

aufnehmen. Dann bleibt die Möglichkeit für die Bildung der folgenden 4 Stereoisomerenpaare:

	H an C ₉	CH ₃ an C ₁₀	H an C ₁₁	entspricht nach Tabelle I
1)	+	+	+	Ergosterin
2)	—	—	+	Lumisterin (Pyrocalciferol nach Spring)
3)	—	+	—	Isopyro-calciferol
4)	+	—	—	Pyro-calciferol (Lumisterin nach Spring)

Schematische Übersicht II

Von diesen vier Isomeren sind höchstens zwei entstanden und zwar sind dies, wie wir aus dem photochemischen Verhalten erschlossen haben, diejenigen, welche in ihrer Konfiguration der Pyrovitamine entsprechen.

Von den in der Tabelle I und II gegebenen Zuordnungen waren lediglich die bezüglich der Lage des H-Atoms an C₉ für Lumisterin und Pyrocalciferol angegebenen noch unsicher. Es könnte nämlich auf Grund aller bisher vorliegenden Versuche noch möglich sein, daß nicht das Pyrocalciferol, sondern das Lumisterin an C₉ dieselbe Konfiguration wie das Ergosterin besitzt, daß also die Zuordnungen für Lumisterin und Pyrocalciferol gerade vertauscht werden müßten. Für eine solche Zuordnung hat sich vor einiger Zeit Spring¹¹⁾ ausgesprochen; er hat geltend gemacht, daß die Bildung der dimolekularen Dehydrierungsprodukte in Gegenwart von Eosin und Sonnenlicht nur dann stattfinde wenn die relative Lage des Wasserstoffatoms an C₉ und der Methyl-Gruppe an C₁₀ gleich geblieben sei¹²⁾. Wenn wir also für das Ergosterin die unter 1) Tabelle II gegebene Zuordnung wählen, bei der das H an C₉ und die CH₃-Gruppe an C₁₀ nach oben stehen, dann sollte nach Spring das ebenfalls mit dem Eosin reagierende Pyrocalciferol diejenige Konfiguration besitzen, bei der sowohl das H an C₉ als auch die CH₃-Gruppe an C₁₀ nach unten stehen. Dies wäre nach unserer Tabelle die dem Lumisterin zuerteilte Konfiguration. Freilich ist der Schluß von Spring in keiner Weise zwingend. Es wäre genau so gut denkbar, daß immer nur diejenigen der vier Isomeren

¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 60, 3088 [1939].

¹²⁾ Dimolekulare Dehydrierungsprodukte bilden nur Ergosterin und Pyrocalciferol, nicht aber Lumisterin und Isopyrocalciferol.

mit dem Eosin in Reaktion treten, bei denen die absolute Lage des H-Atoms an C₉ gleich geblieben ist oder allgemeiner ausgedrückt, bei denen sich an der relativen Lage dieses H-Atoms in Bezug auf alle übrigen Asymmetriezentren mit Ausnahme des Asymmetriezentrums an C₁₁ nichts geändert hat. Dann käme man zu der von uns bevorzugten Zuordnung, für die auch das Verhalten des Dehydro-lumisterins bei der Hydrierung spricht¹³⁾.

Viel eindringlicher als diese schwer nachprüfbar Hypothesen jedoch scheinen die Ergebnisse unserer synthetischen Modellversuche dafür zu sprechen, daß die in unserem Schema gegebenen konfigurativen Zuordnungen zu Recht bestehen. Gelte nämlich die Auffassung von Spring, dann sollten unsere synthetischen Modellkohlenwasserstoffe IV die in der Tabelle II mit 2) und 3) bezeichneten konfigurativen Anordnungen besitzen, d. h. aber, es müßten die Ringe A und C einmal in einer Art „cis“, das andere Mal in einer Art „trans“-Verknüpfung miteinander verbunden worden sein. Unter diesen Umständen wäre es ganz unverständlich, daß dabei nicht, wenigstens in kleinen Mengen, auch die beiden anderen Racemate 1) und 4), die ja dann ganz ähnlich gebaut sind, entstehen, wofür wir aber nicht den geringsten Anhaltspunkt gefunden haben. Alle synthetischen Erfahrungen sprechen vielmehr dafür, daß die beiden von uns festgestellten Stereoisomerenpaare des Kohlenwasserstoffes IV so gebaut sind, daß die Ringe A und D jedesmal gleichartig miteinander verknüpft sind (nach unserer willkürlich gewählten schematischen Anordnung also in einer Art „trans“-Verknüpfung) und daß somit die von uns getroffenen Zuordnungen für die vier Isomeren richtig sind. Wir glauben daher, daß es auf diesem Umwege möglich ist, dem Lumisterin seine endgültige Formel zuteilen zu können¹⁴⁾. Die erste Stufe der photochemischen Reaktion besteht dann darin, daß ein Konfigurationsänderung sowohl am Kohlenstoffatom 9 als auch am Kohlenstoffatom 10 erfolgt. Würde nun eines der beiden Kohlenstoffatome konfigurativ verändert werden, dann käme man in die Reihe der Pyrocalciferole und der photochemische Prozeß würde einen völlig andersartigen, viel einfacheren Verlauf nehmen und nicht zu antirachitischen Vitaminen führen.

eingeg. am 25. Juli 1947. [A 62].

¹³⁾ K. Dimroth, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1123 [1936].

¹⁴⁾ Formel Seite 216 bzw. schematische Übersicht II, 2) obere Zeile.

Zur Konstitution des Colchicins

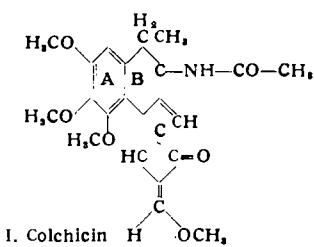
Von Prof. Dr. HANS LETTRÉ, Organisch-chemisches Institut der Universität Göttingen

Aus der Geschichte des Colchicins

Versuche zur Konstitutionsaufklärung über das Colchicin. Die Konstitution des Ringes A. Untersuchung des Abbauproduktes C₁₁H₂₀O₄.

Aus der Geschichte des Colchicins

In der ersten Veröffentlichung über seine Arbeiten am Colchicin schrieb Windaus¹⁾ im Jahre 1910: „Die chemische Erforschung des Colchicins, des wirksamen Bestandteils der Herbstzeitlosen, ruht seit über zwanzig Jahren. Es ist überraschend, daß die Chemiker diesem Alkaloid, das als Gichtmittel bekannt und geschätzt ist, ein so geringes Interesse entgegenbringen; dabei ist bisher über die Konstitution des Colchicins so wenig bekannt, daß eine Wiederaufnahme der alten Arbeiten ebenso wünschenswert wie aussichtsreich erscheint“. 1923 konnte Windaus²⁾ seine Untersuchungen über diesen Pflanzenstoff in dem Formelbild I zusammenfassen und bis auf eine Unsicherheit in der Stellung der Substituenten im Ring C schien die Frage der Konstitutionsaufklärung gelöst zu sein.



