. 7,9/b (6) (in $CDCl_3$).

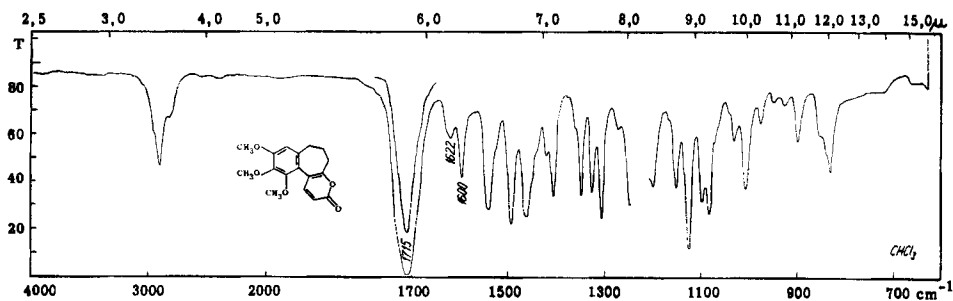


Fig. 6

DIELS-ALDER'sche Additionsreaktionen von (12) mit Propiolsäure-methylester, Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Maleinsäure-anhydrid; Verbindungen (13), (13a), (14), (14a), (21), (22), (23), (23a), (23b).

a) (12) + Propiolsäure-methylester⁷⁵: 1,0 g (3,3 mMol) (12) und 0,83 ml (9,9 mMol) Propiolsäure-methylester wurden in einem geschlossenen Glasrohr 3 Std. auf 150° erhitzt (Öffnung des Rohres bei –70°; CO_2 -Druck). Es wurden 1,233 g eines spontan kristallisierenden, gelblich gefärbten Rohproduktes erhalten, welches man an der 30-fachen Menge Alox (neutral, Akt. II) chromatographierte. Petroläther-Benzol-Gemische (2:1 \rightarrow 1:1) eluierten insgesamt 850 mg kristallisierte Fraktionen, welche Smp. zwischen 150° und 158° aufwiesen. Davon wurden insgesamt 791 mg vereinigt und viermal aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert: 88 mg des bei 159° schmelzenden, reinen ortho-Methylesters (14). (Aus der Mutterlauge: 92 mg, Smp. 154–158°; Rückstand: 480 mg, Smp. 130–135°). Elution mit Petroläther-Benzol (1:2) bis Benzol (∞) ergab 141 mg Material (Smp. zwischen 105° und 108°). Viermalige Umkristallisation aus Äther-Petroläther lieferte 21 mg des reinen meta-Methylesters (13), Smp. 108°. (Aus der Mutterlauge: 57 mg, Smp. 105–107°). Das Chromatogramm erlaubte die Bestimmung des Isomeren-Gewichtsverhältnisses nicht, da es sich bei der Mehrzahl der Chromatogrammfraktionen eindeutig um Gemische der beiden, durch Kristallisation nicht sauber zu trennenden Isomeren handelte. Da sich indessen die UV.-Spektren der beiden Isomeren sehr stark unterscheiden (der meta-Methylester besitzt ein hohes Absorptionsmaximum bei 294 $m\mu$, wo der ortho-Methylester nur Endabsorption zeigt;

⁷⁵) Mitbearbeitet von E. KUGLER, Diplomarbeit ETH, 1957.

vgl. unten) wurde das Ausbeuteverhältnis in einem eigens zu diesem Zwecke durchgeführten Ansatz spektroskopisch bestimmt: Gehalt an *meta*-Methylester (13) = $53 \pm 2\%$.

ortho-Methylester (14), Smp. 159° :

$C_{20}H_{22}O_5$ Ber. C 70,16 H 6,48% Gef. C 70,07 H 6,40%

$\lambda_{max} = 246$ (horizontal), 265 (s, steil abfallend) $m\mu$ (4,10/3,92); $\log \epsilon_{320,294,220 m\mu} = 0/3,22/4,45$.

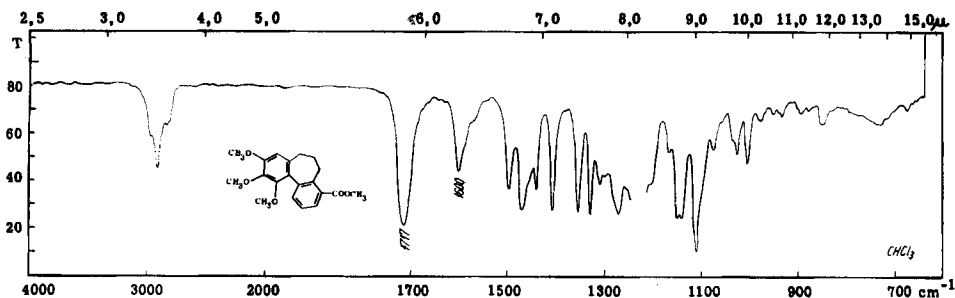


Fig. 7

Das wiedergegebene IR-Spektrum stimmt mit dem von VATERLAUS & FURLENMEIER⁴⁰⁾ für die Verbindung (14) publizierten Spektrum überein.

ortho-Carbonsäure (14a): Durch einstündiges Erhitzen einer Probe von (14) in 10-proz. methanolischer Kalilauge. Smp. 193° (zweimal umkristallisiert aus Chloroform-Äther und anschliessend bei $150^\circ/0,005$ Torr sublimiert).

$C_{19}H_{20}O_5$ Ber. C 69,50 H 6,14% Gef. C 68,89 H 6,02%

$pK_{MCS}^* = 6,65$; Äquivalentgewicht: ber. 328; gef. 350. $\lambda_{max} 254 m\mu$ (3,92); $\log \epsilon_{220 m\mu} = 4,40$.

Die Mischprobe mit einer bei 192° (korr.) schmelzenden authentischen Vergleichsprobe von VATERLAUS & FURLENMEIER⁴⁰⁾ 41) schmolz ohne Depression.

meta-Methylester (13), Smp. 109° :

$C_{20}H_{22}O_5$ Ber. C 70,16 H 6,48% Gef. C 70,12 H 6,45%

$\lambda_{max} = 229, 294 m\mu$ (4,23/4,21).

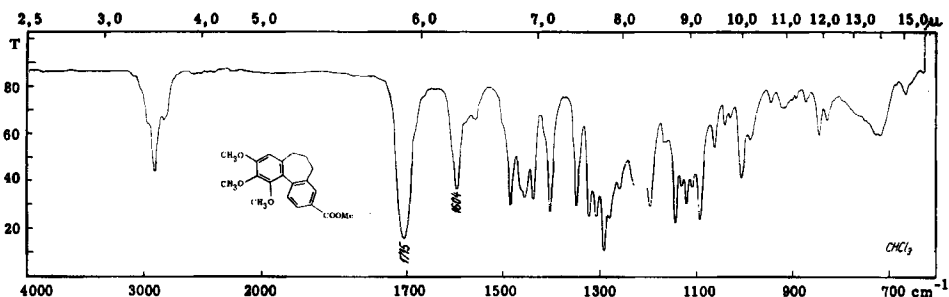


Fig. 8

meta-Carbonsäure (13a): Durch 2-stdg. Erhitzen einer Probe von (13) in 10-proz. methanolischer Kalilauge: Smp. 239° nach Kristallisation aus Chloroform-Benzol und anschliessender Sublimation bei $170^\circ/0,005$ Torr.

$C_{19}H_{20}O_5$ Ber. C 69,50 H 6,14% Gef. C 69,34 H 6,12%

$pK_{MCS}^* = 6,81$ (6,84); Äquivalentgewicht: ber. 328; gef. 330. $\lambda_{max} = 225$ (s), 280 $m\mu$ (4,24/4,15).

b) (12) + Acetylendicarbonsäure-dimethylester⁷⁵⁾ 76): 209 mg (0,69 mmol) der α -Pyron-Verbindung (12) wurden mit 0,3 ml (2,1 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester (purum, Fluka AG)

⁷⁶⁾ Mitbearbeitet von W. SAUR, Diplomarbeit ETH, 1960.

(68%) gelblich gefärbtes Addukt vom Smp. 172–174°; aus der Mutterlauge liessen sich noch 0,43 g Produkt geringerer Reinheit gewinnen.

Die Durchführung der Dienreaktion in Decalin-Lösung ergab ähnliche Ausbeuten: 4,0 g (12) mit 4,0 ml Chlormethyl-maleinsäureanhydrid in 50 ml Decalin während 2 Std. auf 200° erhitzt, das Decalin im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Äther kristallisiert: 3,32 g (62,0%) gelblich gefärbtes Addukt vom Smp. 173–175°; aus der Mutterlauge nach Filtration an einer Säule von Aktivkohle in Benzol-Äther und anschliessend aus Äther kristallisiert: 450 mg (8,4%) vom Smp. 172–174° und 75 mg (1,4%) vom Smp. 164–168°. Der Smp. der Hauptmenge lag nach Filtration über Kohle in Benzol und anschliessender Kristallisation aus Äther bei 177–178,5°.

Zur Analyse gelangte eine durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther gewonnene, farblose Probe vom Smp. 178–179°.

$$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{Cl} \quad \text{Ber. C } 62,30 \quad \text{H } 5,23 \quad \text{Cl } 8,76\% \quad \text{Gef. C } 62,23 \quad \text{H } 5,33 \quad \text{Cl } 8,91\%$$

$$\lambda_{\text{max}} = 248, 269(\text{s}), 293 \text{ m}\mu (4,06/3,70/3,59).$$

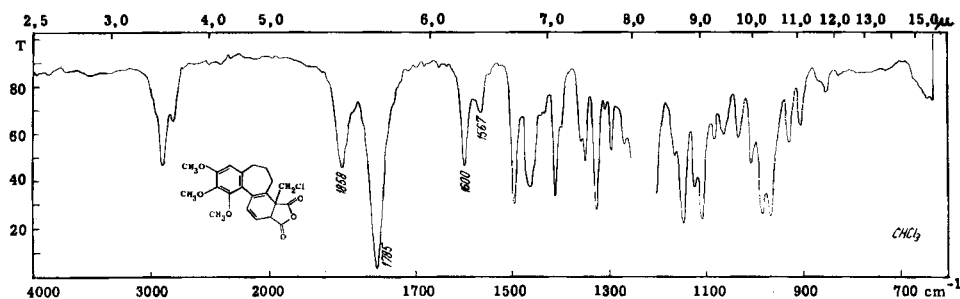


Fig. 14

NMR.-Spektrum: $\tau = 3,38\text{--}3,77/\text{m}$ (2), $4,57/\text{d}/\text{J} = 9\text{c/s}$ (1), $5,7\text{--}6,4/\text{m}$ (11) (inkl. 3 Singlette bei $\tau = 6,13/6,20/6,33$), $6,64/\text{d}/\text{J} = 12,5\text{c/s}$ (1), $7,3\text{--}8,2/\text{b}$ (6) (in CDCl_3).

Dimethylester (17): 10,2 g obigen Addukts (Smp. 173°) wurden in 500 ml Methanol, 1,8 ml konz. Schwefelsäure enthaltend, während 40 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten entfernte man das Methanol im Vakuum, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung und verdampfte den Hauptteil des Lösungsmittels nach Trocknung mit Natriumsulfat. Hierauf wurden zur erhaltenen Lösung solange Portionen einer ätherischen Diazomethanlösung zugegeben, bis keine N_2 -Entwicklung mehr eintrat und die gelbe Färbung der Lösung bestehen blieb. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum kristallisierten aus Äther-Petroläther 9,75 g des Diesters als farblose Kristalle vom Smp. 130–131°; aus der Mutterlauge liessen sich weitere 0,47 g vom Smp. 129–130° gewinnen (insgesamt 90,0%). Nach zweimaliger Umkristallisation einer Probe aus Äther-Petroläther lag der Smp. konstant bei 131–132°.

Bei anderen Ansätzen, vorwiegend bei solchen wo die Methanolyse bei Zimmertemperatur durchgeführt worden war, fiel zuweilen eine isomorphe Form des Diesters an, welche bei 117–118°

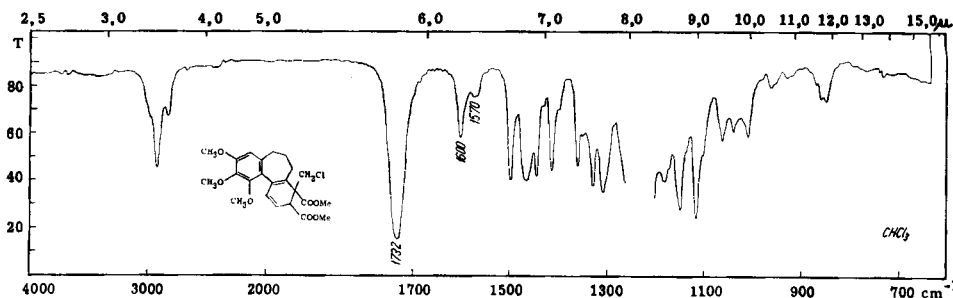


Fig. 15

sieren aus Äther-Petroläther: 0,527 g (41,8%) vom Smp. 128–129°. AgNO₃-Probe: sofortige Fällung von AgBr in methanolisch-wässriger Lösung. Zur Analyse war in einem anderen Ansatz eine durch mehrmalige Umkristallisation gereinigte Probe vom Smp. 133° gelangt (*Allylisches Monobromid*) (38).

C₁₇H₁₇O₅Br Ber. C 53,55 H 4,50 Br 20,96% Gef. C 53,87 H 4,72 Br 20,66%
λ_{max} = 235(s; steil abfallend), 274, 335(s) mμ (4,07/4,12/3,43).

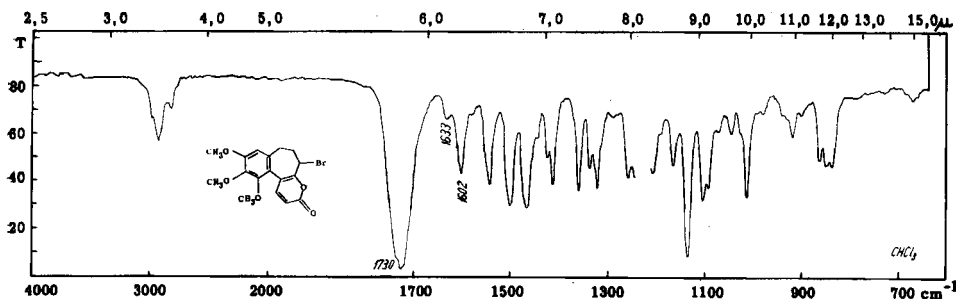


Fig. 9

Bei der chromatographischen Auftrennung des vereinigten Mutterlaugenmaterials mehrerer Ansätze an der 60fachen Menge Silicagel (15% Wasser enthaltend) wurden mit Benzol → Benzol-Äther hintereinander und ineinander übergehend kristallisierte Fraktionen des Dibromids (38b), des kernsubstituierten Monobromids (38a) und anschließend weitere Mengen des allylischen Monobromids (38) eluiert.

Dibromid (38b) (Smp. 192° aus Äther):

C₁₇H₁₆O₅Br₂ Ber. C 44,35 H 3,51% Gef. C 44,32 H 3,80%

IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{CO}) = 1725^{\text{s}} \text{ cm}^{-1}$; keine Bande bei 1600 cm⁻¹; Region 1575–1650 cm⁻¹ gleich wie beim kernsubstituierten Monobromid (38a), vgl. Fig. 10.

NMR.-Spektrum: $\tau = 2,47/\text{d}/\text{J} = 9\text{c/s}$ (1), 3,70/d/J = 9c/s (1), ca. 5,0–5,3/b (1), 6,08/s (6), 6,30/s (3), ca. 6,8–8,0/b (5) (in CDCl₃).

Das gleiche Dibromid entstand als Hauptprodukt bei der Bromierung des allylischen Monobromids (38) mit Brom in Eisessig (Identifikation durch Smp. und Mischprobe).

Kernsubstituiertes Monobromid (38a): (Smp. 136° aus Äther; Smp.-Depression bei der Mischprobe mit dem isomeren Monobromid (38); AgNO₃-Probe: bei Zimmertemperatur negativ):

C₁₇H₁₇O₅Br Ber. C 53,55 H 4,50% Gef. C 53,56 H 4,50%

λ_{max} = 226, 259, 317 mμ (4,38/4,25/3,74).

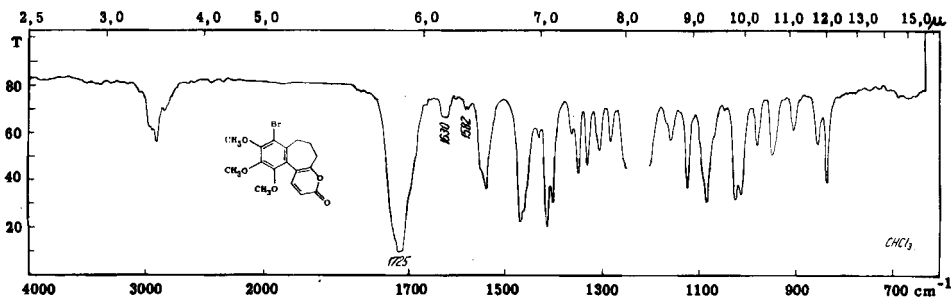


Fig. 10

Das gleiche Monobromid entstand bei der Bromierung des α -Pyrone-Derivats (12) mit Brom in Eisessig (Identifikation durch Smp. und Mischprobe).

Acetoxy- α -pyrone-Derivat (39): 244 mg (0,588 mMol) des allylischen Monobromids (38) wurden zusammen mit 200 mg (1,2 mMol) Silberacetat in 10 ml Eisessig bei Zimmertemperatur im Dun-

keln während 15 Std. gerührt. Nach Filtration nahm man in Methylchlorid-Äther auf und wusch die Lösung zweimal mit eiskalter 2N Natronlauge. Kristallisation des neutralen Reaktionsprodukts aus Äther-Petroläther ergab 169 mg (80%) des bei 124–125° schmelzenden Acetats (39).

$C_{19}H_{20}O_7$ Ber. C 63,33 H 5,59% Gef. C 63,40 H 5,68%

$\lambda_{max} = 220$ (s; flach), 261, 320 $m\mu$ (4,20/4,18/3,86).

