

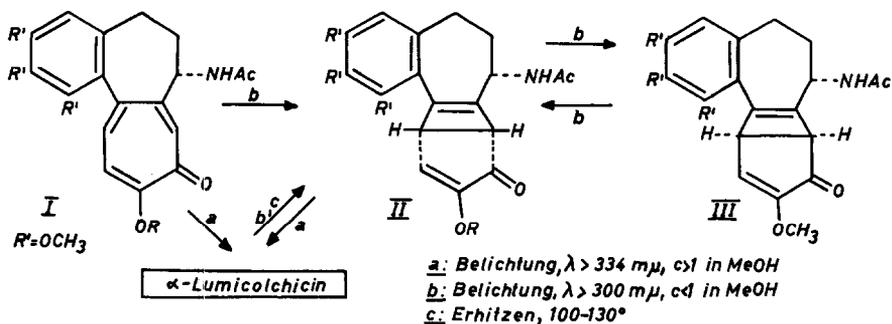
PHOTOISOMERISIERUNGEN DER LUMICOLCHICINE UND DES COLCHICEINS

G.O.Schenck, H.J.Kuhn und O.-A.Neumüller

Max-Planck-Institut f.Kohlenforschung, Abt.Strahlenchemie,Mülheim/Ruhr

(Received 28 November 1960)

Colchicin (I, $R=CH_3$) wird in wässriger Lösung durch Sonnenlicht isomerisiert^{1,2,3} zu α -Lumicolchicin, β -Lumicolchicin (II, $R=CH_3$) und γ -Lumicolchicin (III). Nach Forbes⁴ und Gardner⁵ kommen β - bzw. γ -Lumicolchicin stereoisomere tetracyclische Strukturen II bzw. III zu, deren absolute Konfigurationen wir unter Berücksichtigung der Arbeit von Hardegger⁶ wie folgt wiedergeben:



Die Konstitution des α -Lumicolchicins war bisher unbekannt. Die

1. R.Grewe, Naturwiss. **33**, 187 (1946)
2. R.Grewe und W.Wulf, Chem.Ber. **84**, 621 (1951)
3. F.Santavy, Coll.Czech.Chem.Comm. **16**, 665 (1951)
4. E.J.Forbes, J.Chem.Soc. **1955**, 3864
5. P.D.Gardner, R.L.Brandon und G.R.Haynes, J.Am.Chem.Soc. **79**, 6334 (1957)
6. H.Corrodi und E.Hardegger, Helv.Chim.Acta **38**, 2030 (1955)

Ausbeuten hieran sind sehr unterschiedlich: 31 %², 5 %⁴ und 0 %^{3,5} d.Th. Da über photochemische Umwandlungen der Lumicolchicine bisher nichts bekannt war, hielten wir als Erklärung der wechselnden Ausbeuten für wahrscheinlich, daß bereits entstandenes α -Lumicolchicin unter den verschiedenen Versuchsbedingungen jeweils anderweitig photochemisch verändert werden könnte. Da die Absorption des Colchicins gegenüber der des α - und besonders des β -Lumicolchicins stärker ins Langwellige verschoben ist, versuchten wir, durch Verwendung von Lichtfiltern etwaige photochemische Successivreaktionen⁷ der Photoisomeren zu unterdrücken. Bei Bestrahlung von Colchicin mit Licht von $\lambda > 334 \text{ m}\mu$ (Hg-Brenner H P K 125 W, Filterlösung No."9"⁸, 266 Std., c = 3,8 in Methanol) erhielten wir neben 22 % II und 5 % III das α -Isomere mit einer Ausbeute von 52 % d.Th. (Fp. 164°, MG 312, ber. 399 in Dimethylsulfoxyd, $[\alpha]_{546} + 129^\circ$ (Chlf.), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 330, 281, (227), 217 $\text{m}\mu$). α -Lumicolchicin reagierte nicht mit Ketonreagenzien wie Hydroxylamin und Phenylhydrazin. Es ließ sich unter Normalbedingungen nicht hydrieren (Pd/BaSO₄ in Dioxan; PtO₂ in Dioxan, in Eisessig oder Eisessig/HCl).

Mit NaBH₄ in Methanol erhielten wir einen Alkohol IV, C₂₂H₂₇NO₆ (Fp. 284-286°, $[\alpha]_{546} - 300^\circ$ (Chlf.), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 277, 227, (214) $\text{m}\mu$); Monoacetat C₂₄H₂₉NO₇ (Fp. 172°, $[\alpha]_{546} - 243^\circ$ (MeOH), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 278, 226, (217) $\text{m}\mu$). IV ließ sich ebensowenig hydrieren wie α -Lumicolchicin; mit CrO₃-Pyridin-Komplex wurde dieses regeneriert.

Während die aus II bzw. III mittels NaBH₄ dargestellten Alkohole⁴ mit verdünnten Säuren unter Abspaltung von Methanol glatt zu Ketonen

7. G.O.Schenck, O.-A.Neumüller und R.Koch, Strahlentherapie, im Druck

8. M.P.Rappoldt, Dissertation Leiden, 1958

hydrolysierten, blieb IV unter diesen Bedingungen unverändert. Hiernach kann die Methoxylgruppe des Ringes C bei α -Lumicolchicin und seinem Alkohol IV nicht mehr an einer Doppelbindung gebunden sein. IR- und NMR⁹-Spektren sind hiermit vereinbar.