Prüfung der Phenanthren-Struktur

Der Ring B

Konstitution des Ringes C

Richard Kuhn³⁾ reiht in seinem Aufsatz „Die Entdeckung physiologischer Wirkungen altbekannter Naturstoffe“ das Colchicin unter die Beispiele, daß eine lange bekannte Substanz nach ihrer eingehenden Untersuchung durch den Chemiker erneut Interesse erlangt, weil neue physiologische Wirkungen entdeckt werden, und schreibt: „Welche Bedeutung diesem Formelbild eines Tages zukommen werde, konnte Windaus nicht ahnen. Denn erst vor wenigen Jahren (1937) hat Blakeslee entdeckt, daß dem Colchicin die wunderbare Eigenschaft innewohnt, die Anzahl der Chromosomen in den Zellkernen zu verdoppeln, d. h. Polyploidie zu erzeugen“⁴⁾. Durch diese polyploidisierende Wirkung und durch die schon 1934 von A. P. Dustin⁵⁾ beschriebene hemmende Wirkung auf die Teilung der tierischen Zelle ist das Colchicin zu großem biologischem Interesse gekommen. Ganz besondere Bedeutung haben das Colchicin und seine Derivate durch die erfolgreiche Anwendung in der Therapie äußerer Tumoren (H. Broders⁶⁾, H. Cramer⁷⁾, P. Eichler⁸⁾) erlangt. Die Klärung des Zusammenhangs zwischen dieser biologischen Wirkung und der Konstitution setzt die genaue Kenntnis des Aufbaus der Colchicinmoleköl voraus. Ich habe den Ableitungen über die Zusammen-

¹⁾ R. Kuhn, diese Ztschr. 53, 309 [1940].

²⁾ Blakeslee, Journ. Heredity (Am.) 28, 393 [1937]; vgl. F. Schwanitz, Naturwiss. 28, 353 [1940].

³⁾ A. P. Dustin, Bull. Acad. roy. Med. Belg. 14, 487 [1934].

⁴⁾ H. Broders, Strahlentherap. 73, 196 [1943].

⁵⁾ H. Cramer, Med. Klin. 41, 16, 337, [1946].

⁶⁾ P. Eichler, Ärztl. Wschr. 1947, 464; Dtsch. Gesundheitswesen 1947, im Druck.

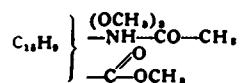
¹⁾ A. Windaus, S.-B. Heidelberger Akad. Wiss.; math.-naturwiss. Kl., 1910, 2. Abhdg.
²⁾ A. Windaus, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. 1923, 17; Liebigs Ann. Chem. 439, 59 [1924].

hängt zwischen Wirkung und Konstitution die Formulierung des Colchicins nach *Windaus* zu Grunde gelegt und die von uns durchgeführten Abwandlungen der Colchicinmolekel bezwecken die Darstellung neuer Derivate mit stärkerer oder schwächerer Wirkung¹⁰. *J. W. Cook*¹⁰ hat jedoch neue Abbaureaktionen des Colchicins gefunden, welche die Frage der Konstitution in einigen Punkten neu aufwerfen. Aus diesem Grunde erscheint es erwünscht den Stand der Konstitutionsaufklärung des Colchicins darzustellen, zumal die Arbeiten hierüber z. Zt. in Deutschland noch schwer zugänglich sind. Einige eigene Arbeiten sollen dabei auch schon Erwähnung finden.

Nachdem 1820 *Pelletier* und *Carventou*¹¹ in der Herbstzeitlose Veratrin gefunden zu haben glaubten, zeigten *Geiger* und *Hesse*¹² 1833, daß die Herbstzeitlose ein ihr eigentümliches Alkaloid enthält. Doch erst *Zeisel*¹³ verdanken wir (1883–1886) eine Methode der Isolierung des Colchicins ohne sekundäre Veränderung und die Festlegung der Summenformel zu $C_{21}H_{30}O_6N$, die bis heute keiner Änderung bedurfte.

Versuche zur Konstitutionsaufklärung über das Colchicin

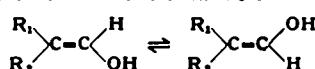
*Zeisel*¹⁴) bestimmte die Funktion der Sauerstoffatome und des Stickstoffs. Colchicin enthält vier Methoxyl-Gruppen, von denen eine schon durch Erwärmen mit 0,5%iger Salzsäure hydrolytisch abgespalten wird. Das entstehende Colchicein $C_{21}H_{22}O_6N$ hielt *Zeisel* für eine Säure, deren Methylester das Colchicin wäre. Durch Erhitzen mit 10%iger Salzsäure wird aus Colchicein eine Molekel Essigsäure abgespalten, die entstandene Verbindung $C_{19}H_{21}O_6N$ bezeichnete *Zeisel* als Trimethylcolchicinsäure, in der eine freie Amino-Gruppe vorhanden ist, deren Acetylierung wieder zum Colchicein zurückführt. Den primären Charakter der Amino-Gruppe konnte *Zeisel* durch zweifache Methylierung zu einem tertiären Amin beweisen. Die quartäre Ammonium-Verbindung spaltet sehr leicht Trimethylamin ab, das entstehende stickstoff-freie Spaltprodukt hat *Zeisel* nicht bearbeitet. *Zeisel* löste die Summenformel demnach auf in



Zur Bestätigung der Esternatur des Colchicins führte *Zeisel* Colchicin durch Erhitzen mit Ammoniak in das Colchicamid $C_{21}H_{24}O_6N_2$ über, das er für das Säureamid hält; Colchicein bleibt hierbei unverändert.

Eine direkte Bestimmung des Sättigungsgrades des Colchicins ist bisher nicht möglich gewesen. Nach *K. Bursian*¹⁵) reagiert Colchicin nicht mit Benzopersäure. Auch die katalytische Hydrierung, auf die weiter unten eingegangen wird, läßt sich nicht zur Bestimmung des Sättigungsgrades verwenden.