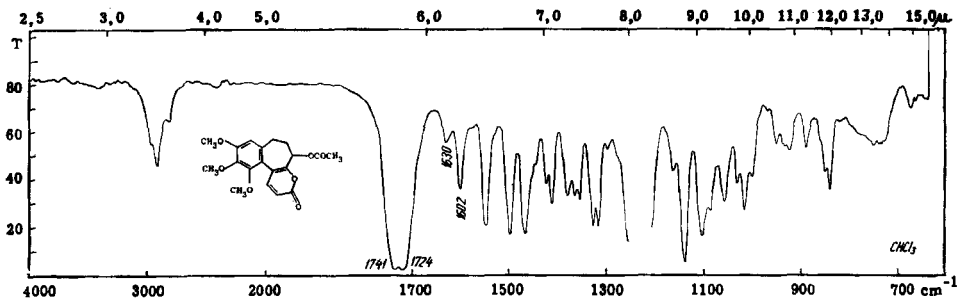


Fig. 11

Das gleiche Acetoxy- α -pyron-Derivat wurde auch durch Acetylierung (Acetanhydrid-Pyridin, 25°, Ausb. 90%) der entsprechenden Hydroxy-Verbindung⁷⁷⁾ (Smp. 135°; $C_{17}H_{18}O_6$: Ber. C 64,14 H 5,70; Gef. C 64,10 H 5,83%) erhalten, welche ihrerseits nach zwei Methoden aus dem Bromid (38) hergestellt werden konnte: a) durch 15-stdg. Umsetzung mit Silbercarbonat in Aceton-Wasser (1:1) bei Zimmertemperatur (Ausb. 72%); b) durch einfaches 4,5-stdg. Erhitzen in Dimethylsulfoxyd-Wasser (6,5:1) auf 75° (Ausb. 78%).

Acetoxy-dicarbonsäure-dimethylester (40): 285 mg (0,79 mMol) des Acetoxy- α -pyron-Derivats (39) wurden zusammen mit 0,3 ml (2,1 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in einem geschlossenen Glasrohr 1,5 Std. auf 120 → 150° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Benzol aufgenommen, zwecks Entfärbung mit Aktivkohle behandelt und nach Entfernung des Lösungsmittels aus Äther-Petroläther kristallisiert: 285 mg (79%), Smp. 195–196°. Zur Analyse gelangte eine zweimal umkristallisierte Probe vom Smp. 197°.

$C_{24}H_{26}O_9$ Ber. C 62,87 H 5,72% Gef. C 62,73 H 5,72%

$\lambda_{max} = 245$ (s; steil abfallend), 296 $m\mu$ (4,11/4,14).

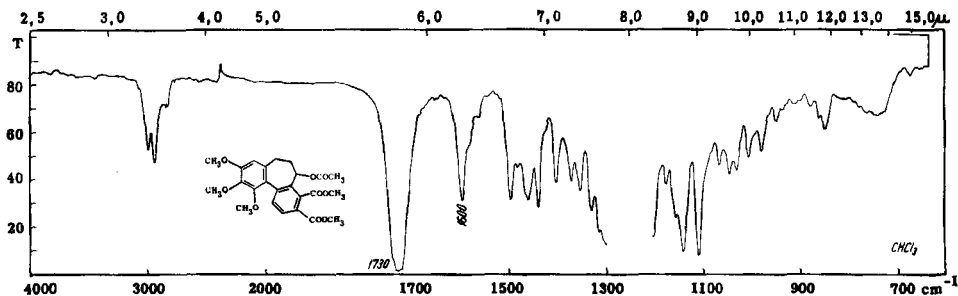


Fig. 12

γ -Lacton (41): 50 mg des Acetoxy-diester (40) wurden in 5 ml abs. Methanol, in welchem man zuvor eine katalytische Menge Natrium gelöst hatte, 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde auf Eis-2N-Schwefelsäure gegossen, in Äther-Chloroform aufgenommen, die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit ge-

⁷⁷⁾ Mit Chromsäure in Pyridin zum entsprechenden Keton oxydierbar: $\tilde{\nu}$ (CO = 1690, 1732 cm^{-1} ; $\lambda_{max} = 272, 345$ (s) $m\mu$).

sättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Der 30 mg wiegende Neutralteil kristallisierte aus Äther: Smp. 196–197°. Zur Analyse wurde zweimal umkristallisiert: Smp. 197°.

$C_{21}H_{20}O_7$ Ber. C 65,61 H 5,24% Gef. C 65,34 H 5,20%

$\lambda_{max} = 225$ (s; steil abfallend), 250 (flach), 290 (s), 315 $m\mu$ (4,23/4,03/3,75/3,87).

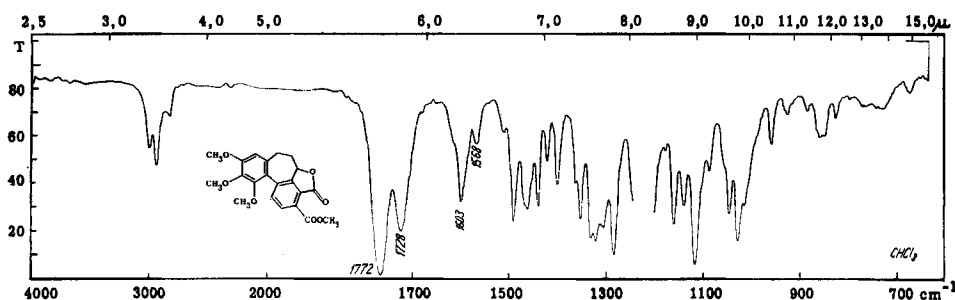


Fig. 13

Chlormethyl-maleinsäureanhydrid. – In einem Dreihalskolben legte man 950 ml Tetrachlorkohlenstoff vor und leitete solange Chlor ein, bis die Gewichtszunahme ca. 80 g (1,13 Mol Chlor) betrug. Hierauf gab man 110 g (0,98 Mol) Itaconsäureanhydrid (purum FLUKA AG; Smp. 66°) zu und liess bei indirektem Sonnenlicht unter zeitweiligem Vibrieren 6 Std. bei 15–25° stehen. Nach dieser Zeitspanne war das eingesetzte Anhydrid vollständig gelöst. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde im Vakuum destilliert: 123,7 g farbloses Öl, Sdp. 110–113°/11 Torr; Endabsorption im UV.-Spektrum: $\epsilon_{210m\mu} = 1200$; $C_5H_4O_3Cl_2$: Ber. Cl, 38,75%, Gef. Cl 35,06%.

Ohne weitere Reinigung wurde dieses Material in zwei Portionen durch 3stdg. Erhitzen auf 210–215° im Stickstoffstrom pyrolysiert (Abspaltung von Chlorwasserstoff). Die Destillation der vereinigten Pyrolysate ergab 71,45 g einer farblosen Fraktion vom Sdp. 112–115°/11 Torr, welche beim Abkühlen auf 0° langsam durchkristallisierte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther bei –80° und anschliessender Destillation wurden 49,1 g (34,6% bezogen auf eingesetztes Itaconsäureanhydrid) Chlormethyl-maleinsäureanhydrid (Smp. 27–28°; Sdp._{11 Torr} 113–115°; $n_D^{20} = 1,5085$) erhalten. Zur Analyse gelangte eine bei 28–28,5° schmelzende, weitere zweimal aus Äther kristallisierte und anschliessend destillierte Probe.

$C_5H_3O_3Cl$ Ber. C 40,98 H 2,06 Cl 24,20% Gef. C 41,11 H 2,21 Cl 24,40%

$\lambda_{max} = 213 m\mu$ (3,90); zum Vergleich: λ_{max} (Citraconsäureanhydrid) = 217 $m\mu$ (4,12). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$ (CO–O–CO) = 1780, 1847 cm^{-1} ($CHCl_3$).

Es hat sich gezeigt, dass für die Chlorierung des Itaconsäureanhydrids die oben angegebenen Reaktionsbedingungen ziemlich kritisch sind. Bei höherer Reaktionstemperatur oder bei Bestrahlung mit direktem Sonnenlicht oder auch mit einer UV.-Lampe trat sehr leicht eine schwer steuerbare Überchlorierung ein. Andererseits erfolgte die Bildung des erwünschten Dichlorids bei stark abgeschwächter Belichtung (z. B. bedeckter Himmel) oder bei tieferen Reaktionstemperaturen (z. B. 0°) nur äusserst langsam.

Orientierende Versuche zur Herstellung des Chlormethyl-maleinsäureanhydrids via Bromierung von Citraconsäureanhydrid mit Bromsuccinimid erwiesen sich als präparativ unbefriedigend, da die allylische Bromierung der Methylgruppe nur sehr schwer erfolgte und unter energischen Reaktionsbedingungen das Brommethyl-maleinsäureanhydrid nur in geringer Ausbeute gebildet wurde.

DIELS-ALDER'sche Addition von Chlormethyl-maleinsäureanhydrid an Substanz (12). – *Addukt (16).* – 10,0 g der α -Pyron-Verbindung (12) (33,1 mMol) wurden zusammen mit 11,6 g (79,5m Mol) Chlormethyl-maleinsäureanhydrid unter Rühren im Stickstoffstrom solange auf 175° erhitzt, bis die anfänglich starke CO_2 -Entwicklung praktisch beendet war (1 Std. 40 Min.). Das tiefbraun gefärbte Reaktionsgemisch nahm man hierauf in 80 ml Benzol auf und behandelte mit ca. 1,5 g Aktivkohle in der Wärme. Der nach Abfiltrieren von der Kohle und Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rückstand kristallisierte spontan aus Methylenchlorid-Äther: 9,07 g

(68%) gelblich gefärbtes Addukt vom Smp. 172–174°; aus der Mutterlauge liessen sich noch 0,43 g Produkt geringerer Reinheit gewinnen.

Die Durchführung der Dienreaktion in Decalin-Lösung ergab ähnliche Ausbeuten: 4,0 g (12) mit 4,0 ml Chlormethyl-maleinsäureanhydrid in 50 ml Decalin während 2 Std. auf 200° erhitzt, das Decalin im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Äther kristallisiert: 3,32 g (62,0%) gelblich gefärbtes Addukt vom Smp. 173–175°; aus der Mutterlauge nach Filtration an einer Säule von Aktivkohle in Benzol-Äther und anschliessend aus Äther kristallisiert: 450 mg (8,4%) vom Smp. 172–174° und 75 mg (1,4%) vom Smp. 164–168°. Der Smp. der Hauptmenge lag nach Filtration über Kohle in Benzol und anschliessender Kristallisation aus Äther bei 177–178,5°.

Zur Analyse gelangte eine durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther gewonnene, farblose Probe vom Smp. 178–179°.

$$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{Cl} \quad \text{Ber. C } 62,30 \quad \text{H } 5,23 \quad \text{Cl } 8,76\% \quad \text{Gef. C } 62,23 \quad \text{H } 5,33 \quad \text{Cl } 8,91\%$$

$$\lambda_{\text{max}} = 248, 269(\text{s}), 293 \text{ m}\mu (4,06/3,70/3,59).$$

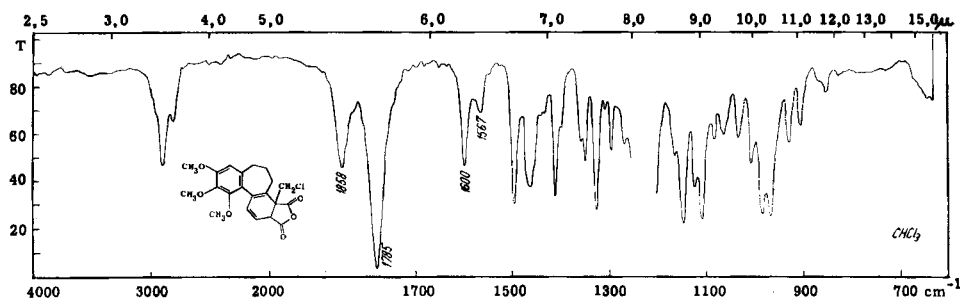


Fig. 14

NMR.-Spektrum: $\tau = 3,38\text{--}3,77/\text{m}$ (2), $4,57/\text{d}/\text{J} = 9\text{c/s}$ (1), $5,7\text{--}6,4/\text{m}$ (11) (inkl. 3 Singlette bei $\tau = 6,13/6,20/6,33$), $6,64/\text{d}/\text{J} = 12,5\text{c/s}$ (1), $7,3\text{--}8,2/\text{b}$ (6) (in CDCl_3).

Dimethylester (17): 10,2 g obigen Addukts (Smp. 173°) wurden in 500 ml Methanol, 1,8 ml konz. Schwefelsäure enthaltend, während 40 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten entfernte man das Methanol im Vakuum, nahm den Rückstand in Äther auf, wusch dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung und verdampfte den Hauptteil des Lösungsmittels nach Trocknung mit Natriumsulfat. Hierauf wurden zur erhaltenen Lösung solange Portionen einer ätherischen Diazomethanlösung zugegeben, bis keine N_2 -Entwicklung mehr eintrat und die gelbe Färbung der Lösung bestehen blieb. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum kristallisierten aus Äther-Petroläther 9,75 g des Diesters als farblose Kristalle vom Smp. 130–131°; aus der Mutterlauge liessen sich weitere 0,47 g vom Smp. 129–130° gewinnen (insgesamt 90,0%). Nach zweimaliger Umkristallisation einer Probe aus Äther-Petroläther lag der Smp. konstant bei 131–132°.

Bei anderen Ansätzen, vorwiegend bei solchen wo die Methanolyse bei Zimmertemperatur durchgeführt worden war, fiel zuweilen eine isomorphe Form des Diesters an, welche bei 117–118°

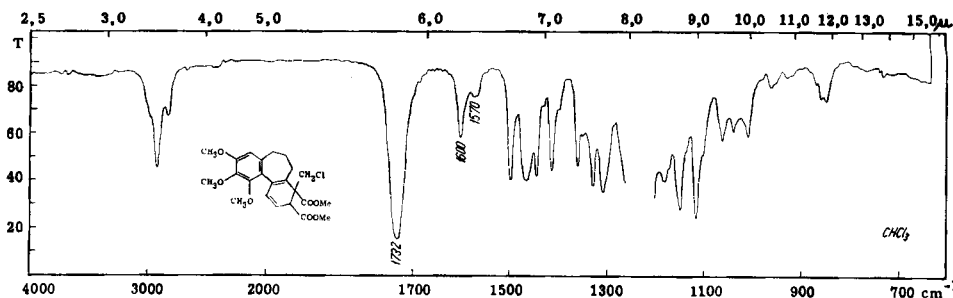


Fig. 15

schmolz (nach UV.-Spektrum und IR.-Spektrum in CHCl_3 -Lösung mit der höher schmelzenden Form identisch; Misch.-Smp. mit derselbigen: 130–131°).

Zur Analyse war ursprünglich eine dreimal aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther umkristallisierte Probe vom Smp. 117–118° gelangt.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{Cl}$	Ber. C 61,26	H 6,04	Cl 7,86	OCH_3 34,50%
	Gef. „ 61,01	„ 5,92	„ 7,98	„ 35,40%

$$\lambda_{\text{max}} = 246, 270 (\text{s}), 293 (\text{s}) \text{ m}\mu (4,10/3,80/3,66).$$

Cycloheptatrien-dicarbon säure-dimethylester (18). – 11,4 g (25,3 mMol) des Diesters (17) (Smp. 130°) löste man in 550 ml abs. Benzol, destillierte hierauf ca. 75 ml des letzteren ab, gab nach dem Abkühlen 46 ml (27,6 mMol) einer 0,6N benzolischen Kalium-tert.-amylat-Lösung zu und rührte hierauf die rot gefärbte Lösung unter Stickstoffatmosphäre während $2\frac{3}{4}$ Std. bei Zimmertemperatur. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser (dreimal) neutral gewaschen; nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels kristallisierten aus Äther-Petroläther 8,45 g (80,9%) gelbliche, bei 125–126° schmelzende Kristalle und aus der Mutterlauge weitere 0,760 g (7,1%) vom Smp. 120–123°. – Zur Analyse gelangte eine aus einem anderen, analog durchgeführten Ansatz durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigte Probe vom Smp. 129°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_7$	Ber. C 66,65	H 6,32%	Gef. C 66,52	H 6,34%
--	--------------	---------	--------------	---------

$$\lambda_{\text{max}} = 232, 270 (\text{s}), 338 \text{ m}\mu (4,38/4,07/3,90).$$

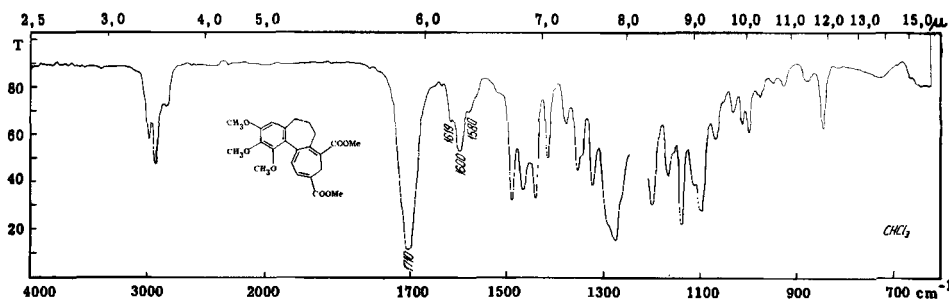


Fig. 16

NMR.-Spektrum: $\tau = 2,72/\text{d}/\text{J} = 7\text{c}/\text{s}$ (1), $3,06/\text{d}/\text{J} = 7\text{c}/\text{s}$ (1), $3,55/\text{s}$ (1), $6,13/\text{s} - 6,20/\text{s} - 6,33/\text{s}$ (15), $7,07/\text{s}$ (2), ca. $7,5/\text{m} - \text{ca. } 8,1/\text{m}$ (6) (in CDCl_3).