Wir fanden ferner, daß α -Lumicolchicin bei Belichtung ($\lambda > 300 \text{ m}\mu$) in verdünnter methanolischer Lösung ($c < 1$) in ein "isosbestisches Gemisch" von β - und γ -Lumicolchicin überging (vgl. Abb.). Da II und III UV- und IR-spektroskopisch

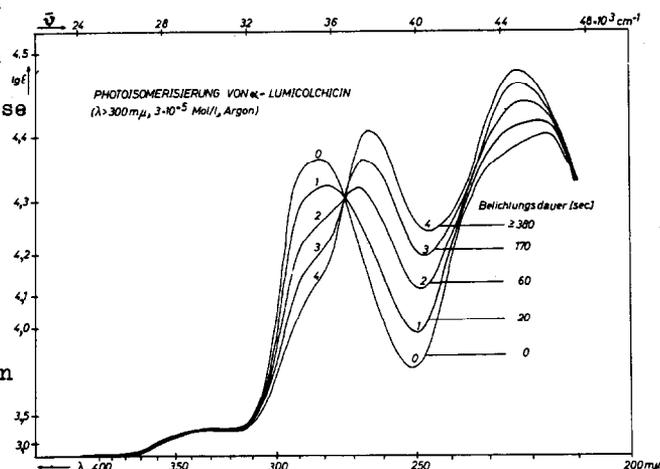
nicht unterschieden werden können, verfolgten wir diese photochemischen Successivreaktionen polarimetrisch. Dabei ergab sich, daß α -Lumicolchicin bis zur Erreichung des isosbestischen Gemisches in II überging.

Ueberraschenderweise

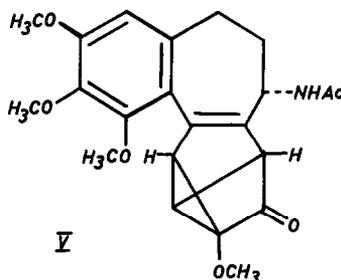
führt die optische Anregung von II auch zu α -Lumicolchicin. Da jedoch das α -Isomere unter den Versuchsbedingungen ständig in das β -Isomere zurückverwandelt wird, verbleibt schließlich das isosbestische Gemisch von II und III. Bestrahlt man II jedoch in solchen Konzentrationen, in denen α -Lumicolchicin unlöslich ist, so fällt dieses schon während der Bestrahlung aus (Ausbeute 38 %) und entzieht sich so weiteren Umwandlungen.

Besonders charakteristisch für die enge Verwandtschaft ist die thermische Umwandlung von α -Lumicolchicin zu β -Lumicolchicin, die bei

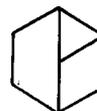
9. Wir danken Herrn Dr. E.G.Hoffmann für Messung und Diskussion der NMR-Spektren.



100-130° in Lösung oder in festem Zustand quantitativ verläuft. Die Reaktionen: α -Isomeres $\xrightleftharpoons[\text{Licht}]{\text{Hitze}}$ β -Isomeres lassen sich in Parallele setzen zur thermisch reversiblen Photoisomerisierung der Norbornadien-dicarbonsäure-(2.3) zur Quadricyclo[2.2.1.0^{2.6}.0^{3.5}]heptandicarbonsäure-(2.3)¹⁰. Dementsprechend lassen sich unsere bisherigen Befunde am besten durch die für α -Lumicolchicin von uns diskutierte Formel V (R=CH₃) erklären. Die photochemische Bildung der Lumicolchicine und ihre wechselseitigen photochemischen und thermischen Umwandlungen sind interessante Beispiele reiner Valenztautomerisierungen. Für diese Umwandlungen ist offenbar die Ketogruppe notwendig: IV erwies sich als photochemisch und thermisch stabil.



Eine Verbindung mit dem Grundgerüst des Tricyclo-[2.2.1.0^{2.7}]heptans (VI)¹¹ war früher von Wagner-Jauregg¹² diskutiert, später jedoch von Meinwald¹³ als Pentalanderivat aufgeklärt worden.



Auch Colchicein (I, R=H), von Santavy³ als photostabil beschrieben, wird photoisomerisiert. Bisher isolierten wir "Lumicolchicein A" (Fp. 236-240°, $[\alpha]_{546} - 236^\circ$ (Chlf.), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 276, 227 m μ), das mit Diazomethan α -Lumicolchicin lieferte und das sich gegen katalytische Hydrierung als ebenso inert erwies wie IV und V. Ferner erhielten wir "Lumicolchicein B" (Fp. 147°, $[\alpha]_{546} + 189^\circ$ (Chlf.), $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 339, 267, 224 m μ), dessen Dioxim (Fp. 186°) mit einem aus β -Lumicolchicin unter Abspaltung

10. S.J.Cristol und R.L.Snell, J. Am. Chem. Soc. **80**, 1950 (1958)

11. von A.S.Dreiding in einer Privatmitteilung als "Trisequan" bezeichnet

12. R.Griot und T.Wagner-Jauregg, Helv. Chim. Acta **41**, 867 (1958)

13. J.Meinwald, Proc. Chem. Soc. **1958**, 286

der Methoxylgruppe bereiteten Dioxim⁴ identisch war.

Nach den chemischen Befunden und in Einklang mit Molrotationsdifferenzen und IR-Spektren besitzt demnach Lumicolchicein B die Konstitution II (R=H). Sinngemäß ist für Lumicolchicein A die Formel V (R=H) abzuleiten.

Der Firma CIBA danken wir für Colchicin.