Colchicein gibt mit FeCl_3 eine grüne Färbung, die Colchicin nicht zeigt. *Windaus*¹⁶) zog hieraus den Schluß, daß Colchicein keine Carbonsäure, sondern ein Enol sei, dessen Methyläther das Colchicin darstelle. Colchicein und Trimethylcolchicinsäure bilden mit Säurechloriden Ester, Trimethylcolchicinsäure z. B. mit Benzoylchlorid in Pyridin ein Dibenzoat, aus dem durch Verseifung die N-Benzoyl-trimethylcolchicinsäure entsteht. Bei der Darstellung der Benzolsulfonate beobachtete *Windaus* die Entstehung von zwei isomeren Dibenzoaten, die bei der alkalischen Hydrolyse die gleiche N-Benzolsulfo-trimethylcolchicinsäure liefern. *Windaus* nahm an, daß es sich hierbei um cis-trans-isomere Derivate eines Aldoens handele.



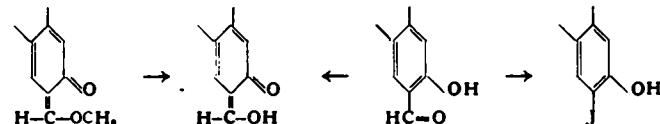
*Zeisel*¹⁷) hatte die Rückverwandlung von Colchicein in Colchicin durch Umsetzung von Colchicein mit CH_3OH und Salzsäure oder mit Natrium und JCH_3 durchgeführt. *Lettré* und *H. Fernholz*¹⁸)

¹⁰) *H. Lettré*, *Naturwiss.* 30, 34 (1942); 33, 175 (1946).
¹¹) *J. W. Cook*, *J. Chem. Soc. [London]* 1940, 194, 198; 1944, 322, 325; 1945, 176.

¹²) *Pelletier* u. *Carventou*, *Ann. Chim. Phys.* 14, 69 (1820).
¹³) *Geiger* u. *Hesse*, *Ann. Chem. Pharm.* 7, 274 (1833).
¹⁴) *S. Zeisel*, *Mh. Chem.* 9, 162 (1883); 7, 557 (1886).
¹⁵) *S. Zeisel*, *Mh. Chem.* 9, 1, 865 (1888); 34, 1181, 1327, 1339 (1913).
¹⁶) *K. Bursian*, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* 71, 245 (1938).
¹⁷) *A. Windaus*, *S.-B. Heidelberg Akad. Wiss. mathem.-naturw. Kl.*, 1911, 2. Abhlg.
¹⁸) *G. Johann* u. *S. Zeisel*, *Mh. Chem.* 9, 865 (1888).
¹⁹) *H. Lettré* u. *H. Fernholz*, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 278, 175 (1943).

beschrieben ein amorphes Reaktionsprodukt von Colchicein mit Diazomethan. Aus diesem gelang es *K. Meyer* und *T. Reichstein*¹⁹) Colchicin zu isolieren; *M. Sorkin*²⁰) konnte hieraus neben Colchicin noch ein Isocolchicin isolieren, das bei der Hydrolyse Colchicein ergab, also auch zum Colchicin im Verhältnis eines cis-trans-Iso-meren stehen könnte. Der direkte Nachweis der Aldehyd-Gruppe durch Oxydation zur Carbonsäure $C_{21}H_{22}O_6N$ ist bisher nicht gelungen. Colchicein reduziert nach unseren Befunden²¹) nicht Fehlingsche Lösung, wohl aber ammoniakalische Silbersalzlösung. *Windaus*²²) erhielt durch Einwirkung von Brom in Eisessig eine Tribromcolchicinsäure $C_{21}H_{20}O_6N\text{Br}_3$, bei der also neben der Substitution von 3 H-Atomen durch Brom noch eine Aufnahme von einem Sauerstoffatom stattgefunden hat; die Substanz hat den Charakter einer Säure. *K. Meyer* und *T. Reichstein*¹⁹) konnten Colchicein mit Perjodsäure in eine Säure $C_{21}H_{22}O_6N$ verwandeln, die noch ein weiteres Sauerstoffatom aufgenommen hat.

Durch die Annahme einer Oxymethylen-Gruppe bleibt das 6. Sauerstoffatom des Colchiceins in seiner Funktion offen. Alle Versuche einer Umsetzung mit Ketonreagenzien verliefen negativ und *Windaus*¹⁶) schreibt noch 1911: „Vermutlich ist es also als Oxydsauerstoff vorhanden. Das zweite Molekül Salzsäure, das die Trimethylcolchicinsäure addiert, ist vielleicht an dieses Sauerstoffatom gebunden, und möglicherweise sind die Salze, welche Colchicin und Colchicein bilden, Oxoniumsalze“. Die Umsetzung des Colchicins mit Jod und Kalilauge führt zu einem Produkt, das dieses Sauerstoffatom in einer reaktionsfähigen Form enthält. Colchicin $C_{21}H_{22}O_6N$ geht hierbei in eine Verbindung $C_{20}H_{22}O_6N\text{J}$ (N-Acetyl-jodcolchinol) über, wobei also -COH durch Jod ersetzt wird²³). Diese Verbindung hat phenolischen Charakter, sie ist in Laugen löslich und liefert ein Monoacetat und einen Methyläther. Diesen Abbau des Colchiceins setzt *Windaus*²³) in Parallel zu dem von *Claisen*²⁴) beschriebenen des Oxymethylen-camphers mit Brom und Kalilauge zu Monobromcampher. N-Acetyl-jodcolchinol-methyläther ließ sich durch Oxydation mit Salpetersäure und KMnO_4 in eine Jod-methoxy-phthalsäure überführen, die später von *R. Grewé*²⁵) als eine 3-Methoxy-4-jod-phthalsäure identifiziert wurde. *Windaus* nimmt daher im Colchicin einen Ring mit dieser Gruppierung an. Colchicein wäre die freie Oxyme-



thylen-Verbindung, also die tautomere Form eines substituierten Salicylaldehyds. Das Gleichgewicht würde nach der Rückverwandlung in Colchicin weitgehend im Colchicein auf der Seite der β -Keto-oxymethylen-Form anzunehmen sein. Die Ähnlichkeit der Ultraviolet-Spektren, die *K. Bursian*¹⁵) bei Colchicin und Colchicein feststellt und als Beweis für eine gleiche Struktur ansieht, ist, da der Salicylaldehyd selbst ein dem Colchicin ähnliches Spektrum zeigt, vielleicht nicht für die Tautomeriefrage zu verwenden. Durch Modellversuche stellten *Windaus* und *Schiele*²⁶) fest, daß Salicylaldehyd durch Jod und Alkali zu einem Jodphenol abgebaut wird. Die *Dakinsche* Reaktion des Abbaus eines aromatischen Oxaldehyds mit H_2O_2 und KOH zu einem mehrwertigen Phenol²⁷) läßt sich mit Colchicein nicht realisieren¹⁶). Merkwürdig ist in dieser Formulierung, daß das als Carbonyl vorliegende 6. Sauerstoffatom nicht funktionell nachweisbar ist, sondern erst nach der Eliminierung der Oxymethylen-Gruppe als phenolisches Hydroxyl reaktionsfähig ist. *J. W. Cook*²⁸) ist als erstem (1944) der direkte Umsatz dieses Sauerstoffatoms durch Einbau in einen heterocyclischen Ring gelungen. Entsprechend der Reaktion von *Sen-Gupta*²⁹), wonach Oxymethylencyclohexanon mit Cyanacetamid zu einem Chinolin-Derivat kondensiert, läßt sich Colchicin mit

¹⁹) *K. Meyer* u. *T. Reichstein*, *Pharmac. Acta Helveticae* 19, 127 (1944).
²⁰) *M. Sorkin*, *Helv. Chim. Acta* 29, 246 (1946).