Es wurde nachgewiesen, dass die isomorphe Form des Diesters (17) (Smp. 117°) sich unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen tatsächlich gleich verhält. In der Folge wurde dann auch beobachtet, dass die Verwendung einer 0,6N tert.-butanolischen Kalium-tert.-butylat-Lösung anstelle der benzolischen Amylatlösung noch zu besseren Ausbeuten führt. So ergab ein im übrigen genau gleich (in benzolischer Lösung, unter Zusatz der entsprechenden Menge tert.-butanolischer Kalium-tert.-butylat-Lösung) durchgeführter Ansatz aus 11,1 g Diester (17) (Smp. 130°) 9,38 g (92,5%) der Verbindung (18) vom Smp. 129–129,5°.

Bildung von (18) in Gegenwart von deuteriertem tert.-Butanol: O-deuteriertes tert.-Butanol wurde nach den Angaben von MORTON *et al.*⁷⁸⁾ hergestellt: $n_D^{20} = 1,3875$ (nach insgesamt viermaliger Redestillation über Aluminium-tert.-butylat (einmal), Natrium (einmal) und Kalium (zweimal); Isotopenverhältnis $\text{D}/(\text{H} + \text{D}) = 8,69 \pm 0,6 \text{ At}\% \text{ D}^{79}$) (Ber. für $\text{C}_4\text{H}_9\text{OD}$: 10,00%).

451 mg Dimethylester (17) (Smp. 131°; 1,0 mMol) wurden in 35 ml abs. Benzol gelöst, davon ca. 15 ml wieder abdestilliert und nach dem Erkalten 1,52 ml einer 0,92N Lösung von Kalium-tert.-butylat in O-deuteriertem tert.-Butanol (1,4 mMol Kalium-tert.-butylat; ca. 13 mMol freies, zu 87% deuteriertes tert.-Butanol) zugegeben. Bei der Aufarbeitung (vgl. oben) wurde die Reaktionslösung nach Zugabe von trockenem Äther-Methylenchlorid zuerst mit ca. 5 ml Deuterium-

⁷⁸⁾ M. MORTON, J. A. CALA & J. PIRMA, J. Amer. chem. Soc. 78, 5394 (1956).

⁷⁹⁾ Die Bestimmung des Deuteriumsgehaltes (massenspektrometrisch, Consolidated-Nier Mass-Spectrometer 21-201) verdanken wir Herrn Dr. P. JORDAN, ETH.

oxyd (99-proz.) gewaschen. Von dem in 62-proz. Ausbeute isolierten Reaktionsprodukt vom Smp. 126–128°⁸⁰⁾ gelangte eine durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gewonnene Probe vom Smp. 128–128,5° zur Analyse. Gef. C 66,56% H 6,65%; Isotopenverhältnis D/(H + D) = 0,07 ± 0,015 At.% D⁷⁸⁾ (Ber. für C₂₃H₂₅O₇D: 3,84 At.% D); IR.-Spektrum identisch mit jenem von Fig. 16; Mischprobe mit authentischer Verbindung (18) ohne Depression.

Tetrahydrodicarbonsäure-anhydrid (18d): 597 mg (1,44 mMol) des Cycloheptatrien-dicarbonsäure-dimethylesters (18) wurden in Gegenwart von vorhydrierter 10-proz. Palladiumkohle in 20 ml Essigester bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 76 Min. kam die Reaktion nach Aufnahme von 82 ml Wasserstoff zum Stillstand (theoretische Aufnahme für 2 Mol. H₂: ca. 77 ml). Nach Abfiltrieren vom Katalysator, Nachwaschen mit Essigester und Entfernung des Lösungsmittels verblieb ein farbloses Öl: $\lambda_{max} = 256 \text{ m}\mu$ (3,91); $\bar{\nu}(\text{CO}) 1730 \text{ cm}^{-1}$. 415 mg (1,00 mMol) dieses wahrscheinlich aus einem Gemisch von Stereoisomeren bestehenden Tetrahydro-Produktes wurden vorerst zwecks äquilibrierender Isomerisation während 1 Std. in absolut methanolischer Lösung (20 ml) in Gegenwart einer katalytischen Menge Natrium-methylat unter Rückfluss erhitzt und anschliessend durch einstündiges Kochen in 20 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Die übliche Aufarbeitung des sauren Anteils lieferte 400 mg eines Öls, das bei 0,05 Torr und einer Badtemperatur von 260–270° aus einem Kragenkölbchen destilliert wurde: 355 mg Destillat, aus welchem durch Kristallisation aus Äther 68 mg Anhydrid vom Smp. 187–189° und weitere 7 mg vom Smp. 185–189° gewonnen wurden. Zur Analyse wurde nochmals aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert: 60 mg, Smp. 190–191°.

C₂₁H₂₄O₆ Ber. C 67,39 H 6,38% Gef. C 67,25 H 6,37%

$\lambda_{max} = 259 \text{ m}\mu$ (4,10); log $\epsilon_{220 \text{ m}\mu} = 4,40$. Zum Vergleich: Tetrahydro-10-desmethoxy-colchi-

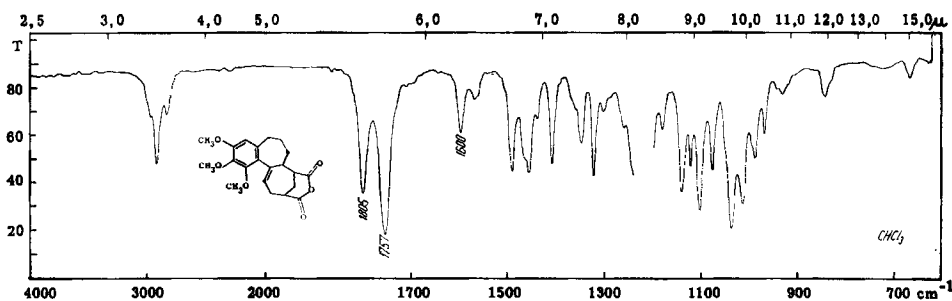


Fig. 17

cin⁸¹⁾: 254 m μ (4,1); Tetrahydro-7-desacetyl-amino-10-desmethoxy-colchicin-äthylenketal^{81b)} 50a): 256 m μ (4,1).

Cycloheptatrien-dicarbonsäure-monomethylester (19). – 15,7 g (37,9 mMol) des Diesters (18) wurden in 285 ml Methanol gelöst, 93,4 ml einer 0,52 N wässrigen Natriumhydroxyd-Lösung (48,5 mMol NaOH) zugegeben und die Reaktionslösung während 30 Min. in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Hierauf nahm man in ca. 1 l Äther auf und extrahierte viermal mit je 20 ml 2 N Natronlauge. Die alkalischen Auszüge wurden mit Salzsäure (1:1) auf Congo-rot angesäuert, hierauf mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Kristallisation des Rohproduktes aus Äther-Petroläther lieferte 13,17 g (86,8%) der Monocarbonsäure (19) vom Smp. 144–145°. – Zur Analyse war eine einmal aus Methanol umkristallisierte Probe eines anderen Ansatzes gelangt (Smp. 146–147°).

C₂₂H₂₄O₇ Ber. C 65,99 H 6,04% Gef. C 66,24 H 6,12%

pK_{MCS}^{*} = 6,89; Äquivalentgewicht: gef. 395; ber. 400.

⁸⁰⁾ Die Kristallisation des rohen Reaktionsproduktes erfolgte hier aus stark verdünnter Lösung.

⁸¹⁾ a) H. RAPOPORT, A. R. WILLIAMS, J. E. CAMPION & D. E. PACK, J. Amer. chem. Soc. 76, 3693 (1954). – b) H. RAPOPORT, J. H. CAMPION & J. E. GORDON, J. Amer. chem. Soc. 77, 2389 (1955).

UV.-Spektrum: a) in Äthanol: $\lambda_{max} = 231, 270$ (s), $325 \text{ m}\mu$ (4,46/4,04/3,84); b) in Äthanol + 1 Vol.-Proz. 0,1N HCl: $231, 270$ (s), $335 \text{ m}\mu$ (4,44/4,05/3,86); c) ad b) verwendete Probe mit 2 Vol.-Proz. 0,1N NaOH versetzt: $229, 270$ (s), $322 \text{ m}\mu$ (4,50/4,10/3,92).

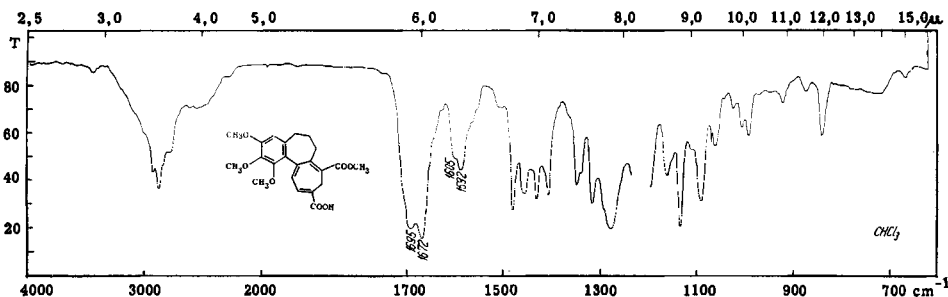


Fig. 18

Cycloheptatrien-dicarbonsäure (19a): 400 mg des Diesters (18) wurden in 20 ml Methanol + 10 ml 2N Natronlauge in der Wärme gelöst und während 3,5 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ansäuern mit eiskalter Salzsäure (1:1) wurde mit Äther-Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 340 mg aus Äther kristallisierendes Rohprodukt (Smp. 206–207°). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Benzol: 325 mg (87,2%) zitronengelbe Kristalle, Smp. 211–212°. Zur Analyse wurde 20 Std. bei 80°/0,01 Torr getrocknet.

$C_{21}H_{22}O_7$ Ber. C 65,27 H 5,74% Gef. C 65,27 H 5,73%

$pK_{Mcs}^* \text{ I/II} = 5,20$ (5,23)/9,05 (9,18); Äquivalentgewicht: ber. 193; gef. 192 (211).

UV.-Spektrum: a) in Äthanol: $\lambda_{max} = 223, 260$ (s), $317 \text{ m}\mu$ (4,48/4,14/3,91); b) in Äthanol + 1 Vol.-Proz. 0,1N HCl (Probe a angesäuert): $231, 265$ (s), $336 \text{ m}\mu$ (4,41/4,04/3,86); c) in Äthanol + 1 Vol.-Proz. 0,1N NaOH (Probe b mit 2 Vol.-Proz. 0,1N NaOH versetzt): 228 (s; steil abfallend), 242 (s; steil abfallend), $310 \text{ m}\mu$ (4,42/4,30/3,90).

In einer weiteren Versuchsreihe wurde das UV.-Spektrum im System Äthanol-Wasser (90:10 Gewichtsproz.) bei verschiedenen scheinbaren pH-Werten ($pH^* = 4,3/5,8/7,8/9,4$ und $11,1$) aufgenommen, wobei vorgängig aus der im gleichen System ermittelten Titrationskurve festgestellt worden war, dass die Dicarbonsäure beim scheinbaren $pH^* = 4,3$ praktisch undissoziiert, bei $pH^* = 7,8$ zur Hälfte und bei $pH^* = 11,1$ praktisch vollständig dissoziiert vorliegt. Das bei $pH^* = 4,3$ aufgenommene Spektrum war mit dem ad b), jenes bei $pH^* = 7,8$ mit dem ad a), und jenes bei $pH^* = 11,1$ mit dem ad c) angegebenen Spektrum praktisch identisch. Die ad b) angegebenen Werte entsprechen im übrigen ziemlich genau dem UV.-Spektrum des entsprechenden Diesters (18); letzteres erwies sich als konstant, unabhängig davon, ob es in reinem, angesäuertem, oder nach dem Ansäuern noch mit NaOH versetztem Äthanol aufgenommen wurde.

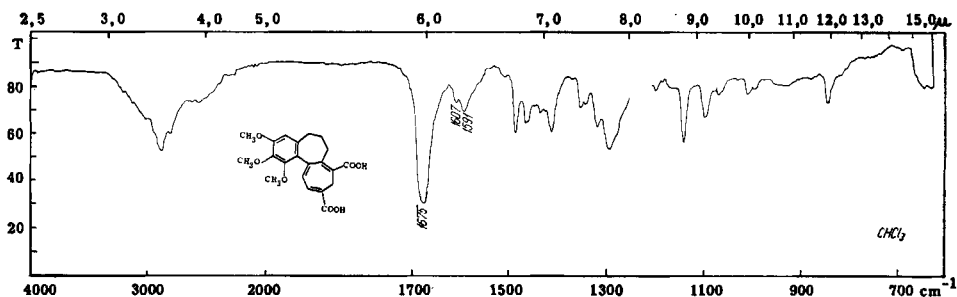


Fig. 19

Die $\tilde{\nu}$ (CO)-Bande in Chloroform zeigte im Konzentrationsbereich 5-proz. \rightarrow 0,15-proz. Lösung keine wesentliche Konzentrationsabhängigkeit:

$c = 0,15\%$: 1678 cm^{-1} ; 0,3%: 1674 cm^{-1} ; 3%: 1671 cm^{-1} ; 5% (Vgl. Fig. 19): 1675 cm^{-1} .

Die Behandlung von 104 mg der Disäure (19b) in Aceton mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan ergab nach üblicher Aufarbeitung 85 mg des ursprünglichen Diesters (18) vom Smp. 128° zurück (identifiziert durch Mischprobe und IR.-Spektrum).

Norcaradien-dicarbonensäureanhydrid (20): 240 mg der Disäure (19a) (Smp. 211°) wurden 110 Min. in 6 ml Acetanhydrid unter Rückfluss erhitzt. Der nach dem Absaugen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand kristallisierte aus Methylenechlorid-Äther: 122 mg (53,4%) leicht gelbliche Kristalle; Smp. 213° (Zers.) mit Umwandlungspunkt bei ca. 168°. Nach Behandlung mit Aktivkohle in heissem Benzol und dreimaliger Umkristallisation aus Äther: gleiches Verhalten bei der Smp.-Bestimmung wie oben.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ Ber. C 68,47 H 5,47% Gef. C 68,46 H 5,49%

$\lambda_{max} = 232$ (s, steil abfallend), 265 (s), 312 $\text{m}\mu$ (4,29/3,93/3,77); $\log \epsilon_{220\text{m}\mu} = 4,34$.

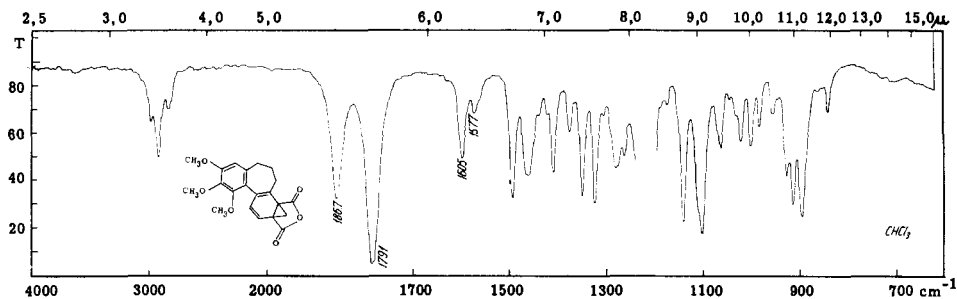


Fig. 20

NMR.-Spektrum: $\tau = \text{ca. } 3,4\text{--}4,0/\text{m}$ (3), 5,17–6,33/m (9), ca. 7,0–8,7/b (überlagert durch scharfes Dublett bei $\tau = 7,58/\text{J} = 4,5\text{c/s}$, insgesamt 7 Protonen entsprechend), 8,97/d/J = 4,5 c/s (1) (in CDCl_3).

Zur Rückführung in die ursprüngliche Disäure (19a) wurden 60 mg obigen Anhydrids in einem Gemisch von 4 ml Dioxan, 1 ml Wasser und 1 ml 1N Natronlauge bei Zimmertemperatur während 3 Std. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung des sauren Anteils erhielt man nach erster Kristallisation des Rohprodukts aus Aceton-Benzol 52 mg Disäure vom Smp. 208–209°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Benzol: 26 mg Kristalle vom Smp. 211–212° (identifiziert mit authentischer Disäure (19a) durch Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum).

Cycloheptatrienyl-urethan (24). – 5,08 g der Monocarbonsäure (19) wurden in 50 ml Thionylchlorid unter Stickstoffatmosphäre 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf entfernte man das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum, gab etwas Benzol hinzu und entfernte dieses wieder durch Absaugen. Das rohe Säurechlorid löste man hierauf in 300 ml Tetrahydrofuran und fügte bei Zimmertemperatur unter Rühren eine Lösung von 6 g Natriumazid in 60 ml Wasser, 60 ml Tetrahydrofuran und 60 ml Aceton, und hierauf nochmals 300 ml Aceton zu. Nach einer halben Stunde versetzte man mit ca. 600 ml Wasser und engte die Lösung im Vakuum auf ein Volumen von ca. 750 ml ein. Dabei fiel in Form hellgelber Kristalle das Säureazid aus, welches abgenutscht, über Nacht im Exsiccator getrocknet (5,03 g) und ohne weitere Reinigung ins Urethan übergeführt wurde. Hierzu löste man in 100 ml Toluol und erhitzte unter Rückfluss bis die Stickstoffentwicklung beendet war (3–5 Min.). Nach Entfernung des Toluols im Vakuum löste man das rohe Isocyanat ($\lambda_{max} = 390,260 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,8/4,5$) in 50 ml Methanol und erhitzte während 5 Min. unter Rückfluss. Beim Abkühlen begann die Kristallisation; nach Stehenlassen über Nacht bei 0° wurden 37 g (24) (80,2% bezogen auf eingesetzte Monocarbonsäure (19)) in Form gelber Kristalle vom Smp. 177–178°, und aus der Mutterlauge weitere 0,38 g (7,0%) vom Smp. 172–174° gewonnen. – Zur Analyse war eine aus einem anderen Ansatz gewonnene Probe vom Smp. 179° gelangt.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}$ Ber. C 64,32 H 6,34 N 3,26 5OCH₃ 36,20%

Gef. „ 64,09 „ 6,15 „ 3,32 „ 36,86%

$\lambda_{max} = 360,255 \text{ m}\mu$ (3,80/4,43).

