

Graening, Timm

Synthese anellierter Tropone und Tropolone formale Totalsynthese von (–)-Colchicin

Kurzfassung in deutsch

Eine neuartige und flexible Strategie zur enantioselektiven Synthese des antimittotischen Tubulin-bindenden Alkaloids Colchicin wird beschrieben. Die wesentlichen Elemente der zugrunde liegenden Strategie beinhalten: (1) Noyori-Transferhydrierung zur Herstellung enantiomerenreiner Propargylalkohol-Intermediate, (2) die Nutzung der Iod/Magnesium-Austauschreaktion nach Knochel zur aromatischen Acylierung eines funktionalisierten Intermediats oder die alternative Nutzung des 4-Methoxy-2-furyl-Bausteins als maskierte 1,4-Dicarbonyl-Einheit und (3) eine Rh-katalysierte Cyclisierungskaskade von offenkettigen α -Diazoketon-Intermediaten zur Generierung oxatetracyclischer Strukturen, die ein oxaverbrücktes Colchicin-Ringgerüst aufweisen. Diese oxatetracyclischen Schlüsselintermediate werden in hoher Ausbeute zugänglich gemacht und zu diesen Verbindungen werden jeweils Röntgenstrukturdaten vorgelegt. Ausgehend von diesen Intermediaten wurden verschiedene Möglichkeiten zur Herstellung anellierter Tropone und Tropolone entwickelt und die Röntgenstruktur eines auf diese Weise zugänglichen neuartigen Isocolchicin-Derivats wird beschrieben. Die Effizienz des ausgearbeiteten Syntheschemas wurde schließlich in einer formalen Totalsynthese von (–)-Colchicin und der enantioselektiven Synthese eines weiteren fortgeschrittenen Colchicin-Vorläufers unter Beweis gestellt. In einem ersten Teil der Arbeit werden die bisher veröffentlichten Colchicin-Synthesen detailliert dargestellt und kommentiert.

Kurzfassung in englisch

A novel and flexible strategy for the enantioselective synthesis of the antimittotic tubuline binding alkaloid colchicine is described. Key elements of the underlying strategy include: (a) Noyori transferhydrogenation to yield enantiomerically pure propargylic alcohol intermediates, (b) the use of the Knochel protocol for iodine-magnesium exchange in the aromatic acylation of a functionalized intermediate or alternatively the use of a 4-methoxy-2-furyl intermediate as a masked 1,4-dicarbonyl equivalent, and (c) a Rh-catalyzed cyclization cascade with an open chain α -diazoketone precursor to yield oxatetracyclic structures which resemble an oxa-bridged colchicine ring structure. These oxatetracyclic key intermediates have been shown to be accessible in a high overall yield and the X-ray crystal structures of these compounds are reported. Different synthetic procedures for the transformation of these key intermediates into annulated tropones and tropolones are described and the X-ray crystal structure of a novel isocolchicine derivative made accessible this way is reported. Finally the efficiency of the elaborated synthetic scheme is demonstrated in a formal total synthesis of (–)-colchicine and in the synthesis of an advanced colchicine precursor. Furthermore a detailed overview of previously published colchicine syntheses is given.