²¹) *H. Lettré* u. *H. Kötting*, unveröffentlichte Versuche.

²²) *A. Windaus*, *S.-B. Heidelberg Akad. Wiss. mathem.-naturw. Kl.*, 1919, 16. Abhlg.

²³) *A. Windaus*, ebenda 1914, 18. Abhlg.

²⁴) *Claisen*, *Liebig's Ann. Chem.* 281, 345 (1894).

²⁵) *R. Grewé*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 71, 907 (1938).

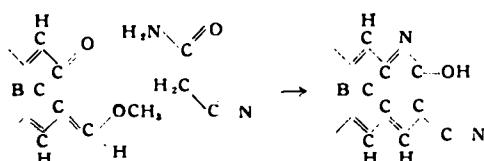
²⁶) *A. Windaus* u. *H. Schiele*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 56, 846 (1923).

²⁷) *Dakin*, *Chem. Zbl.* 1910, 1, 634.

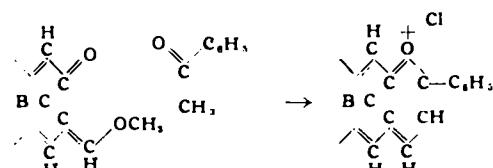
²⁸) *J. W. Cook*, *W. Graham*, *A. Cohen*, *R. W. Lapsley* u. *C. A. Lawrence*, *J. Chem. Soc. [London]* 1944, 322.

²⁹) *Sen-Gupta*, *J. Chem. Soc. [London]* 1915, 1354 (1915).

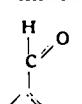
Cyanacetamid bei Gegenwart von NaOC_2H_5 zu einem allerdings amorphen Chinolin-Derivat $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_3\text{Cl}$ kondensieren.



Ohne Kenntnis der Arbeiten von Cook habe ich 1945 Colchicin analog mit β -Aminocrotonsäureester kondensiert (Kondensation von Oxymethylencyclohexanon mit β -Aminocrotonsäureester siehe U. Basu³⁰). Besonders glatt verläuft die 1945 von mir beobachtete Kondensation von Colchicin mit (substituiertem) Acetophenon und Chlorwasserstoff zu Benzopyrylium-Verbindungen (analog dem Salicylaldehyd³¹), die mit FeCl_3 schön krystallisierte Verbindungen geben. Gemeinsam mit H. Kötting³²) wurde gefunden



den, daß Oxymethylencyclohexanon in gleicher Weise zu einer Pyrylium-Verbindung kondensiert. Durch diese Kondensationsreaktionen scheint die von Windaus vorgeschlagene Formulierung des Ringes mit der Oxymethylen-Gruppe sehr gestützt und das Ungewohnte dieser tautomeren Form des Salicylaldehyds nur ein Beispiel mehr, daß die systematische organische Chemie neue Probleme aus der Chemie der Naturstoffe erhält. Der Guajacoldialdehyd ist ein Körper, der in seinen Reaktionen mit dem Colchicin Ähnlichkeit zeigt³³).


 Guajacoldialdehyd lässt sich im Colchicin das Hydroxyl der Oxymethylen-Gruppe nicht durch NH_2 ersetzen, während Colchicin glatt austauscht (Zeisel¹⁴); das ist einer der Punkte, in dem sich das Colchicin von bekannten Oxymethylen-Verbindungen unterscheidet.

Die Konstitution des Ringes A

Durch energische Oxydation mit KMnO_4 konnte Windaus¹) Colchicin zur 3,4,5-Trimethoxyphthalsäure abbauen, die von Bargellini und Molina³⁴) synthetisiert wurde. Windaus³³) konnte ihre Konstitution durch Spaltung mit Jodwasserstoff zu Gallussäure festlegen. Damit ist ein weiterer Ring im Colchicin bestimmt. Die Alkalischmelze des Colchicins liefert Trimellithsäure und Terephthalsäure, die für die Konstitutionsaufklärung des Colchicins keine Bedeutung erlangt haben. Ein dritter Ring ist von Windaus schon 1911 festgestellt worden, auf diese Versuche wird weiter unten eingegangen.

Untersuchung des Abbauproduktes $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$

Im N-Acetyljodcolchinol (methyläther) läßt sich mit Zink und Eisessig das Jod durch H ersetzen, man erhält N-Acetylcolchinol (Methyläther). Mit starker Salzsäure geht N-Acetylcolchinol (methyläther) in das freie Amin Colchinolmethyläther $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ über. Diesen haben Windaus und H. Schiele²) dem Hofmannschen Abbau über das quartäre Ammoniumhydroxyd unterworfen und kamen so zu der stickstoff-freien Verbindung $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Diese Verbindung sah Windaus als ein Tetramethoxy-methylphenanthren an, denn sie lieferte nach der Entmethylierung mit Jodwasserstoff bei der Zinkstaubdestillation einen Kohlenwasserstoff $\text{C}_{16}\text{H}_{14}$, der als 9-Methylphenanthren identifiziert werden konnte. Windaus und Kirchner³⁵) stellten 9-Methylphenanthren synthetisch in einer Modifikation der Pschorrschen Phenanthrensynthese durch

³⁰) U. Basu, Liebigs Ann. Chem. 512, 131 [1934]; 514, 292 [1934].
³¹) Decker u. v. Fellenberg, Liebigs Ann. Chem. 361, 32 [1909].