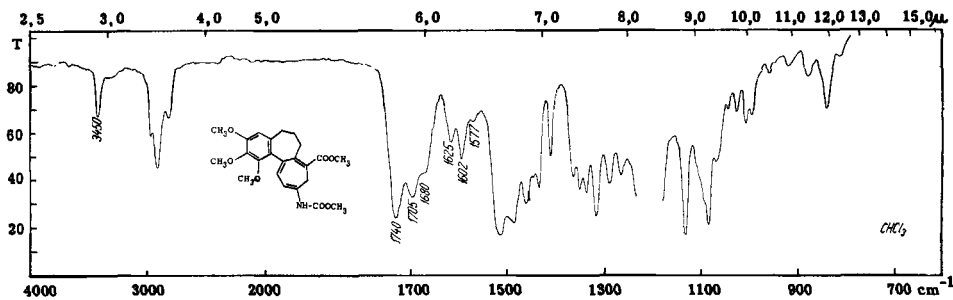


Fig. 21

In Vorversuchen war festgestellt worden, dass die erwähnten, jedoch nicht isolierten Zwischenprodukte gegebenenfalls leicht in kristallisierter Form erhalten werden können.

Chlorid der Monocarbonsäure (19): Smp. 169–172° (aus Äther-Petroläther); $\bar{\nu}$ (C=O) bei 1730^s und 1710^s cm⁻¹; eine Probe dieses Materials gab bei der Behandlung mit Methanol-Pyridin den Cycloheptatrien-dicarbonsäure-dimethylester (18) zurück (identifiziert durch Smp. und Mischprobe).

Umwandlung des Urethans (24) zum Carbomethoxy-aminotropon (28). – 4,0 g (12,5 mMol) Quecksilber(II)-acetat wurden unter Erwärmen in 40 ml Eisessig und 100 ml Chloroform gelöst, hiezu nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur 1,00 g (2,33 mMol) des Urethans (24) beigelegt und das Reaktionsgemisch während 14 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf filtrierte man vom ausgeschiedenen Hg^I-acetat ab (1,68 g = 6,45 mMol), wusch letzteres mit Methylenchlorid nach, verdünnte die Lösung mit Äther und wusch vorerst zweimal mit gesättigter Kochsalz-Lösung, dann dreimal mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und schliesslich nochmals zweimal mit Kochsalz-Lösung. Das nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels verbliebene gelbe Öl (1,45 g) nahm man in 60 ml Dioxan auf, fügte 60 ml Salzsäure (1:1) zu und erhitzte in Stickstoffatmosphäre während 90 Min. unter Rückfluss. Zur Isolierung des schwach basischen Anteils des Reaktionsproduktes verdünnte man mit Methylenchlorid-Äther, trennte die wässrige Phase ab und extrahierte die organische Phase dreimal mit 30-proz. Schwefelsäure. Die vereinigten Extraktlösungen wurden dann unter Eiskühlung mit konz. Kaliumhydroxyd-Lösung schwach alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid-Äther wieder ausgeschüttelt. Nach Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels verblieben 407 mg basischer Anteil in Form eines trüben, gelben Öls, aus welchem nach Behandlung mit Aktivkohle in benzolischer Lösung durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 190 mg des Carbomethoxy-aminotropons (28) in Form gelber, bei 227–228,5° schmelzender Kristalle, und aus der Mutterlauge weitere 18 mg vom Smp. 226–227° gewonnen wurden (22,3%). – Zur Analyse war eine, in einem der Vorversuche erhaltene, durch Sublimation gereinigte Probe vom Smp. 226° gelangt.

$C_{21}H_{23}O_6N$ Ber. C 65,44 H 6,02 N 3,63 1H-akt. 0,26%
 Gef. „ 65,49 „ 6,08 „ 3,69 „ 0,30%

$\lambda_{max} = 420,350$ (s), $320,254 \mu$ (4,06/4,10/4,26/4,40).

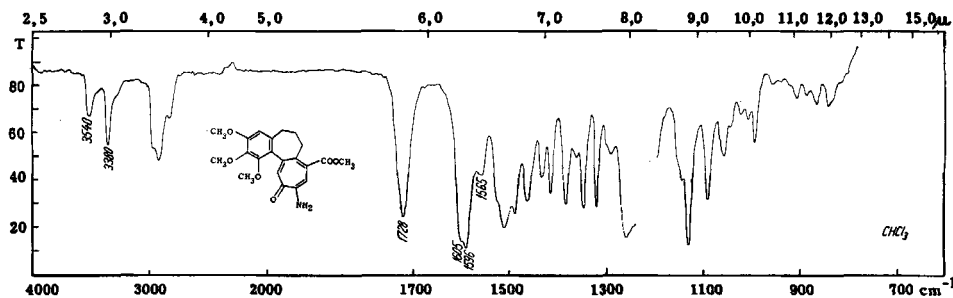


Fig. 22

Der Neutralteil des oben beschriebenen Ansatzes (632 mg gelbes Öl) enthielt nach UV.-Spektrum keine nennenswerten Mengen troponoider Komponenten und wurde nicht weiter untersucht.

Die Ausbeuten an kristallisiertem Carbomethoxy-aminotropon (28) schwankten bei verschiedenen Ansätzen des oben beschriebenen Typus zwischen 20 und 30%.

Stufenweise Durchführung der Reaktionsfolge (24) → (25) → (26) → (28). –

a) *Primäres Oxydationsprodukt (25)*: 1,018 g (2,37 mMol) des Urethans (24) löste man in 10 ml Chloroform und gab dann eine Lösung von 4,5 g (14,1 mMol) Hg^{II}-acetat in 40 ml Eisessig zu. Das zusehends sich gelb färbende Reaktionsgemisch rührte man hierauf während 20 Std. bei Zimmertemperatur. Zur Aufarbeitung filtrierte man vom ausgefallenen Hg^I-acetat ab und wusch die mit ca. 200 ml Äther-Methylenchlorid (3:1) verdünnte Lösung vorerst zweimal mit Wasser, dann viermal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schliesslich nochmals mit Wasser. Das nach Entfernung des Lösungsmittels verbliebene ölige Reaktionsprodukt (1,6 g) wurde direkt an 130 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) chromatographiert. Benzol-Äther (9:1) eluierte vorerst 503 mg eines gelb gefärbten Öls, das nicht kristallisiert werden konnte und nach UV.- und IR.-Spektrum höchstens untergeordnete Mengen troponoider Komponenten enthielt. Das gleiche Lösungsmittelgemisch sowie Benzol-Äther (1:1) und Äther eluierten hierauf insgesamt 625 mg kristallisierte Fraktionen (Smp. > 150° < 153°), welche vereinigt und, aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert, 258 mg (22,8%) Kristalle vom Smp. 149–151° lieferten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther blieb der Smp. konstant bei 154–154,5°.

$C_{25}H_{27}O_9N$	Ber. C 61,85	H 5,60	N 2,89	1 COCH ₃	8,87%
	Gef. „ 61,86	„ 5,76	„ 2,85	„	6,31%

$\lambda_{max} = 317, 248 (s), 228 (s) m\mu (4,27/4,34/4,46).$

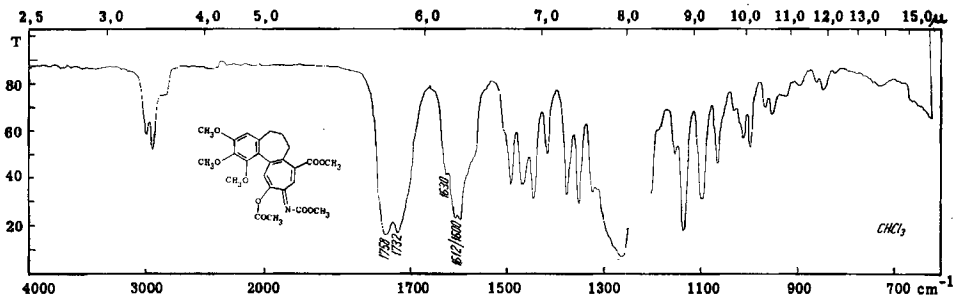


Fig. 23

Im Anschluss an diese Verbindung waren im obigen Chromatogramm durch Äther bis Äther-Methanol (1:1) 107 mg eines Substanzgemisches ($\lambda_{max} = 298, 244 (s) m\mu; \tilde{\nu}(C=O) 1790^s, 1730^s, 1700^m (s) cm^{-1}$) eluiert worden, aus welchem durch Kristallisation keine einheitliche Komponente gewonnen werden konnte, und das im übrigen nicht weiter untersucht wurde.

b) *N-Carbomethoxy-aminotropon (26)*: 145 mg obigen primären Oxydationsproduktes (25) wurden in 6 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 ml 1N wässriger Salzsäure und 3 ml Wasser 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten nahm man in Äther-Methylenchlorid (3:1) auf und wusch einmal mit Wasser, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals zweimal mit Wasser: 138 mg Rohprodukt, das aus Äther-Petroläther kristallisiert, 117 mg (88,5%) schwach gelbliche Kristalle vom Smp. 117–118° lieferte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther lag der Smp. bei 119–120°. Das Produkt erwies sich nach Smp., Mischprobe und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 24) als identisch mit der Verbindung (26), die in orientierenden Vorversuchen bei Dehydrierung des Urethans (24) mit einem gросsem Überschuss von Hg^{II}-acetat in Dioxan oder Toluol (Rückfluss 1½ Std.) und direkt anschliessender milder Hydrolyse mit 1N HCl in Eisessig-Wasser (15 Min. Rückfluss) erhalten, und dabei zur Analyse gelangt war. Die hier nicht eingehend beschriebenen Dehydrierungsversuche in den eben erwähnten Lösungsmitteln ergaben stark variierende Ausbeuten von 5–25%. Dabei wurde das N-Carbomethoxy-aminotropon in zwei isomorphen Formen erhalten (Smp. 119° und 134°); das Vorliegen

von Dimorphie ergab sich aus der Identität der in Chloroformlösung aufgenommenen IR.-Spektren der beiden Formen, sowie aus der Identität der UV.-Spektren.

$C_{23}H_{25}O_8N$ Ber. C 62,29 H 5,68 N 3,16 1H-akt. 0,21 5OCH₃ 35,00%
 Gef. „ 62,36 „ 5,79 „ 3,15 „ 0,31 „ 32,99%

$\lambda_{max} = 390(s), 375(s), 323, 262, 257(s), 235 m\mu (3,88/3,93/4,31/4,36/4,35/4,28).$

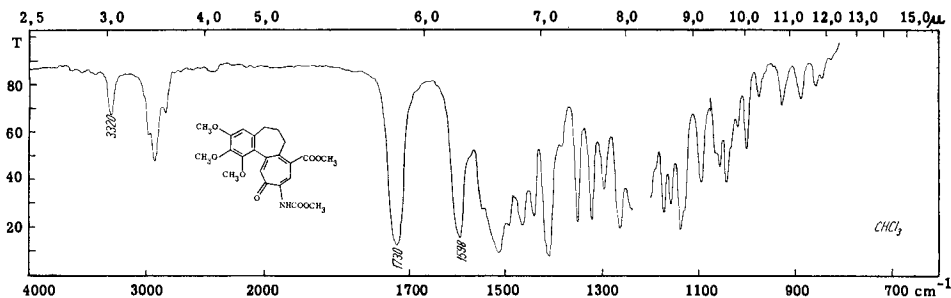


Fig. 24

Tetracyclisches Tropimin-Derivat (27): 50 mg des N-Carbomethoxy-aminotropions (26) löste man bei Zimmertemperatur in ca. 2 ml 96-proz. Schwefelsäure und goss nach ca. 10 Min. die Reaktionslösung auf Eis. Nach Neutralisation der Hauptmenge der Schwefelsäure wurde das Reaktionsprodukt mit Methylenechlorid-Äther extrahiert: gelbe Kristalle aus Methylenechlorid-Äther, Smp. 221°.

$C_{22}H_{21}O_7N$ Ber. C 64,22 H 5,15 N 3,40 1H-akt. 0,24%
 Gef. „ 64,09 „ 5,20 „ 3,40 „ 0,07%

$\lambda_{max} = 420(s), 408, 348, 262 m\mu (4,14/4,17/4,16/4,44).$

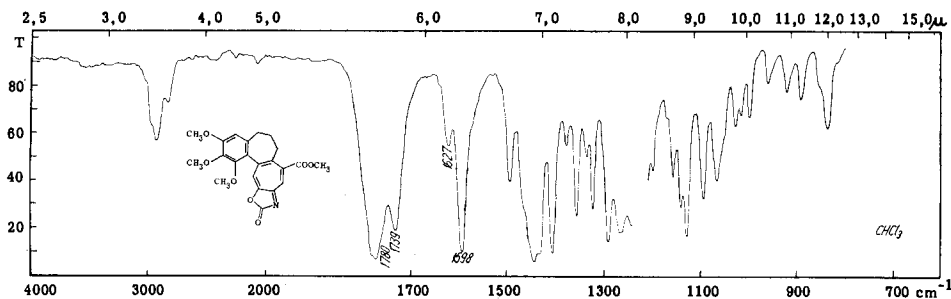


Fig. 25

Die gleiche Verbindung entstand ebenfalls praktisch quantitativ beim Erhitzen des N-Carbomethoxy-aminotropions (26) in Decalin unter Rückfluss während 1 Std.; Identifikation durch Smp. (219–220°, nach Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther), Mischprobe und IR.-Spektrum.

c) *Hydrolyse des N-Carbomethoxy-aminotropions (26) zum Aminotropion (28):* 60 mg der Verbindung (26) (Smp. 118°) wurden in 3 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 3 ml Salzsäure (1:1) 90 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Äther-Methylenechlorid (3:1) aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen: 58 mg Rohprodukt; nach Kristallisation aus Methylenechlorid-Äther 40 mg (76%) gelbe Kristalle vom Smp. 225–226°. Das nach Umkristallisation aus Methylenechlorid-Äther gewonnene, bei 226–227° schmelzende Produkt war nach Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum (vgl. Fig. 22) mit dem Carbomethoxy-aminotropion (28) identisch.

Decarbomethoxy-aminotropion (29): 165 mg des Carbomethoxy-aminotropions (28) wurden in 8 ml Pyridin in Gegenwart von 1,60 g entwässertem Lithiumjodid während 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde in Methylenechlorid-Äther aufgenommen, dreimal mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen, die alkalischen Auszüge mit Salzsäure (1:1) wieder schwach angesäuert und hierauf mit Methylchlorid viermal extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter Kochsalz-Lösung und Entfernung des Lösungsmittels verblieben 145 mg festen sauren Anteils, woraus durch Kristallisation aus Tetrahydrofuran-Äther 130 mg *Aminotropo-carbonsäure* (28a) (Zers. zwischen 222° und 242°, nach Umkristallisation einer Probe aus Tetrahydrofuran-Äther bei 242–246°; $\lambda_{max} = 415, 345 (s), 305 (s), 270, 225 (s) \mu\mu$) erhalten wurden. Der 18 mg wiegende Neutralteil der Reaktion wurde nicht weiter untersucht.

Zur Decarboxylierung erhitzte man 61 mg roher Aminotropo-carbonsäure in 10 ml Chinolin während 1 Std. unter Rückfluss, entfernte hierauf den Grossteil des Lösungsmittels im Vakuum bei 100°, gab den in Benzol-Äther (1:5) gelösten Rückstand auf eine kleine, mit Aktivkohle beschickte Säule, eluierte mit Benzol-Methylchlorid (1:1) und wusch das Eluat mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und anschliessend mit gesättigter Kochsalz-Lösung. Aus dem Rohprodukt wurden durch Kristallisation aus Äther 32 mg des Aminotropons (29) vom Smp. 158°–159°, und nach Behandlung mit Aktivkohle aus der Mutterlauge weitere 9 mg vom gleichen Smp. gewonnen. Zur Analyse gelangte eine nochmals aus Methylchlorid-Äther umkristallisierte Probe vom Smp. 159–160°.

$C_{19}H_{21}O_4N$ Ber. C 69,70 H 6,47 N 4,28% Gef. C 69,52 H 6,51 N 4,29%
 $\lambda_{max} = 415,348 (s), 335 (s), 312, 249, 240 (s) \mu\mu (4,05/4,06/4,10/4,26/4,39/4,32)$.

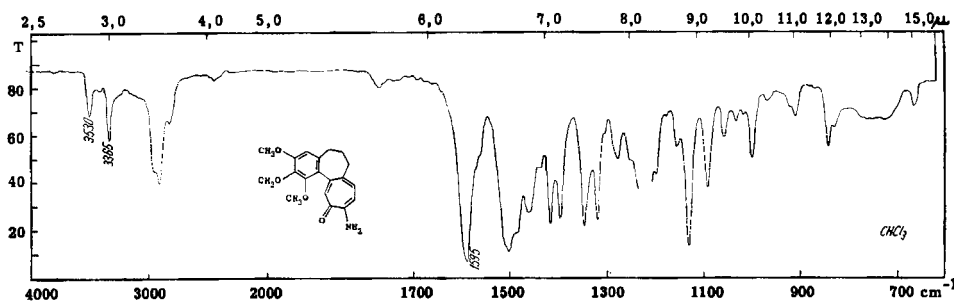


Fig. 26

Überführung des Carbomethoxy-aminotropons (28) in das Carbomethoxy-tropolon (30): 50 mg des Carbomethoxy-aminotropons (28) erhitzte man in einem Gemisch von 5 ml Dioxan und 12 ml 1N Natronlauge in Stickstoffatmosphäre 4 Std. unter Rückfluss. Die auf übliche Weise erfolgte Isolierung des in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung löslichen Anteils ergab 45 mg eines Öls, welches nicht zur Kristallisation zu bringen war. Es wurde mit Diazomethan in Methylchlorid-Äther methyliert, und anschliessend die Tropolon-methyläther-Gruppierung selektiv neben der Carbomethoxy-Gruppierung durch einstündiges Erhitzen in einem Gemisch von 7 ml Dioxan und 7 ml 2N Salzsäure unter Rückfluss hydrolysiert. Die Aufarbeitung des in 2N Natronlauge löslichen, in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung jedoch unlöslichen Anteils lieferte 32 mg eines Rohproduktes, das bei der Kristallisation aus Methylchlorid-Äther 16 mg (32%) des weiter unten näher beschriebenen Carbomethoxy-tropolons (30) vom Smp. 154–156° ergab (Identifizierung durch Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum, vgl. Fig. 27).