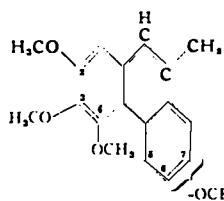
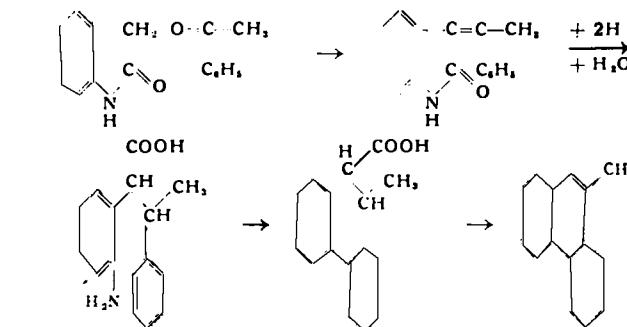
³²) H. Kötting, Diplomarbeit Göttingen 1946.

³³) Koetschet, Helv. Chim. Acta 13, 482 [1930]; K. W. Merz u. J. Hetzel, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 274, 292 [1936]; H. Lettré, G. Mahn u. W. Haede, unveröffentlichte Versuche.

³⁴) Bargellini u. Molina, Chem. Zbl. 1912, II, 1114.

³⁵) Windaus u. Kirchner, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, mathem.-naturw. Kl. 1921, 154; Windaus u. W. Eickel, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1871 [1924]; A. Schramme, Dissertation Göttingen 1926.

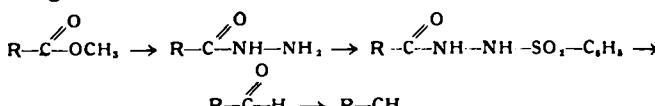
Kondensation von Oxindol mit Acetophenon, Hydrierung des Kondensationsproduktes, Hydrolyse, Diazotierung, Ringschluß



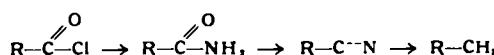
und Decarboxylierung unter Dehydrierung dar. Die Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ wäre das Tetramethoxy-Derivat und zwar kommen für die Stellung der Methoxyle die C-Atome 2, 3, 4 und 6 oder 7 in Frage. Daß 1, 2, 3 nicht besetzt ist, hatte Windaus aus unten zu besprechenden Abbauprodukten erschlossen.

In der 3,4,5-Trimethoxy-phthalsäure ist der Ring A, in der 4-Methoxy-phthalsäure aus N-Acetylcolchinolmethyläther und der 3-Jod-4-methoxy-phthalsäure aus N-Acetyljodcolchinolmethyläther der Ring C enthalten. Colchicin selbst wird als ein Derivat des 9, 10-Dihydrophenanthrens angesehen. Bei der Abspaltung der Acetyl-Gruppe vom Stickstoff des N-Acetylcolchinolmethyläthers tritt als Nebenreaktion eine Verseifung der Methoxyle im Ring A ein. Diese nicht näher charakterisierten Nebenprodukte lieferten bei der Oxydation mit CrO_3 in Eisessig 4-Methoxy-phthalimid, wodurch der Stickstoff seinen Platz am C-Atom 9 findet. Die CH_3 -Gruppe an C₁₀ wird bei der Bildung des Oxycolchicins (nach Zeisel³⁶) in eine CO-Gruppe verwandelt. Nicht festgelegt war durch diese Untersuchungen die relative Stellung von Keto-Gruppe und Oxymethylenäther-Gruppe im Ring C, die auch miteinander vertauscht werden konnten.

J. W. Cook³⁷) beschreibt 1944 die Synthesen des 2,3,4,6- und 2,3,4,7-Tetramethoxy-9-methyl-phenanthrens, von denen eines mit dem Windausschen Abbauprodukt hätte identisch sein müssen. Cook benutzte für die Synthese den Weg der Pschorrschen Phenanthren-Synthese und reduzierte die substituierte Phenanthren-9-carbonsäure über den 9-Aldehyd zur 9-Methyl-Verbindung. Er verwendet hierfür die Methode von McFadyen und Stevens³⁸) in folgenden Schritten:



Ich habe 1944 gemeinsam mit Frau Dr. Klie³⁹) den Übergang der Phenanthren-9-carbonsäure in 9-Methylphenanthren über die Stufen



durch Reduktion des Nitrils mit Hydrazin durchgeführt. Die größte Schwierigkeit der Synthese der Tetramethoxyphenanthrene liegt in der Darstellung des 2-Nitro-3,4,5-trimethoxy-benzaldehyds. Sharp⁴⁰) erhielt ihn durch Nitrierung von 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd in einer Höchstmenge von 20%, die von Cook und auch von uns nie erreicht wurde. Cook gelang die Darstellung dieses Aldehyds in einer befriedigenden Ausbeute durch Reduktion der 2-Nitro-3,4,5-trimethoxybenzoësäure nach der Methode von Reissert⁴¹): Chinolin mit Blausäure und Benzoylchlorid gibt 1-Benzoyl-1,2-dihydrochinaldinsäure-nitril, das bei der Hydrolyse Benzaldehyd und Chinaldinsäure liefert. Durch Kondensation des 2-Nitro-3,4,5-trimethoxybenzaldehyds mit 3- oder 4-Methoxyphenylsäure kam J. W. Cook zu den 2,3,4,7- und 2,3,4,6-Tetra-

³⁶) Zeisel, Mh. Chem. 34, 1181 [1913].

³⁷) G. L. Buchanan, J. W. Cook u. J. D. Laudon, J. chem. Soc. [London] 1944, 325.

³⁸) McFadyen u. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1936, 584.

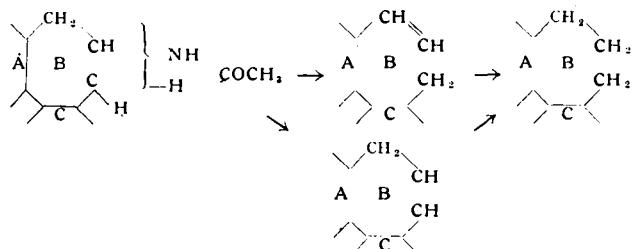
³⁹) M. Klie, Dissertation Göttingen 1944-45.

⁴⁰) Sharp, J. chem. Soc. [London] 1936, 1234.

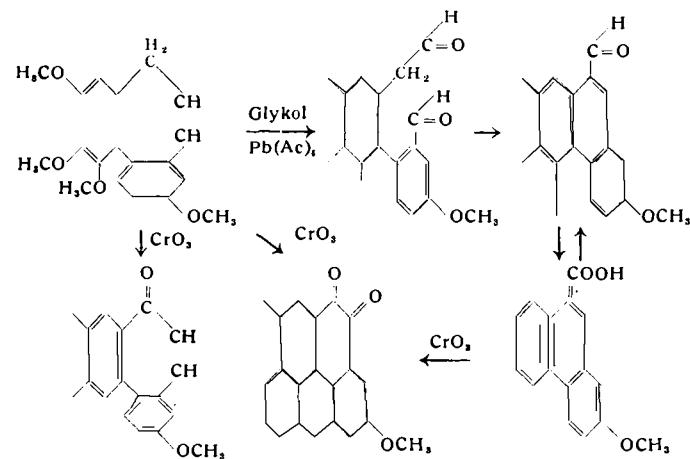
⁴¹) Reissert, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 1610 [1905].

methoxyphenanthren-9-carbonsäuren und von diesen zu den entsprechenden 9-Methyl-Derivaten. Keine der Verbindungen erwies sich als identisch mit dem *Windausschen* Desaminocolchinolmethyläther $C_{19}H_{20}O_4$.

Cook⁴²⁾ konnte weiter zeigen, daß die Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$ überhaupt kein Phenanthren-Derivat ist. Er stellt die Verbindung durch Einwirkung von P_2O_5 in siedendem Xylol durch Abspaltung von Acetamid aus N-Acetylcolchinol-methyläther her und fand, daß sie aus 2 Isomeren besteht, die durch katalytische Hydrierung in die gleiche Dihydro-Verbindung $C_{19}H_{22}O_4$ übergehen. Colchi-



nolmethyläther liefert mit HNO_2 ein Carbinol, das bei der H_2O -Abspaltung die beiden Isomeren ergibt. Durch Oxydation von $C_{19}H_{20}O_4$ mit Bichromat wurde ein Chinon $C_{18}H_{16}O_6$ erhalten, das als 2,3,4,7-Trimethoxy-phenanthrenchinon (erhalten durch Oxydation der entsprechenden synthetischen 9- oder 10-Carbonsäure) identifiziert wurde. Als Nebenprodukt entsteht ein α, β -ungesättigtes Keton $C_{19}H_{18}O_5$. Die Einwirkung von OsO_4 in Äther liefert ein Glykol $C_{19}H_{22}O_6$, das mit Bleitetraacetat einen Aldehyd $C_{19}H_{18}O_5$ liefert, der mit $KMnO_4$ die mit einem synthetischen Produkt identifizierte 2,3,4,7-Tetramethoxy-phenanthren-10-carbonsäure liefert. Der isomere Desaminocolchinolmethyläther ging bei der gleichen Reaktionsfolge in 2,3,4,7-Tetramethoxy-phenanthren-9-carbonsäure über. Diese Ergebnisse lassen sich nur so deuten, daß die Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$ ein Derivat des Dibenzocycloheptatriens ist, aus dem bei der Oxydation über den intermediären



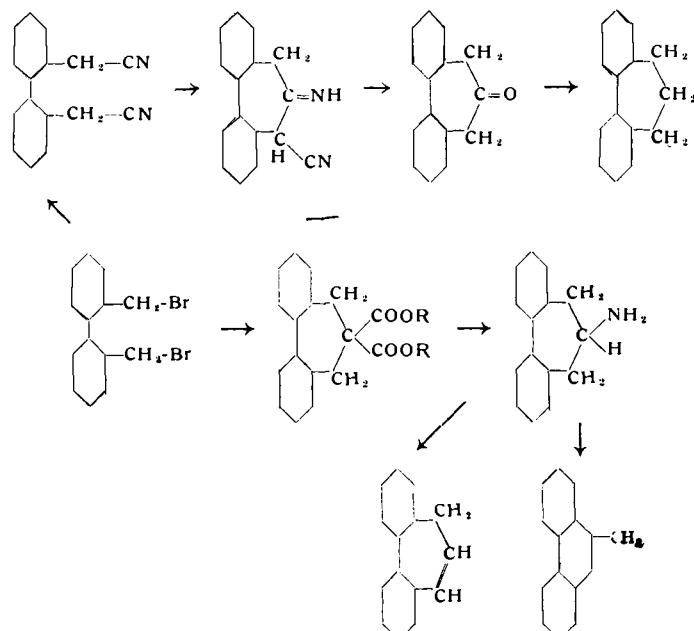
Dialdehyd die Phenanthren-Derivate sich bilden. Die Bildung des 9-Methylphenanthrens aus der entmethylierten Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$ erklärt Cook durch eine Umlagerung unter den Bedingungen der Zinkstaubdestillation.

Prüfung der Phenanthren-Struktur

Nachdem so durch Cook die Konstitution der Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$ einwandfrei geklärt ist, ergibt sich die Frage, welche Bedeutung diese Befunde für die Klärung der Konstitution des Colchicins selbst haben.

Die Unsicherheit der Stellung der Methoxyl-Gruppe im Ring C des N-Acetylcolchinol-methyläthers ist behoben, sie steht an dem C-Atom 7 eines Phenanthren-Skeletts und demgemäß die Oxy-methylen-Gruppe im Colchicin an C-Atom 6, wie es in der Formel I schon angegeben ist. Wesentlich ist es, ob diese Befunde auch Anlaß zur Aufgabe der Phenanthren-Struktur des Colchicins und Colchinolmethyläthers geben. Hierfür entscheidend ist, ob man annehmen kann, daß bei der Bildung der Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$ 1) aus Colchinolmethyläther durch Hofmannschen Abbau, 2) aus N-Acetylcolchinolmethyläther durch Abspaltung von Acetamid und

3) durch H_2O -Abspaltung aus dem Carbinol -- das aus Colchinolmethyläther mit HNO_2 erhalten wird -- nicht eine strukturelle Umlagerung vor sich gehen kann, die bei der Abspaltung von dem tertiären C-Atom der *Windausschen* Formulierung nicht unwahrscheinlich ist. Cook ist der Ansicht, daß keine Umlagerung stattfindet (Hinweis auf Stevens und Richmond⁴³⁾ und er gibt dem Colchinolmethyläther unter dieser Voraussetzung die Formulierung eines Cycloheptadien-Derivates. Eine Entscheidung hierüber müssen neue Abbaureaktionen ergeben, bei denen eine strukturelle Umlagerung in diesem Teil der Moleköl nicht anzunehmen ist. Gemeinsam mit H. Wichmann⁴⁴⁾ wurde das bisher unbekannte 3,4,5,6-Dibenzocycloheptadien-3,5, der Grundkohlenwasserstoff des Dihydro-desaminocolchinolmethyläthers und vielleicht des Colchinolmethyläthers, auf folgendem Wege synthetisiert und als schön krystallisiertes Produkt vom Schmelzpunkt 52° erhalten. Nach Kenner und Turner⁴⁵⁾ wurde o-Ditolybromid über das Dicyanid zu dem cyclischen Iminonitril kondensiert. Durch Hydrolyse zum Keton und dessen Reduktion nach Clemmensen wurde der Kohlenwasserstoff erhalten. Durch Umsetzung von Natriummalonester mit o-Ditolyldibromid wurde eine Dibenzocycloheptadien-carbonsäure erhalten, die durch Curtiuschen Abbau in ein Amin übergeführt wurde. Durch Erhitzen auf 320° wurde hieraus 9-Methylphenanthren und das nicht krystallisierte Dibenzocycloheptatrien erhalten. Aus dem Acetyl-Derivat des Amins wurde P_2O_5 in siedendem Xylol durch Abspaltung von Acetamid das Dibenzocycloheptatrien erhalten.