Direkte Tropolonisierung des Cycloheptatrien-dicarbonsäure-monomethylesters (19)→(30). – Von den zahlreichen, zum Teil unter stark variierten Reaktionsbedingungen durchgeführten Experimenten ist vorerst ein Versuch beschrieben, der für jene Ansätze, die zur Bereitung grosserer Mengen des Carbomethoxy-tropolons (30) dienen, typisch ist.

3,00 g (7,50 mMol) des Cycloheptatrien-dicarbonsäure-monomethylesters (19), in 200 ml abs. Äther gelöst, wurden nach Zugabe von 2,0 g (7,8 mMol) Osmiumtetroxyd und 4 ml Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das als braunfarbener Niederschlag ausgefallene Osmiat wurde abgenutscht, in 300 ml Methanol gelöst, 30 ml Wasser und 30 ml 1N Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, und das sich allmählich schwarz färbende Reaktionsgemisch unter ständigem Durchleiten eines mässigen Sauerstoffstroms und starkem Vibrieren 3,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde zwecks Entfernung von ausgeschiedenem,

schwarz gefärbtem Material durch eine mit Celite beschickte Glasfilternutsche filtriert, das Filtrat in 1,2 l Äther-Methylenchlorid (3:1) aufgenommen und die schwarz gefärbte Lösung in der folgenden Reihenfolge in Portionen zu je ca. 80 ml gewaschen: dreimal mit 2N Salzsäure (Entfernung eines grossen Teils des Osmium-haltigen Materials), einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung, viermal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zur Entfernung von Carboxyl-enthaltenden Reaktionsprodukten; das Carbomethoxy-tropolon (30) bleibt in der organischen Phase), einmal mit schwach angesäuertem Kochsalz-Lösung und schliesslich nochmals mit neutraler Kochsalz-Lösung. Die Trocknung der nunmehr bräunlich gefärbten Lösung erfolgte mit einem Gemisch von Natriumsulfat und etwas Aktivkohle. Nach Entfernung des Lösungsmittels verblieben 1,34 g eines braunen Öls, welches bei der Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 801 mg (27,7%) des Carbomethoxy-tropolons (30) in Form gelbbraun verfärbter Kristalle vom Smp. 150–152° lieferte.

Bei anderen Ansätzen variierten die so erzielten Ausbeuten zwischen 22 und 30%. In jenen Ansätzen, wo der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahierbare Reaktionsanteil (nicht kristallisierbar) isoliert worden war, zeigte es sich, dass darin nach dem UV.-Spektrum keine nennenswerten Mengen an tropolonoiden Komponenten enthalten waren.

Zur weiteren Reinigung des Carbomethoxy-tropolons wurden jeweils die auf obige Weise erhaltenen Produkte mehrerer Ansätze vereinigt und bei 140°/0,01 Torr sublimiert. Bei der Kristallisation solcher Sublimate aus Methylenchlorid-Äther fielen üblicherweise zwei Formen des Carbomethoxy-tropolons an. In einer speziell zur Abklärung dieser Frage angestellten Versuchsreihe liess man eine sublimierte Probe sehr langsam aus einer gesättigten Lösung in Methylenchlorid-Äther auskristallisieren; zuerst schieden sich schwach gelbliche, quadrische Kristalle und anschliessend feine Nadeln ab; diese beiden Formen konnten mechanisch leicht getrennt werden. a) Quadrische Kristalle: Smp. 166–167°; b) Nadeln: Smp. 155–156°, die Schmelzprobe verfestigte sich wieder und schmolz dann endgültig bei 166° (dieser Doppel-Smp. konnte nur bei sehr reinen Proben beachtet werden). – Bei Wiederholung solcher Kristallisationsversuche mit den beiden getrennten Kristallformen ergab sich das gleiche Bild. Mischproben der beiden reinen Formen schmolzen zwischen 155° und 167°; die UV.-Spektren der beiden Formen waren identisch.

Zur Analyse war eine Probe der höher schmelzenden Form (Smp. 166–167°) gelangt:

$C_{21}H_{22}O_7$ Ber. C 65,34 H 5,74 $4OCH_3$ 32,20% Gef. C 65,27 H 5,74 OCH_3 32,12%
 $pK_{MCS}^* = 7,72$; Äquivalentgewicht: gef. 387; ber. 386. $FeCl_3$ -Probe: grünschwarz.

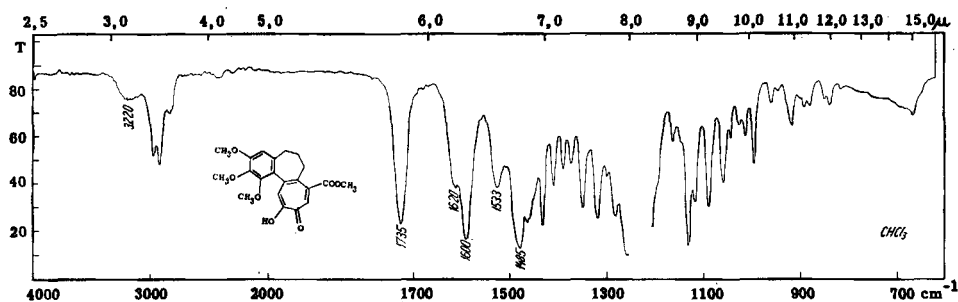


Fig. 27

UV.-Spektrum: a) in Äthanol+1 Vol.-Proz. 0,1N HCl: $\lambda_{max} = 385, 315, 248, 233$ (s) $m\mu$ (3,93/4,19/4,40/4,34); b) in Äthanol+1 Vol.-Proz. 0,1N NaOH: $\lambda_{max} = 420, 350, 336$ (s), 301, 251, 226 (s) $m\mu$ (4,03/4,08/4,01/4,11/4,13/4,11). UV.-Spektren, die in reinem Äthanol aufgenommen wurden, entsprachen im wesentlichen dem in angesäuertem Medium erhaltenen Spektrum (vgl. ad a), wiesen aber zusätzlich in variierender, wenn auch geringer Intensität die Banden des dem basischen Milieu entsprechenden Spektrums (vgl. ad b) auf.

Der nachfolgend beschriebene Ansatz ist das Resultat zahlreicher Reihenversuche, in welchen man Art und Menge des der Osmiatzersetzung zugefügten Oxydationsmittels (O_2 , MnO_2 , Ag_2CO_3 ,

KMnO_4 , KClO_3), sowie andere Reaktionsbedingungen (Zeit, Temperatur, Lösungsmittel) variierte^{81c)}.

Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 1,50 g (3,75 mMol) der Säure (19) in 100 ml abs. Äther gab man 1,0 g (3,94 mMol) Osmiumtetroxyd und 2,0 g abs. Pyridin und liess das Reaktionsgemisch während 10 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Das als feinkörniger, hellbrauner Niederschlag ausgefallene Osmiat wurde abgenutzt, mit viel abs. Äther gewaschen und an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (3,06 g).

812 mg (entsprechend 1,0 mMol (19)) dieses Addukts gab man in 30 ml Methanol, wobei eine dunkelbraune, kaum durchsichtige Lösung entstand. Hiezu fügte man eine Lösung von 228 mg (1,85 mMol) Kaliumchlorat in 5 ml Wasser und 6 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erhitze das Reaktionsgemisch während 2,5 Std. in einem auf $100^\circ \pm 2^\circ$ erhitzten Ölbad, wobei man durchgehend einen *starken* Stickstoffstrom durch die Lösung leitete. Durch eine Papierfilter-Nutsche wurde hierauf heiss von den als schwarzes Pulver ausgefallenen Osmiumoxyden abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer im Vakuum von der Hauptmenge des Methanols befreit, die verbliebene wässrige Phase mit ca. 1 l Äther-Methylenchlorid (5:1) durchgeschüttelt und das Gemisch durch Celite nochmals filtriert, wobei nach Abtrennung des Wassers eine klare, gelbbraune Lösung resultierte. Diese wurde nun vorerst viermal mit 2N Salzsäure, dann viermal mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und anschliessend einmal mit wenig 2N Salzsäure und dann mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen.

Die Aufarbeitung des Natriumhydrogencarbonat-Auszugs ergab 93 mg (24%) sauren Anteil, der nach dem UV.-Spektrum im wesentlichen tropolonfrei war.

Der 265 mg (68%) wiegende Neutralteil wies einen auf Grund der UV.-Extinktionswerte bei 248 und 315 μ ermittelten Tropolon Gehalt von ca. 78% auf, was einer Ausbeute von 54% (bezogen auf den eingesetzten Dicarbonsäure-monomethylester (19)) entspricht. Dieses Material wurde in Benzol mit ca. 300 mg Aktivkohle aufgeköcht, nach dem Abkühlen an einer mit ca. 0,5 g Aktivkohle beschickten Säule aufgezogen und mit Benzol eluiert. Die erste Fraktion enthielt 173 mg Material, woraus durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 146 mg (38% bezogen auf (19)) noch bräunlich gefärbte, bei 154–155° schmelzende Nadeln der Tropolon-Verbindung (30) erhalten wurden (Identifikation durch Mischprobe und UV.-Spektrum). Nach Sublimation bei 145°/0,001 Torr (Gewichtsverlust ca. 1%) lag das Material in Form leicht gelblicher Kristalle vom Smp. 165–166,5° vor (isomorphe Form). Die zwei nachfolgenden, mit Benzol, bzw. Benzol-Methylenchlorid eluierten Fraktionen (28, bzw. 27 mg) konnten nicht mehr direkt kristallisiert werden, zeigten jedoch im UV.-Spektrum Extinktionswerte, die einem Gehalt an (30) von 55, bzw. 53% entsprachen.

Decarboxy-tropolon (31). – a) *Tropolon-carbonsäure (30a)*: 2,00 g des Carbomethoxy-tropolons (30) wurden in 200 ml 1N Natronlauge 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Das nach dem Abkühlen mit Salzsäure (1:1) leicht angesäuerte Reaktionsgemisch extrahierte man mit Essigester, wusch die organische Phase zuerst mit Wasser und extrahierte hierauf den verseiften Anteil des Reaktionsproduktes durch dreimaliges Ausschütteln mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung; der Neutralteil wurde nicht näher untersucht. Die vereinigten Extrakt-Lösungen säuerte man mit HCl (1:1) schwach an, nahm wieder in Essigester auf, wusch die organische Phase dreimal mit gesättigter Kochsalz-Lösung und entfernte das Lösungsmittel nach Trocknung mit Natriumsulfat durch Absaugen im Vakuum: 1,853 g Rohprodukt, das aus Essigester in drei Fraktionen insgesamt 1,697 g (88%) mikrokristalliner Carbonsäure (30a) (Smp. > 204 < 208°) lieferte. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigester umkristallisiert und während 24 Std. bei 75°/0,01 Torr getrocknet; Smp. 206–207°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$ Ber. C 64,51 H 5,41% Gef. C 64,34 H 5,36%

$\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 4,27/9,52$; Äquivalentgewicht: gef. 194; ber. 186. $\lambda_{\text{max}} = 384, 367, 345(\text{s}), 300(\text{s}), 263, 233 \text{ m}\mu$ (3,97/3,97/3,95/4,20/4,40/4,34).

In mehreren, dem oben beschriebenen Ansatz vorangegangenen Ansätzen war die Carbonsäure (30a) nicht in kristallisierter Form isoliert worden. In diesen Fällen hatte man die nachfolgende Decarboxylierung (vgl. unten) direkt mit dem Rohprodukt der Hydrolyse durchgeführt.

^{81c)} Bearbeitet von B. FÜRER, Diplomarbeit ETH, 1960.

b) *Decarboxylierung*: Die Pyrolyse der Carbonsäure (30a) wurde jeweils in Ansätzen von ca. 500 mg durchgeführt. Hiezu vermischte man die Säure mit der gleichen Gewichtsmenge von fein pulverisiertem Quarzglas, gab dieses Gemisch in ein Kragenkölbchen und führte dieses in ein auf 260° vorerhitztes Metallbad ein, wobei das Innere des Kölbchens mit einem schwachen Stickstoffstrom ständig gespült wurde. Innert 5 Min. wurde die Badtemperatur auf 270° gesteigert und dann während 4 Min. daselbst belassen; nach dieser Zeitspanne war die CO₂-Entwicklung praktisch zum Stillstand gekommen und das Metallbad wurde entfernt. Hierauf schloss man das Kölbchen an die Hochvakuumpumpe an und destillierte das Reaktionsprodukt bei 0,1 Torr und einer Badtemperatur von 220–260° in den Kragen. Nach Herausspülen mit Methylenchlorid und Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierte das Decarboxy-tropolon (31) jeweils spontan beim Bespritzen mit Äther.

Die vereinigten Rohprodukte dreier Ansätze aus insgesamt 1,610 g kristallisierter Carbonsäure lieferten bei der Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 703 mg (49,6%) Decarboxy-tropolon (31) vom Smp. 151–152° und aus der Mutterlauge weitere 201 mg (14,2%) vom Smp. 148–149°.

In einem anderen Ansatz war eine aus Äther umkristallisierte und anschliessend sublimierte Probe vom Smp. 150–151° zur Analyse gelangt.

C₁₉H₂₀O₅ Ber. C 69,50 H 6,14% Gef. C 69,72 H 5,97%

pK_{MCS}^{*} = 9,02; Äquivalentgewicht: gef. 337; ber. 328. FeCl₃-Probe: grün.

UV.-Spektrum: a) in Äthanol + 1 Vol.-Proz. 0,1N HCl: λ_{max} = 385, 372, 352 (s), 308, 251 (s), 242 mμ (4,01/4,03/3,98/4,25/4,36/4,48); b) in Äthanol + 1 Vol.-Proz. 0,1N NaOH: λ_{max} = 415, 348, 335 (s), 289, 246, 225 (s) mμ (4,11/4,15/4,08/4,32/4,33/4,24).

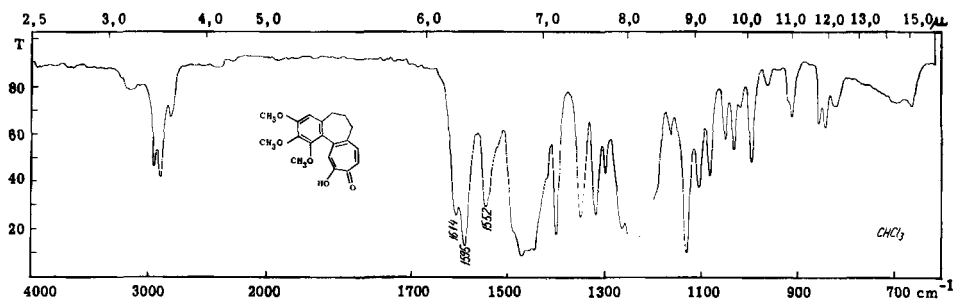


Fig. 28

In orientierenden Pyrolyseversuchen war festgestellt worden, dass ohne Zusatz von Quarzglaspulver die CO₂-Entwicklung merklich langsamer erfolgt; die Ausbeuten an (31) bei solchen Ansätzen lagen im allgemeinen unterhalb 15%⁸²⁾. Gewöhnliches Glaspulver katalysiert die Decarboxylierung eher besser als Quarzpulver; hingegen war in solchen Fällen der Anteil des unter obigen Reaktionsbedingungen verharzenden Materials bedeutend höher als bei der Verwendung von Quarzpulver.

Ammonolyse des Tosylatgemisches (31a/b); totalsynthetisches Desacetylaminoisocolchicinamid (32). – 0,750 g (2,28 mMol) des Tropolons (31) wurden zusammen mit 0,670 g (3,52 mMol) sublimiertem p-Toluolsulfonsäurechlorid in 2,6 ml Pyridin unter Schütteln gelöst und das Reaktionsgemisch während 14 Std. bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Die bräunlich gefärbte Lösung, aus welcher sich inzwischen kristallisiertes Pyridinhydrochlorid abgeschieden hatte, nahm man in Methylenchlorid-Äther auf und wusch sie der Reihe nach fünfmal mit 2N Salzsäure, zweimal mit 2N Natronlauge und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung. Das nach Entfernung des mit Natriumsulfat getrockneten Lösungsmittels verbliebene, noch nach Tosylchlorid riechende Öl wurde in benzolischer Lösung auf eine Säule von 55 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) gegeben und das Tosylchlorid mit ca. 200 ml Benzol

⁸²⁾ Vgl. die geringe Ausbeute bei der Decarboxylierung von Tropolon-4-carbonsäure (R. D. HAWORTH & J. D. HOBSON, J. chem. Soc. 1951, 561).

ausgewaschen. Hierauf eluierte man mit Essigester das Tosylatgemisch: 1,11 g gelbes Öl, das direkt für die Umsetzung mit Ammoniak verwendet wurde.

Zu diesem Zwecke erhitzte man das Tosylatgemisch in einer Lösung von ca. 10 ml flüssigem Ammoniak in 40 ml 96-proz. Äthanol im geschlossenen Glasrohr 15 Std. auf 90–95°. Vor Öffnung des Glasrohres wurde auf –70° gekühlt; den nach Entfernung des Lösungsmittels verbliebenen Rückstand nahm man in Methylchlorid-Äther auf, wusch die Lösung zuerst mit Wasser und extrahierte dann dreimal mit 30-proz. Schwefelsäure. Die Aufarbeitung des Neutralteils ergab 0,355 g eines gelben Öls, welches in diesem Ansatz nicht weiter untersucht wurde (vgl. jedoch unten).