Diese synthetischen Produkte haben wir zu einem Vergleich ihrer Absorptionsspektren mit denen von Colchicin-Umwandlungsprodukten benutzt. E. Merkel und Ch. Wiegand⁴⁶⁾ wiesen darauf hin, daß die Absorptionsspektren ebener und unebener aromatischer Verbindungen sich charakteristisch unterscheiden. Während ebene kondensierte Ringsysteme durch scharfe Banden mit Feinstruktur ausgezeichnet sind, zeigen Moleküle, in denen die Benzolkerne gegeneinander verdreht sind, verwaschene Banden. Das Dibenzocycloheptadien enthält die Benzolringe nach dem Stuart-Modell um etwa 70° verdreht. Es müßte also in seinem Spektrum nicht dem Phenanthren, sondern dem Diphenyl gleichen. In Bild 1-4 sind die Spektren von Diphenyl, 9-Methylphenanthren, Dibenzo-cycloheptadien und des Dihydroproduktes der Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$ aus Colchicin einander gegenübergestellt*). Man erkennt die Verwandtschaft des Spektrums des Dibenzocycloheptadiens mit dem Diphenyl einerseits und dem Dihydro-Derivat der *Windausschen* Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$ andererseits, während alle Spektren von dem eines Phenanthrens scharf

⁴²⁾ Stevens u. Richmond, J. Amer. Chem. Soc. 63, 3132 [1941].

⁴³⁾ H. Wichmann, Dissertation Göttingen 1947; vgl. diese Ztschr. 59, 180 [1947].

⁴⁴⁾ Kenner u. Turner, J. Chem. Soc. [London] 99, 2101 [1911]; 103, 613 [1913].

⁴⁵⁾ E. Merkel u. Ch. Wiegand, Liebigs Ann. Chem. 537, 242 [1947]; Naturwiss. 1947, im Druck.

⁴⁶⁾ Für die Aufnahmen der Spektren sind wir Herrn Dr. E. Merckel, Bayer-Forschungsstätten Wuppertal-Elberfeld, zu großem Dank verpflichtet.

⁴²⁾ N. Barton, J. W. Cook u. J. D. Loudon, J. Chem. Soc. [London] 1945, 176.

unterschieden sind. Ähnlich ist die Verwandtschaft des Spektrums des Dibenzocycloheptadiens mit dem der Verbindung $C_{19}H_{20}O_4$

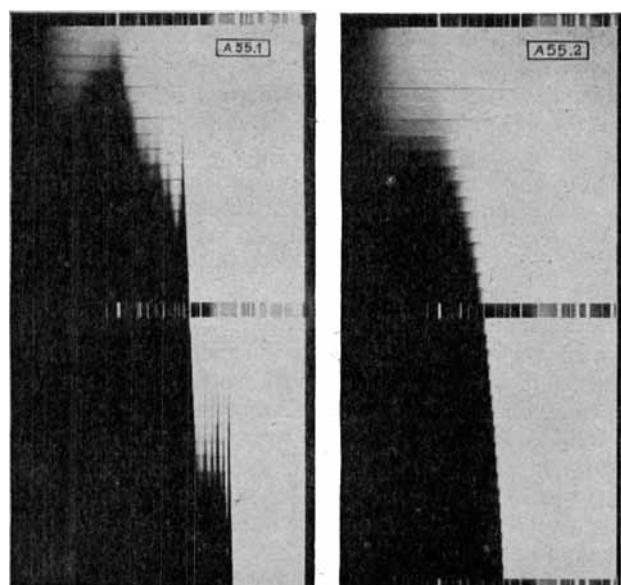


Bild 1
9-Methylphenanthren

Bild 2
Diphenyl

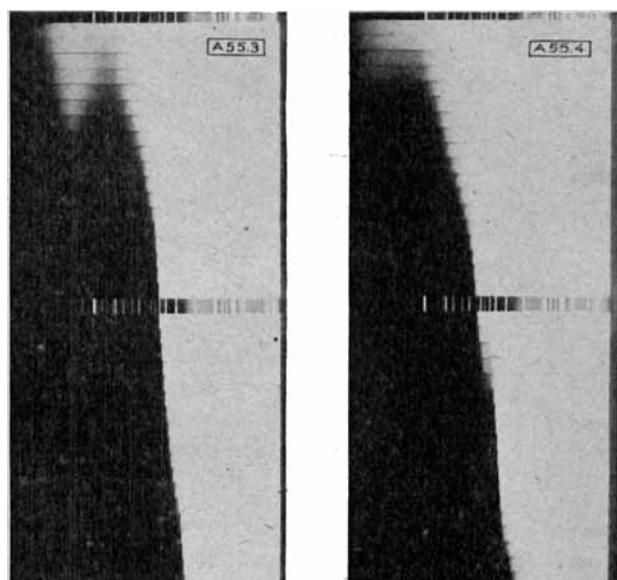


Bild 3
Dihydrodesamino-Colchinol-
methyläther

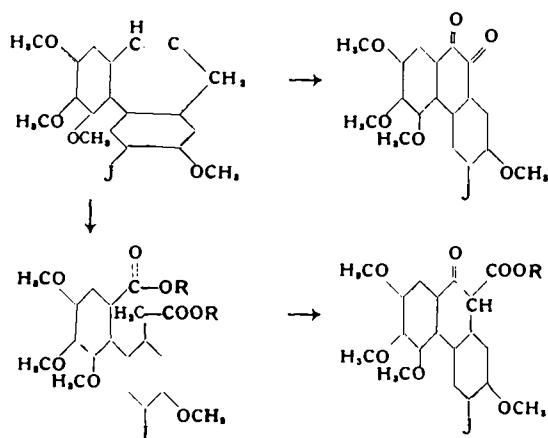
Bild 4
Dibenzocycloheptadien

selbst, die wieder von einem Phenanthren-Spektrum unterscheiden sind. Diese physikalische Methode steht also in bester Übereinstimmung mit den von Cook auf chemischem Wege festgelegten Formulierungen der Colchicin-Abbauprodukte $C_{19}H_{20}O_4$ und $C_{19}H_{22}O_4$. Die Frage, ob der N-Acetyl-colchinolmethyläther selbst ein Derivat des Dibenzocycloheptadiens ist, wagen wir nach den uns bisher vorliegenden Spektren noch nicht zu entscheiden; wir sind noch mit der Synthese entsprechender Modellsubstanzen beschäftigt.