Die schwefelsaure Lösung wurde unter Eiskühlung mit Natronlauge vorsichtig alkalisch gemacht und hierauf mit Essigester gründlich ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung der organischen Lösungen erhielt man 0,473 g eines braunefärbten Rohproduktes, das auf Zusatz von Methylchlorid-Äther spontan teilweise kristallisierte. Vorerst wurde jedoch in benzolischer Lösung mit Aktivkohle behandelt: 0,432 g rötlich gefärbtes Öl, das bei der Kristallisation aus Methylchlorid-Äther 142 mg gelbe Kristalle vom Smp. 221–223° lieferte. Nach Sublimation bei 190°/0,005 Torr: 136 mg (18,2% bezogen auf die Tropolon-Verbindung (31)) gelbliche Kristalle vom Smp. 227–228° (keine Erhöhung des Smp. bei nochmaliger Kristallisation aus Methylchlorid-Äther). – Zur Analyse war eine zweimal umkristallisierte und anschliessend sublimierte Probe eines anderen, jedoch gleich durchgeführten und analog verlaufenen Ansatzes gelangt (Smp. 227°).

$C_{19}H_{21}O_4N$ Ber. C 69,70 H 6,47 N 4,28% Gef. C 69,70 H 6,67 N 4,38%

$\lambda_{max} = 403$ (s), 374, 354, 278 (s), 248 $m\mu$ (4,12/4,32/4,37/4,04/4,64).

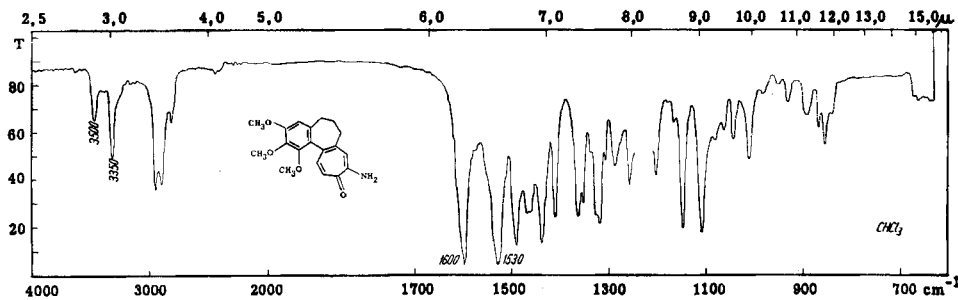


Fig. 29

Betreffs Identifikation dieses totalsynthetischen Aminotropons mit Desacetylamino-isocolchicinamid vgl. unten.

(*Isomeres*) *Aminotropon* (34): Die Mutterlauge des oben erwähnten basischen Reaktionsanteils (250 mg) wurde an einer Säule von 40 g Silicagel (15% Wasser enthaltend) chromatographiert. Nach nicht näher untersuchten, öligen Vorlauffractionen eluierte Methylchlorid-Essigester (1:1) zuerst eine teilweise kristallisierende Fraktion A (108 mg) und anschliessend eine Reihe von schwerer kristallisierbaren Fraktionen, die auf Grund ihrer UV.-Spektren (λ_{max} 403–408, 375–380, 352–355, 245 $m\mu$) und ihres Verhaltens bei Trennversuchen als *Aminotropon-Gemische* (wahrscheinlich u. a. (35) und (29)) zu betrachten waren.

Zweimalige Umkristallisation der Fraktion A aus Methanol-Äther lieferte 28 mg (3,8%) eines isomeren Aminotropons in Form gelber Kristalle vom Smp. 189–191°; zur Analyse wurde nochmals aus Äther umkristallisiert (Smp. 192–193°) und dann bei 170°/0,01 Torr sublimiert (Smp. 192°).

$C_{19}H_{21}O_4N$ Ber. C 69,70 H 6,47% Gef. C 69,59 H 6,27%

$\lambda_{max} = 407, 348, 278$ (s), 248 $m\mu$ (4,16/3,93/4,14/4,36).

Zur Hydrolyse in das entsprechende *freie Tropolon* wurden 11 mg dieser Verbindung in 3,5 ml Äthanol und 2 ml 2N wässriger Kalilauge unter Stickstoff in einem geschlossenen Glasrohr während 20 Std. auf 130° erhitzt. Hierauf säuerte man mit Schwefelsäure (1:1) in Gegenwart von Eis schwach an, nahm in Essigester auf, wusch vorerst zweimal mit gesättigter Natriumhydrogen-

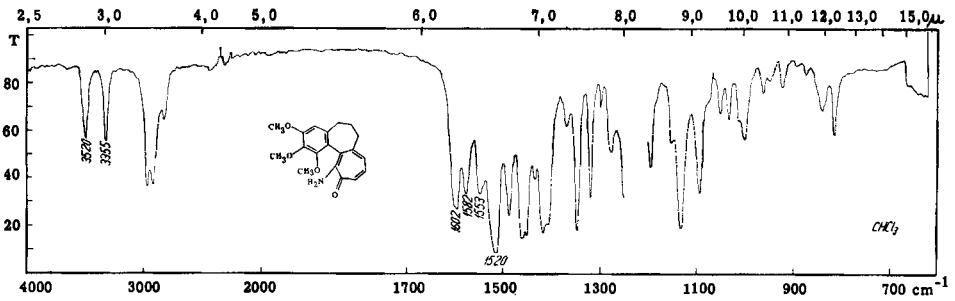


Fig. 30

carbonat-Lösung und dann zweimal mit Wasser. Die direkte Kristallisation des Rohprodukts aus Äther lieferte 4 mg gelbliche Kristalle vom Smp. 149–152°; nach Sublimation bei 150°/0,001 Torr: Smp. 157–159°. Ferrichloridprobe: tief grün. $pK_{MCS}^* = 10,0$; Äquivalentgewicht: ber. ($C_{19}H_{20}O_5$) 328; gef. 353 (zur Messung gelangte Substanzmenge: 1,101 mg!).

UV.-Spektrum: a) in Äthanol: $\lambda_{max} = 243, 297, 352(s) - 366 - 383(s), 410 m\mu (4,43/3,99/3,95 - 3,98 - 3,93/3,41)$; b) in Äthanol+1 Vol.-Proz. 0,1N HCl: 246(s), 303, 348–367–384(s) $m\mu (4,26/4,06/3,80 - 3,80 - 3,72)$; c) in Äthanol+1 Vol.-Proz. 0,1N NaOH: 222(s; steil abfallend), 249, 350, 412 $m\mu (4,40/4,36/4,02/4,26)$.

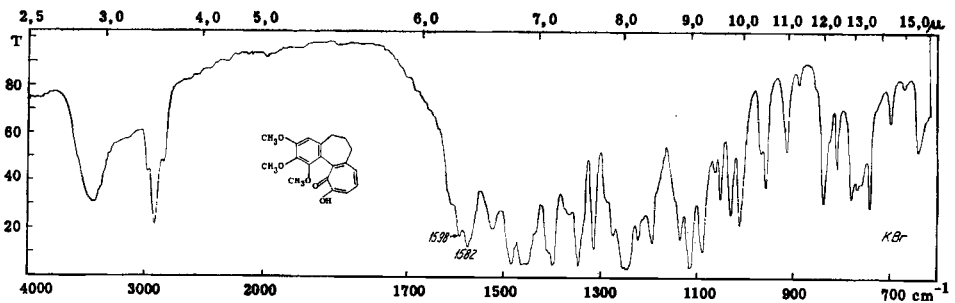


Fig. 31

Infolge Substanzmangels wurde das IR.-Spektrum dieser Verbindung nicht in Chloroform, sondern nur in KBr aufgenommen. Das oben wiedergegebene Spektrum ist von den zum Vergleich ebenfalls in KBr aufgenommenen IR.-Spektren der isomeren Tropolone (31) und (4) eindeutig verschieden. Ebenso eindeutig verschieden sind die UV.-Spektren. Auf eine Verbrennungsanalyse musste infolge Substanzmangels verzichtet werden.

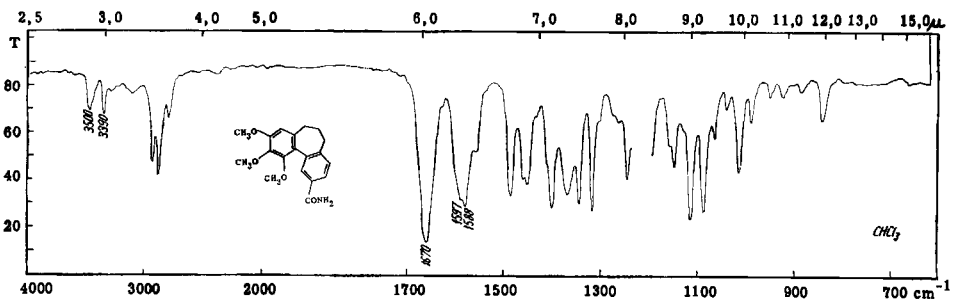


Fig. 32

Carbonsäureamid (33): In einem der Ammonolyse-Ansätze waren 700 mg des Decarboxytropolons (31) tosyliert und direkt anschliessend ammonolytisch worden, wobei 453 mg Neutralteil, 242 mg basischer Anteil und daraus 100 mg (14,5%) des Aminotropions (32) erhalten worden waren. In diesem Ansatz war aus dem Neutralteil das Säureamid (33) isoliert und analysiert worden: den Neutralteil gab man in benzolischer Lösung auf eine kleine Säule Aktivkohle und eluierte mit dem gleichen Lösungsmittel 392 mg eines Öls, welches nach Impfen mit Kristallen (die in einem Vorversuch durch chromatographische Auftrennung des Neutralteils an Aluminiumoxyd (Akt. II) erhalten worden waren) aus Äther-Methylenchlorid 184 mg (26,7%) des Säureamids vom Smp. 189–192° lieferte. Zur Analyse gelangte eine durch Sublimation bei 180°/0,05 Torr gewonnene Probe vom Smp. 194–195°.

$C_{19}H_{21}O_4N$ Ber. C 69,70 H 6,47 N 4,28% Gef. C 69,78 H 6,57 N 4,34%

$\lambda_{max} = 296$ (s), 260 (s), 220 $m\mu$ (3,41/4,11/4,55).

Totalsynthetisches Desacetylaminocolchicein (4). – 70 mg totalsynthetisch gewonnenes Aminotropion (32) (Smp. 227°) erhitzte man in 10 ml Äthanol und 10 ml 2N wässriger Kalilauge in einem vorher mit Stickstoff ausgespülten, geschlossenen Glasrohr während 22 Std. auf 130°⁸³). Hierauf wurde unter Eiskühlung mit Schwefelsäure (1:1) schwach angesäuert, mit Essigester ausgezogen und die Extraktlösung einmal mit 2N Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (74 mg) ergab bei der Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther 57 mg (81,5%) gelbliche Kristalle vom Smp. 166–167°. Nach Sublimation bei 150°/0,01 Torr (Rückstand: 2 mg) und nochmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Äther: 48 mg praktisch farblose Kristalle vom Smp. 168–169°.

$C_{19}H_{20}O_5$ Ber. C 69,50 H 6,14% Gef. C 69,33 H 6,17%

$\lambda_{max} = 354, 244, 231$ (s) $m\mu$ (4,25/4,54/4,46). $FeCl_3$ -Probe: grün.

Die Verbindung war nach Smp., Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum (aufgenommen sowohl in Chloroform (vgl. Fig. 33/34) wie auch in KBr (45 Banden)) mit authentischem Desacetylaminocolchicein (4) identisch.

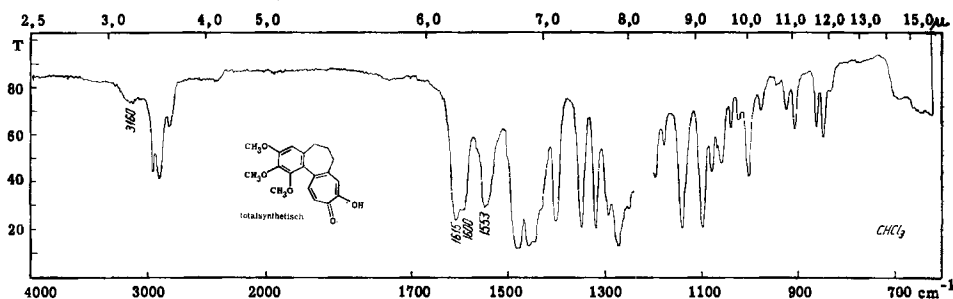


Fig. 33

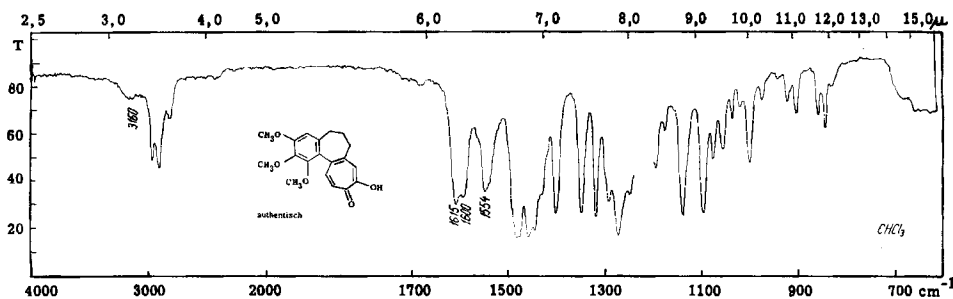


Fig. 34

⁸³) Die in der Literatur (HOROWITZ & ULLYOT⁶⁷)) angegebenen Reaktionsbedingungen der Hydrolyse von Colchicinamiden (1N NaOH, ca. 100°, 1–2 Std.) erwiesen sich hier als unbefriedigend.

**Umwandlung von natürlichem (-)-Colchicin in Desacetylamino-colchicein (4),
Desacetylamino-isocolchicin (43) und Desacetylamino-isocolchicinamid (32).**

a) HOFMANN'scher Abbau von (-)-Desacetyl-colchicein zum Δ^6 -Dehydro-desacetylamino-colchicein (37)⁸⁴: 8,0 g (-)-Desacetyl-colchicein, (-)- (49)⁸⁵, wurden, in 700 ml 2 N Natronlauge gelöst, 400 ml Methyljodid zugegeben und das zweiphasige Reaktionsgemisch bei 50° über Nacht energisch vibriert. Hierauf trennte man das verbliebene Methyljodid ab und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid; diese Extrakte wurden verworfen. Die wässrige Lösung säuerte man mit Schwefelsäure (1:1) unter Eiskühlung schwach an und extrahierte das quaternäre Jodmethylat durch fünfmaliges Ausschütteln mit je 150 ml Chloroform. Nach Trocknung der vereinigten Chloroformlösungen mit Natriumsulfat und Entfernung des Chloroforms im Vakuum verblieb als Rückstand ein gelbes Öl, das nach Zugabe von Methylenchlorid-Äther durchkristallisierte: 7,7 g (64%) rohes Jodmethylat (36) als gelbbraune Kristalle, die zwischen 228° und 231° unter Zersetzung schmolzen.

Zum HOFMANN'schen Abbau löste man 2,64 g solchen rohen Jodmethylats in 12,5 ml 2 N NaOH und 25 ml Äthylenglykol, fügte dann eine Lösung von 100 g Kaliumhydroxyd in 50 ml Wasser und 25 ml Äthylenglykol zu und erhitze das Gemisch in einem Glaskolben unter starkem Vibrieren im Stickstoffstrom 13 Min. auf 185°, wobei eine intensive Entwicklung von Trimethylamin stattfand und ein Teil des Reaktionsproduktes als feste, gelb gefärbte Masse ausfiel. Nach dem Erkalten wurde mit Schwefelsäure (1:1) unter Eiskühlung angesäuert, in 400 ml Äther-Methylenchlorid (3:1) aufgenommen, die organische Lösung vorerst dreimal mit Wasser, dann dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schliesslich noch zweimal mit Wasser gewaschen. Das als braunes Öl angefallene Rohprodukt (1,6 g) wurde destilliert (Sdp. 0,1 Torr ca. 230–240°) und das Destillat aus Methylenchlorid-Methanol kristallisiert: 1,16 g (69%) bräunlich verfärbte Kristalle vom Smp. 143–144°. – Zur Analyse war aus einem früheren Ansatz eine durch Umkristallisation und anschliessende Sublimation gereinigte Probe vom Smp. 145–146° gelangt.

$C_{19}H_{18}O_5$	Ber. C 69,92	H 5,56	3 OCH ₃ 28,53	1 H-akt. 0,31%
	Gef. „ 69,95	„ 5,61	„ 28,32	„ 0,31%

$\lambda_{max} = 356, 285 (s), 245 m\mu (4,23/4,05/4,53).$

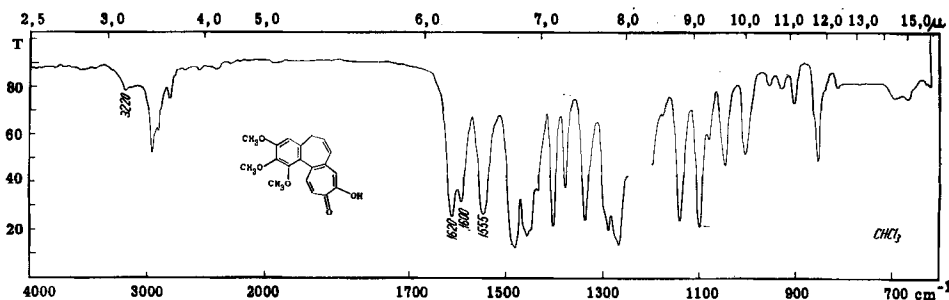


Fig. 35

b) Authentisches Desacetylamino-colchicein (4): 15,0 g des Δ^6 -Dehydro-desacetylamino-colchiceins (37) (einmal umkristallisiert) wurden in 375 ml Essigester in Gegenwart von 3,0 g 10-proz.

⁸⁴) Die hier gegebene Beschreibung des HOFMANN'schen Abbaus (50) → (37) ist im wesentlichen die in Details abgeänderte Vorschrift, welche uns Prof. R. B. WOODWARD am 19. Juni 1959 mitgeteilt hat.

⁸⁵) Hergestellt durch Hydrolyse von natürlichem (-)-Colchicin (CIBA AG) mit 25-proz. Schwefelsäure nach der Vorschrift von R. H. RAFFAUF, A. L. FARREN & G. E. ULLYOT, J. Amer. chem. Soc. 75, 5292 (1953).

⁸⁶) Eine in einem Voransatz gewonnene Probe (Smp. 166°) war auch auf Methoxygruppen und aktiven Wasserstoff analysiert worden: Gef. C 69,38% H 6,17% OCH₃ 28,45% (ber. 28,41) H-akt. 0,33% (ber. 0,31).

Palladiumkohle bei Zimmertemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach 100 Min., d. h. nach Aufnahme von 1,25 l Wasserstoff, flachte die Hydrierkurve deutlich ab (theoretische Aufnahme für 1 Mol. H₂: ca. 1,12 l) und die Reaktion wurde unterbrochen. Man filtrierte vom Katalysator ab, wusch diesen mehrmals mit Methylchlorid-Methanol, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisierte den Rückstand aus Methylchlorid-Methanol: 12,9 g (85,5%) sepia-braun verfärbte Kristalle vom Smp. 165–167°; nach Destillation aus einem Kurzhalskolben (Sdp. 0,1 Torr ca. 240–250°) und nachfolgender Kristallisation aus Methylchlorid-Methanol des nunmehr nur noch leicht gelblichen Destillats: 12,0 g leicht gelbliche Kristalle vom Smp. 166–167°. – Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylchlorid-Äther nochmals umkristallisiert und anschliessend bei 0,01 Torr/150° sublimiert: Smp. 168–169°.

C₁₉H₂₀O₅ Ber. C 69,50 H 6,14% Gef.⁸⁶⁾ C 69,41 H 6,15%

$\mu_{\text{K}^*_{\text{MCS}}} = 8,55$ (8,68); Äquivalentgewicht: gef. 328; ber. 328. $\lambda_{\text{max}} = 354, 244, 231$ (s) $\mu\mu$ (4,25/4,56/4,51). IR.-Spektrum vgl. Fig. 34.

c) *Desacetylamino-isocolchicin* (43) und *Desacetylamino-colchicin* (44): 2,00 g (6,1 mMol) partialsynthetisch gewonnenes Desacetylamino-colchicin (4) wurden bei 0° unter Rühren in ein Gemisch von 55 ml einer 0,6N ätherischen Diazomethanlösung (33 mMol) und 25 ml Methanol gegeben. Nach 15 Min. waren die Kristalle vollständig gelöst; nach weiteren 45 Min. (bei 0°) saugte man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das verbliebene gelb gefärbte Öl (2,2 g) gab man in petroläther-benzolischer Lösung auf eine mit 900 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II) beschickte Säule (40/660 mm) und eluierte insgesamt 25 Fraktionen:

Fraktion	Lösungsmittel	Elutionsvolumen	Eluat
1–5	Benzol Benzol-Methylchlorid (10:1 / 4:1 / 1:1 / 1:4)	je 500 ml	184 mg (Öl)
6–10	Methylchlorid	je 500 ml	62 mg (Öl)
11–16	Methylchlorid	je 250 ml	964 mg; krist., Smp. >171° <183°
17–18	Methylchlorid	je 120 ml	130 mg; krist., Smp. 163–171°/136–142°
19–24	Methylchlorid Methylchlorid-Essigester (2:1) Essigester	750 ml 250 ml 750 ml	860 mg Smp >146° <148°

Das Material der Fraktionen 11–16, zusammen aus Methylchlorid-Äther kristallisiert, ergab 760 mg leicht gelbliche Plättchen vom Smp. 182–184° (36,5% Methyläther A: Desacetylamino-colchicin (44)). Die Kristallisation des vereinigten Materials der Fraktionen 19–24 aus Methylchlorid-Äther ergab 710 mg leicht gelbliche Kristalle vom Smp. 147–148° (34,0% Methyläther B: Desacetylamino-isocolchicin (43)).

Die vorstehende Beschreibung betrifft einen bezüglich der chromatographischen Auftrennung optimal verlaufenen Ansatz; bei der Chromatographie grösserer Mengen des Methyläther-Gemisches war die Ausbeute an isoliertem Methyläther B jeweils geringer. Die Verwendung einer 400–500-fachen Menge Aluminiumoxyd erwies sich für die Erzielung von Ausbeuten der erwähnten Grössenordnung als notwendig; so z. B. betrug die Ausbeuten an reinen Methyläthern A und B aus den entsprechenden Chromatogrammfraktionen eines im übrigen gleich durchgeführten, jedoch nur an der 200-fachen Menge Alox chromatographierten 2 g-Ansatzes nur 27, bzw. 16%; die Mischfraktionen waren entsprechend materialreicher. Was die Ausführung der Methylierung mit Diazomethan anbetrifft, so wurde diese in mehreren Ansätzen mit praktisch gleichem Erfolg in Methylchlorid-Äther (1:1)-Lösung (0°; 30 Min.) durchgeführt.

Bei dem gerade eben erwähnten Ansatz (200-fache Menge Alox) waren zwei durch Sublimation gereinigte Proben der Methyläther A und B zur Analyse gelangt.

Methyläther A (Desacetylamino-colchicin (44); Smp. 184–185°):

C₂₀H₂₂O₅ Ber. C 70,10 H 6,48% Gef. C 70,19 H 6,55%

$\lambda_{\text{max}} = 352, 245, 227$ (s) $\mu\mu$ (4,21/4,49/4,42).

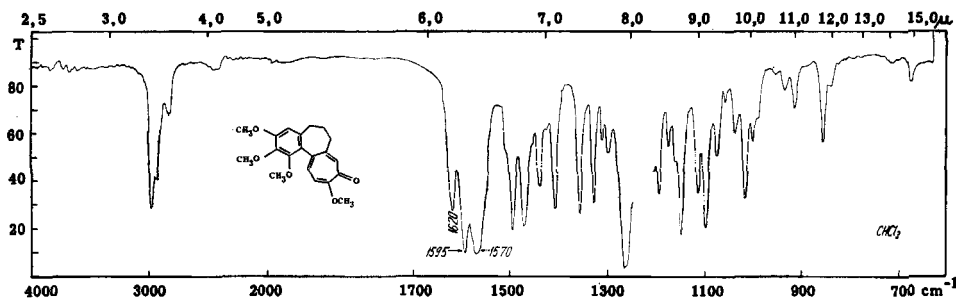


Fig. 36

Methyläther B (Desacetylamino-isocolchicin (43); Smp. 147–148°):

Gef. C 70,17 H 6,50%

$\lambda_{max} = 350, 245, 229$ (s) $m\mu$ (4,35/4,59/4,49).

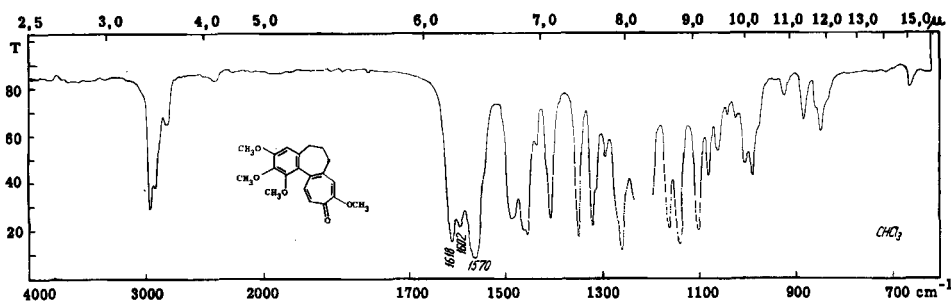


Fig. 37

NMR.-Spektrum: $\tau = 2,67/d/J = 12$ c/s (1), 2,97/d/J = 12 c/s (1), 3,26/s (1), 3,50/s (1), 6,05/s (3), 6,10/s (6), 6,36/s (3), ca. 7,6/b – ca. 7,8/b (6) (in $CDCl_3$).

d) Desacetylamino-isocolchicinamid (32): In eine auf -80° gekühlte Lösung von 160 mg Methyläther B (43) (Smp. 147°) in 6 ml 96-proz. Alkohol wurde solange Ammoniakgas eingeleitet, bis das Volumen um ca. 1,5 ml zugenommen hatte. Das verschlossene Rohr wurde hierauf in einem Wasserbad 15 Std. auf 90° erhitzt. Das durch Absaugen des Lösungsmittels erhaltene gelbe Öl (152 mg) kristallisierte spontan bei Zugabe von Methylchlorid-Äther: 147 mg (96%) gelbe Nadeln vom Smp. $226-227^\circ$. Davon wurden 32 mg nochmals aus Methylchlorid-Äther umkristallisiert und anschliessend sublimiert ($200^\circ/0,001$ Torr): 22 mg vom Smp. $227-228^\circ$. Diese Probe gelangte zur Analyse und zum Vergleich mit dem totalsynthetischen Produkt.

$C_{19}H_{21}O_4N$ Ber. C 69,70 H 6,47 N 4,28% Gef. C 69,39 H 6,58 N 4,26%

$\lambda_{max} = 405$ (s), 374, 354, 278 (s), 248 $m\mu$ (4,08/4,30/4,35/4,01/4,62).

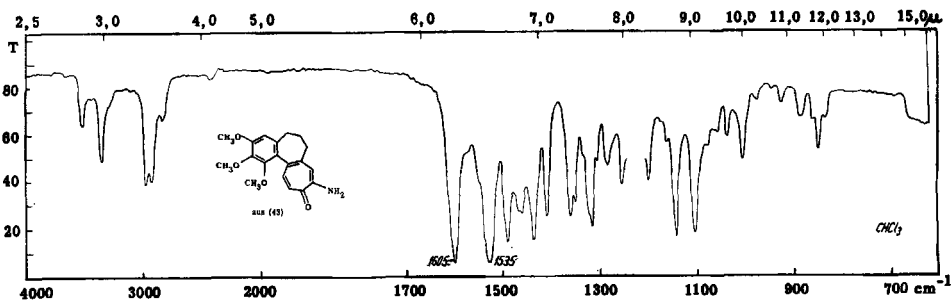


Fig. 38

Die Verbindung erwies sich nach Smp., Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum mit dem total-synthetisch gewonnenen Aminotropion (32) als identisch.

Bromierung von Desacetylamino-isocolchicin (43) mit Bromsuccinimid. – 800 mg (2,34 mMol) partialsynthetisch gewonnenes Desacetylamino-isocolchicin (43) wurden in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff warm gelöst und zusammen mit 425 mg Bromsuccinimid (2,38 mMol) und 15 mg (0,06 mMol) Benzoylperoxyd während 20 Minuten⁸⁷⁾ durch Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgeschiedenen Succinimid abfiltriert, das Lösungsmittel abgesaugt und der Rückstand (1,2 g gelb gefärbtes Öl) an 70 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II) chromatographiert (Säule 2,1/19 cm; aufgezogen in Benzol; 34 Fraktionen zu je 50 ml eluiert).

Fraktion	Lösungsmittel	Eluat
1–4	Benzol-Methylenchlorid (4:1)	5 mg (kein Material cluiert mit Benzol und Benzol-Methylenchlorid (8:1))
5–9	Benzol-Methylenchlorid (4:1)	156 mg; krist., Smp. > 216° < 221°
10	Benzol-Methylenchlorid (4:1)	27 mg; krist., Smp. 205–208°
11–21	Benzol-Methylenchlorid (4:1) und (1:1)	175 mg; krist., Smp. > 170° < 175°
22	Benzol-Methylenchlorid (1:1)	13 mg; krist., Smp. 167–168°
23–31	Benzol-Methylenchlorid (1:1) und Methylenchlorid	142 mg; krist., Smp. > 131° < 146°
32–33	Methylenchlorid-Essigester (1:1) und Essigester	36 mg, ölig
34	Essigester-Methanol (1:1)	216 mg, ölig

Das vereinigte Material der Fraktionen 5–10 lieferte bei der Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther 160 mg (16,3%) gelb gefärbte Kristalle, Smp. 214–216°, BEILSTEIN-Test positiv, AgNO₃-Probe negativ (kernsubstituiertes Bromid (46)). Die Umkristallisation der vereinigten Fraktionen 11–22 (188 mg) aus Methylenchlorid-Äther ergab 147 mg (15,0%) leicht gelbliche Kristalle, Smp. 171–172° (Zers.), BEILSTEIN-Test positiv, sofortige Fällung von AgBr mit AgNO₃ in methanolischer Lösung (allylisches Bromid (45)). Die Kristallisation der vereinigten Fraktionen 23–31 lieferte 108 mg (13,5%) bei 146–148° schmelzende Kristalle (BEILSTEIN- und AgNO₃-Probe negativ), die bei der Mischprobe den Smp. des Ausgangsmaterials nicht erniedrigten⁸⁸⁾. – Versuche zur direkten Kristallisation des in Fraktion 34 eluierten Materials (BEILSTEIN- und AgNO₃-Probe negativ) blieben erfolglos. Nach dem UV.-Spektrum ($\lambda_{max} = 350, 246 m\mu$) dürfte das Gemisch noch zu ca. 50% aus troponoiden Komponenten bestanden haben; im IR.-Spektrum traten neben schwachen Banden in der OH- und NH-Region jene der Succinimid-Gruppierung (1725^s, 1758^m,

⁸⁷⁾ Die Testierung anderer, jedoch analog durchgeführter Ansätze mit Kaliumjodid-Stärke-Papier hatte ergeben, dass das aktive Brom jeweils nach einer Reaktionsdauer von 15–18 Min. aufgebraucht war.

⁸⁸⁾ In einem analog verlaufenen Voransatz war das IR.-Spektrum einer bei 144° schmelzenden Probe des in diesem Teil des Chromatogramms eluierten Materials mit dem IR.-Spektrum des Ausgangsmaterials (vgl. Fig. 37) verglichen und als weitgehend identisch befunden worden. Als einziger wesentlicher Unterschied war eine zusätzliche schwache Bande bei 1380 cm⁻¹ festzustellen, die weder im IR.-Spektrum der beiden Methyläther (43) und (44), noch in jenem des freien Tropolons (4), wohl aber in mittlerer Intensität im IR.-Spektrum des Δ^6 -Dehydrodesacetylamino-colchiceins (37) (vgl. Fig. 35) auftritt. Es ist deshalb wohl möglich, dass im Material der oben erwähnten Fraktionen 23–31 neben Ausgangsprodukt dehydriertes Material enthalten war.

1785^w cm⁻¹) auf. Sowohl im oben beschriebenen wie auch in anderen Ansätzen wurde dieses Material nicht weiter untersucht.

In einem anderen analog durchgeführten Ansatz (490 mg Desacetylamin-isocolchicin, 256 mg Bromsuccinimid, 12 mg Benzoylperoxyd, 18 Min. Rückfluss in 17 ml Tetrachlorkohlenstoff) erwies sich das Verhältnis der Ausbeuten an den beiden Bromierungsprodukten noch etwas günstiger: 126 mg (21%) allylisches Bromid (Smp. > 171° < 174°, Zers.) und 78 mg (13%) kernbromiertes Produkt (Smp. > 211° < 221°), neben 26% unreinem Ausgangsmaterial; es war jedoch in keinem der zahlreichen Versuche gelungen, die Bildung von kernbromiertem Produkt zu unterdrücken oder die Ausbeute an allylischem Bromid wesentlich zu steigern. Wenn als Lösungsmittel der Bromierung Benzol statt Tetrachlorkohlenstoff verwendet wurde (Reaktionsdauer 12 Min.), so fiel das allylische Bromid nur in sehr geringer Menge an, während zu ca. 50% kernbromiertes Material (Smp. > 216° < 226°) erhalten wurde.

In einem der Voransätze war eine aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe des allylischen Bromids zur Analyse gelangt:

7-Brom-desacetylamin-isocolchicin (45) («allylisches Bromid», Smp. 174–175°):

C₂₀H₂₁O₅Br Ber. C 57,02 H 5,02 Br 18,97% Gef. C 56,53 H 4,87 Br 18,88; 18,82%
λ_{max} = 344, 247, 224 mμ (4,25/4,46/4,37).

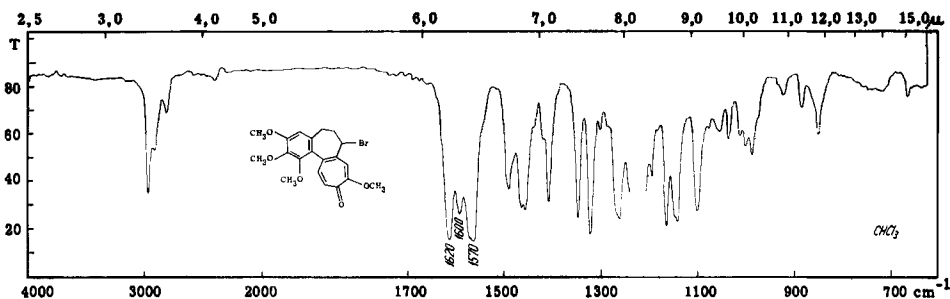


Fig. 39

11-Brom-desacetylamin-isocolchicin (46) («kernsubstituiertes Bromid», Smp. 227°): Zur Analyse waren rohe «Kernbromid»-Chromatogrammfractionen mehrerer Kleinansätze vereinigt (450 mg; Smp. 216–221°) und an der 55-fachen Menge Alox (neutral, Akt. II) nochmals chromatographiert worden. Die einheitlich bei 226–227° schmelzenden, von den Lösungsmittelgemischen Benzol-Methylenchlorid (10:1 → 1:1) eluierten Fraktionen (210 mg) wurden gesamthaft zweimal aus Äther umkristallisiert: 91 mg schwach gelbliche Kristalle, Smp. 227°.

C₂₀H₂₁O₅Br Ber. C 57,02 H 5,03 Br 18,97% Gef. C 56,81 H 4,93 Br 19,04%
λ_{max} = 259, 353 mμ (4,54/4,23).

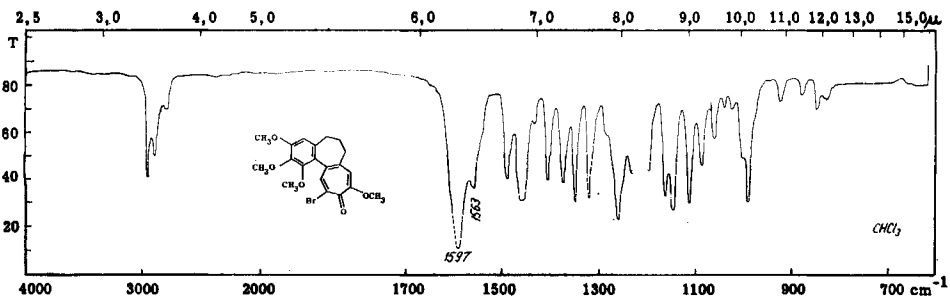


Fig. 40

NMR.-Spektrum: τ = 1,72/s (1), 3,18/s (1), 3,50/s (1), 5,99/s (3), 6,10/s (6), 6,28/s (3), ca. 7,6/b-ca. 7,8/b (6) (in CDCl₃).

Ammonolyse von 7-Brom-desacetyl-amino-isocolchicin. – 155 mg des allylischen Bromids (45) (Smp. 174°) wurden im geschlossenen Glasrohr zusammen mit 5 ml Äthanol, 0,2 ml Wasser und ca. 2 ml flüssigem Ammoniak 15 Std. auf 95–100° erhitzt. Nach Öffnung des Reaktionsgefäßes bei –70° und Abblasen des Ammoniaks wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt in Äther-Methylenchlorid aufgenommen und der stark basische Anteil des Reaktionsproduktes durch viermaliges Ausschütteln mit je 25 ml 0,1N Schwefelsäure ausgezogen. Die erhaltenen sauren Lösungen machte man mit Soda alkalisch und extrahierte mit Methylenchlorid: 30 mg basischer Anteil, welcher bei der Kristallisation aus Äthanol nach sukzessiver Zugabe von wenig Methylenchlorid und anschliessend wenig Äther 10 mg kristallisiertes Material lieferte; nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol: 4 mg gelbe, nadelförmige Kristalle, die bei 269–271° (Zers.) schmolzen. Nach Sublimation bei 210°/0,01 Torr lag der Smp. bei 272–274° (Zers.); von dieser Probe wurde das in Fig. 41 reproduzierte IR.-Spektrum sowie das UV.-Spektrum ($\lambda_{max} = 405(s), 375, 357, 247 m\mu$; $\log \epsilon = 4,05/4,23/4,29/4,45$) aufgenommen; beide sind mit den entsprechenden Vergleichsspektren des authentischen *rac.*-Desacetyl-isocolchicinamids (47) identisch. Die Mischprobe mit dem Vergleichsprodukt schmolz bei 274–275° (Zers.).

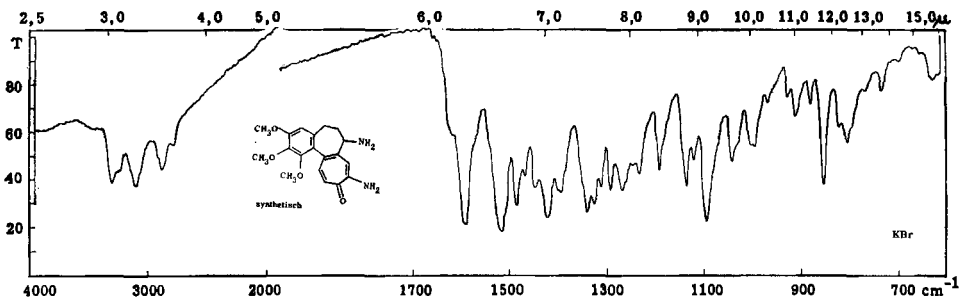


Fig. 41

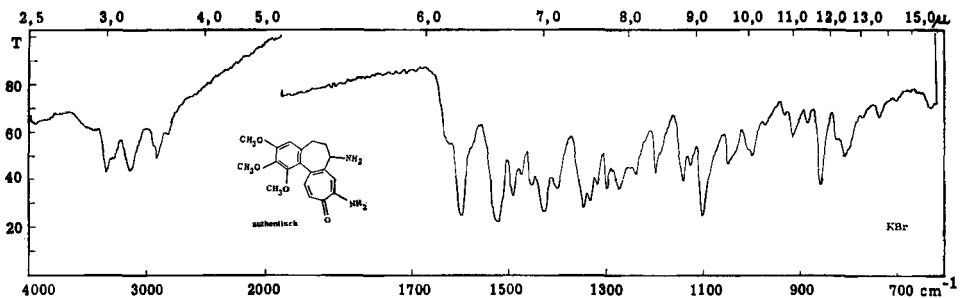
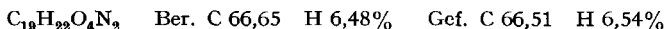


Fig. 42

In einem der vorangegangenen Ansätze war eine mehrmals aus Äthanol umkristallisierte und anschliessend während 20 Min. bei 190°/0,01 Torr getrocknete Probe vom Smp. 272–275° (Zers.) zur Analyse gelangt:



Papierchromatographisches Verhalten: identisch mit jenem des authentischen *rac.*-Desacetyl-isocolchicinamids (47); $R_f = 0,59$ im System *n*-Butanol-Essigsäure 9:1, gesättigt mit Wasser; $R_f = 0,57$ im System Chloroform-Formamid.

Die Aufarbeitung des gegenüber 0,1N Schwefelsäure neutralen Reaktionsanteils des oben beschriebenen Ansatzes hatte 82 mg eines gelben Öls, und daraus durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol 35 mg gelbe Kristalle vom Smp. 247–250° ergeben; nach zweimaligem

Umkristallisieren aus Methanol: Smp. 251–253°. Von dieser Probe stammt die unten angegebene Stickstoffbestimmung; die übrigen Analysenwerte, sowie die spektroskopischen Daten, stammen von einer Probe eines vorangegangenen Ansatzes (Smp. 247–250°).

Δ^6 -Dehydro-desacetyl-amino-isocolchicinamid (48):

$C_{19}H_{19}NO_4$	Ber. C 70,14	H 5,89	N 4,31	$3OCH_3$ 28,62%
	Gef. „ 70,06	„ 5,91	„ 4,12	„ 29,15%

$\lambda_{max} = 413(s), 363, 282, 258 \text{ m}\mu (3,73/4,22/4,33/4,38).$

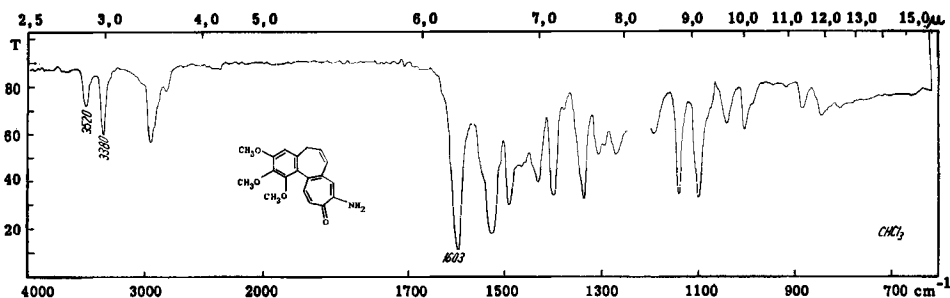


Fig. 43

Umwandlung von authentischem *rac.*-Desacetyl-colchicin (49) in *rac.*-Desacetyl-isocolchicinamid (47).

a) *rac.*-Desacetyl-isocolchicin (50) und *rac.*-Desacetyl-colchicin (51): 2,0 g *rac.*-Desacetyl-colchicin (49) (Smp. 245–246°; hergestellt aus natürlichem (–)-Colchicin nach der Vorschrift von CORRODI & HARDEGGER⁷⁰⁾) wurden in 150 ml Methylenchlorid und 75 ml Methanol gelöst, bei 0° 50 ml einer 0,5N ätherischen Diazomethanlösung zugefügt und die Reaktionslösung während 30 Min. bei 0° stehengelassen. Den nach dem Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltenen Rückstand chromatographierte man rasch an einer Säule von 40 g Aluminiumoxyd (neutral; Akt. II; Eluierung in Portionen zu je 50 ml). Benzol-Methylenchlorid (1:1) eluierte zuerst 594 mg einer Fraktion, aus welcher durch Kristallisation aus Methanol-Äther 282 mg Kristalle vom Smp. 164–165° erhalten wurden, und anschliessend vier weitere Fraktionen (405, 120, 73, 56 mg), wobei die ersten drei in zwei Portionen insgesamt 410 mg Kristalle vom Smp. 158–162° lieferten. Die beiden Kristallisate (282 und 410 mg) wurden vereinigt und aus Methanol-Äther umkristallisiert: 574 mg vom Smp. 164–165° (Methyläther C).

Methylenchlorid-Methanol (10:1) eluierte anschliessend eine 928 mg wiegende Fraktion, die nach Kristallisation aus Methanol-Äther 668 mg des isomeren Methyläthers vom Smp. 143–145° ergab (Misch-Smp. mit Methyläther C: 125–132°); nach Umkristallisation aus Methanol-Äther: 523 mg vom Smp. 147–148° (Methyläther D).

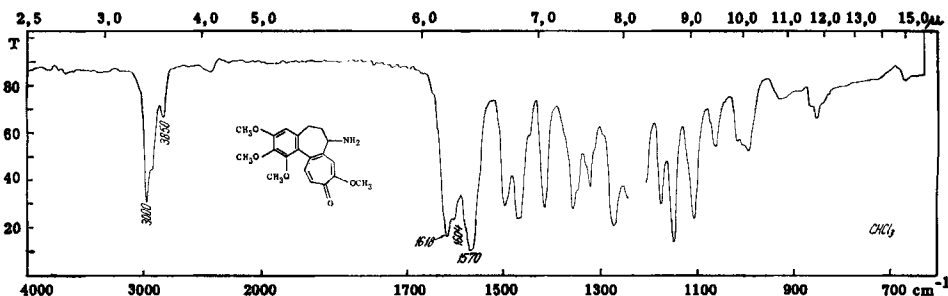


Fig. 44

Methyläther C (*rac.*-Desacetyl-isocolchicin (50); Smp. 164°):

$C_{20}H_{23}O_5N$	Ber. C 67,21	H 6,49	N 3,92	1 H-akt 0,28%
	Gef. „ 67,15	„ 6,59	„ 3,99	„ 0,28%

$\lambda_{max} = 346, 246, 227(s) m\mu (4,26/4,45/4,38)$.

Methyläther D (*rac.*-Desacetyl-colchicin (51); Smp. 147°):

$C_{20}H_{23}O_5N$	Gef. C 67,23	H 6,57	N 3,93	H-akt 0,28%
--------------------	--------------	--------	--------	-------------

$\lambda_{max} = 355, 242, 232(s) m\mu (4,16/4,41/4,40)$.

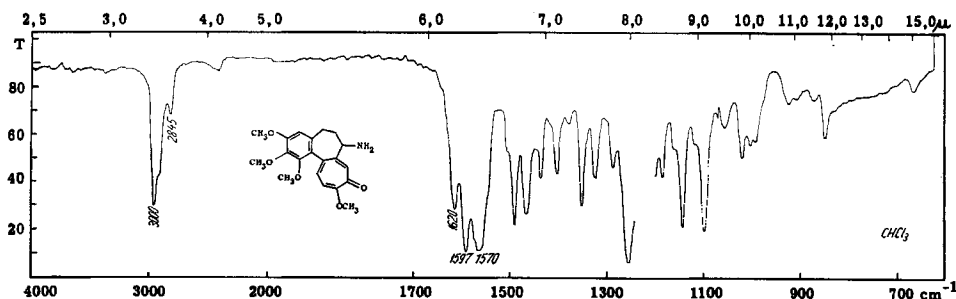


Fig. 45

An den in Chloroform aufgenommenen IR.-Spektren der beiden isomeren racemischen Desacetyl-colchicine ist bemerkenswert, dass die (N-H)-Banden der Aminogruppe offenbar in den Absorptionsbereich um 3000 cm^{-1} fallen.

rac.-Colchicin: 100 mg des oben beschriebenen Methyläthers D (Smp. 147°) wurden in 1,5 ml Pyridin gelöst, 1,0 ml Acetanhydrid zugegeben und das Gemisch während 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach der Entfernung aller flüchtigen Anteile im Vakuum verblieben 112 mg eines spontan kristallisierenden Rückstandes (Smp. 273–275°); nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Essigester: 84 mg (75%) farblose Kristalle, Smp. konstant bei 277–279° (Zers.). Zur Analyse wurde zuerst während 12 Std. bei $20^\circ/0,01$ Torr und anschliessend 1 Std. bei $100^\circ/0,01$ Torr getrocknet.

$C_{22}H_{25}O_6N$	Ber. C 66,15	H 6,31	N 3,51%	Gef. C 66,33	H 6,41	N 3,46%
--------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

$\lambda_{max} = 234(s), 246, 357 m\mu (4,46/4,49/4,22)$. $\tilde{\nu}(\text{NH}) = 3460^w, 3285^m\text{ cm}^{-1}$; Banden im $\tilde{\nu}(\text{CO})$ -Bereich: $1674^m, 1620^s, 1597^s\text{ cm}^{-1}$ (in Chloroform). – UV.- und IR.-Spektrum waren in jeder Beziehung identisch mit den Spektren einer authentischen, aus Methylenechlorid-Äther umkristallisierten, 2 Std. bei $130^\circ/0,01$ Torr getrockneten Probe (Smp. 151–154°) von (–)-Colchicin.

b) *Ammonolyse von rac.*-Desacetyl-isocolchicin (50): 196 mg *rac.*-Desacetyl-isocolchicin (Smp. 164°), 5 ml Äthanol und ca. 2 ml flüssiger Ammoniak wurden im geschlossenen Glasrohr während 14 Std. auf 95° erhitzt. Allmählich fielen dabei in der Reaktionslösung gelbe, nadelförmige Kristalle aus. Zur Öffnung des Glasrohres wurde auf -70° gekühlt, nach dem Auftauen von den Kristallen abfiltriert und letztere mit Äthanol gewaschen: 123 mg, Smp. 269–270° (Zers.) (65,3%). Aus dem Filtrat liessen sich nach Absaugen des Lösungsmittels durch Kristallisation aus Äthanol-Chloroform⁸⁹⁾ weitere 35 mg gelbe, nadelförmige Kristalle vom Smp. 262–264° (Zers.) gewinnen, welche nach Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch bei 266,5–268° (Zers.) schmolzen (30 mg; 16,0%). Diese Probe wurde zusammen mit dem direkt aus der Reaktionslösung isolierten Material nochmals aus Äthanol-Chloroform umkristallisiert: 130 mg gelbliche Nadeln, Smp. 269–270° (Zers.): *rac.*-Desacetyl-iso-colchicinamid (47).

In einem vorangehenden, gleich durchgeführten und analog verlaufenden Ansatz (400 mg (50) \rightarrow 313 mg (47), Smp. 265–267°) war eine zuerst aus Methylenechlorid (\rightarrow Smp. 269–271°),

⁸⁹⁾ Die Verbindung ist in diesem Lösungsmittelgemisch besser löslich als in den beiden reinen Komponenten.

dann aus Äthanol umkristallisierte und anschliessend während 20 Min. bei 190°/0,01 Torr getrocknete⁹⁰⁾ Probe vom Smp. 272–274° (Zers.) zur Analyse gelangt.

$C_{19}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 66,65 H 6,48 N 8,18% Gef. C 66,59 H 6,54 N 8,37%

In der Folge wurde an einer Probe, die man dreimal stark verdünnt aus einem Gemisch von Äthanol-Chloroform (2:1) umkristallisiert, anschliessend bei 0,001 Torr während 15 Std. bei 60°, 2 Std. bei 110°, und dann 10 Min. bei 180° getrocknet und schliesslich bei 210°/0,001 Torr sublimiert hatte, ein Smp. von 275–276° (Zers. im evakuierten Röhrchen) beobachtet. Das in KBr⁹¹⁾ aufgenommene IR.-Spektrum dieser Probe ist in Fig. 42 reproduziert. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 405(s), 375, 357, 247 \mu\mu$ (4,02/4,21/4,26/4,42). Papierchromatographisches Verhalten: Rf (n-Butanol-Essigsäure 9:1, gesättigt mit Wasser) = 0,59; Rf (Chloroform-Formamid) = 0,57.

Rückverseifung des rac.-Desacetyl-isocolchicinamids (47) zum rac.-Desacetyl-colchicein (49): 80 mg des oben beschriebenen, aus (50) gewonnenen *rac.-Desacetyl-isocolchicinamids* (Smp. 269°) wurden in einem Gemisch von 11 ml Äthanol und 11 ml 2N wässriger Kalilauge im geschlossenen, mit Stickstoff ausgespülten Glasrohr 23 Std. auf 130° erhitzt. Hierauf wurde mit 2N Salzsäure auf pH ca. 7 neutralisiert, mit Essigester erschöpfend extrahiert und die Extraktlösungen zweimal mit Wasser gewaschen: 82 mg Rohprodukt, aus welchem sich durch Kristallisation aus Chloroform-Äthanol 32 mg (40,0%) gelbe Kristalle vom Smp. 241–243° gewinnen liessen. Diese wurden bei 220°/0,01 Torr sublimiert (Smp. 245–246°) und anschliessend nochmals aus Chloroform-Äthanol umkristallisiert: 24 mg gelbliche Nadeln vom Smp. 246,5–247,5°. Zur Analyse gelangte eine abermals bei 230°/0,01 Torr sublimierte Probe.

$C_{19}H_{21}O_6N$ Ber. C 66,46 H 6,05 N 4,08% Gef. C 66,46 H 6,16 N 4,11%

$\lambda_{max} = 407(s), 357, 244 \mu\mu$ (3,72/4,28/4,47).

Dieses Verseifungsprodukt war nach Smp., Mischprobe, UV.- und IR.-Spektrum (in KBr) mit *rac.-Desacetyl-colchicein* identisch.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine von Purpurogallin, bzw. Pyrogallol ausgehende Totalsynthese des Colchicins, des Hauptalkaloids der Herbstzeitlose, beschrieben⁹²⁾.

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

⁹⁰⁾ Die Verbindung hält hartnäckig Lösungsmittel zurück.

⁹¹⁾ Infolge extremer Schwerlöslichkeit der Verbindung konnten keine Lösungs-Spektren aufgenommen werden.

⁹²⁾ Die Folge der fettgedruckten Strukturformeln in vorstehender Arbeit orientiert über den Weg der Synthese.