D. S. Tarbell, H. R. Frank und P. E. Fanta⁴⁷⁾ beschreiben 1946 den Cookschen Befunden analoge Reaktionen des Desamino-jod-colchinolmethyläthers, der durch Acetamid-Abspaltung aus N-Acetyl-jod-colchinolmethyläther mit P_2O_5 in siedendem Xylool dargestellt wurde. Durch Oxydation mit $KMnO_4$ ist die Verbindung in ein Tetramethoxy-jod-phenanthrenchinon und eine Dicarbon-

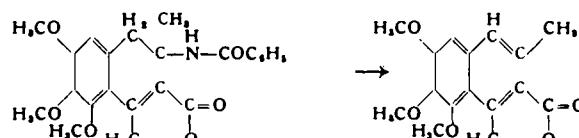
⁴⁷⁾ D. S. Tarbell, H. R. Frank u. P. E. Fanta, J. Amer. Chem. Soc. 68, 502 [1946].

säure übergeführt worden, die der inneren Esterkondensation fähig war.

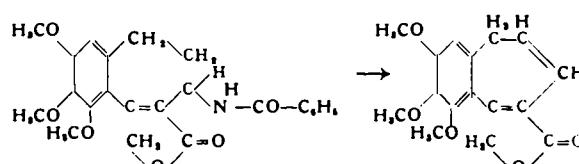


Der Ring B

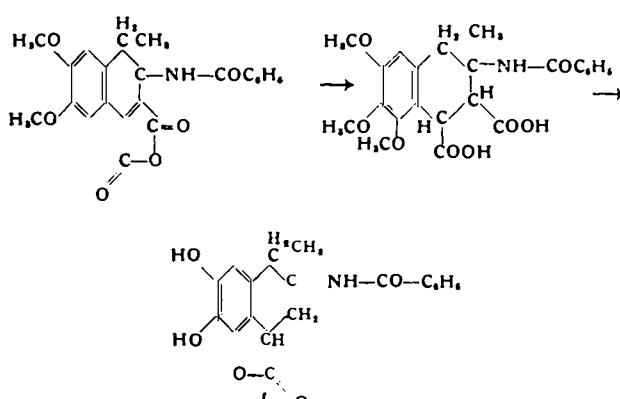
Für die Bestimmung der Gliederzahl des Ringes B werden Produkte von Bedeutung sein, die Windaus⁴⁸⁾ durch gelinde Oxydation von Colchicin-Derivaten erhielt. Die N-Benzoyltrimethyl-colchicinsäure geht durch Oxydation mit $KMnO_4$ in N-Benzoyl-colchid $C_{23}H_{23}O_6N$ und N-Benzoylcolchicinsäureanhydrid $C_{23}H_{21}O_5N$ über. Das N-Benzoylcolchid ist ein Lacton, das beim Erhitzen auf 250° oder mit alkoholischer Salzsäure Benzamid abspaltet und eine optisch inaktive Verbindung $C_{16}H_{16}O_6$ liefert. Das Lacton und den Übergang in das „Trimethoxy-homo-naphtid“ formuliert Windaus folgendermaßen und sieht in der Ausbil-



dung des aromatischen Systems die treibende Kraft der Benzamid-Abspaltung. Nach der Cookschen Formulierung würde es sich hierbei um Benzocycloheptadien-Derivate handeln.



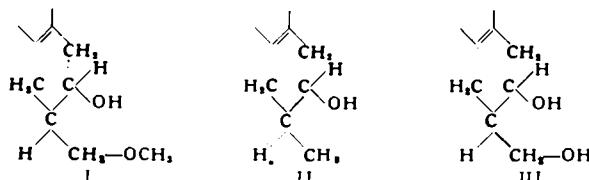
Das N-Benzoylcolchicinsäureanhydrid $C_{23}H_{21}O_5N$ liefert mit Zinkstaub und Essigsäure eine gesättigte Dicarbonsäure $C_{23}H_{26}O_8N$; durch Erhitzen mit HJ geht es in eine Verbindung $C_{19}H_{17}O_6N$ über. Diese Reaktionen formuliert Windaus:



Aus der Lactonbildung konnte Windaus die peri-Stellung eines Hydroxyls im Ring A zu der aus dem Ring C stammenden Carboxyl-Gruppe erschließen und damit die Stellung der 3 Methoxy festlegen. Nach Cook würde man diese Produkte analog als Benzocycloheptan-Derivate formulieren müssen.

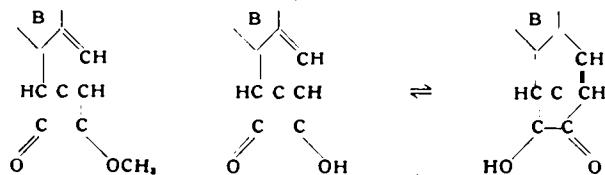
Zur Konstitution des Ringes C

Die katalytische Hydrierung von Colchicin und Colchicein ist von *K. Bursian*¹⁵⁾ eingehend untersucht worden. In Eisessig nimmt Colchicin bei Gegenwart von PtO_2 etwa $3\frac{1}{2}$ Mol H_2 auf. Das Reaktionsprodukt besteht aus einem Hexahydrocolchicin $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}$ und einer Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$. Hexahydrocolchicin enthält eine acylierbare Hydroxyl-Gruppe, mit Benzopersäure wird 1 Atom O addiert, *Bursian* gibt das Ergebnis der Hydrierung durch das Formelbild I wieder. Die Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ wird



durch reduktive Abspaltung der Methyläther-Gruppe gedeutet (II). Die gleiche Verbindung entsteht auch durch Hydrierung von Colchicein neben dem Hexahydrocolchicein $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$ (III). Nach *Kötz*¹⁶⁾ werden Oxymethylenketone durch katalytische Hydrierung in Methylketone verwandelt, was analog nach *Windaus* und *Schiele*¹⁷⁾ auch für aromatische o-Oxylaldehyde gilt; danach wäre die Entstehung des Nebenproduktes $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}$ verständlich.

*M. J. S. Dewar*¹⁸⁾ nimmt für den Ring C des Colchicins eine Struktur an, wie sie in der „spipitic acid“ vorliegt¹⁹⁾. Der Ring C wird als ein Siebenring mit einer Keto-Gruppe, zwei Doppelbindungen und einer Enol-Gruppierung angenommen, von der sich

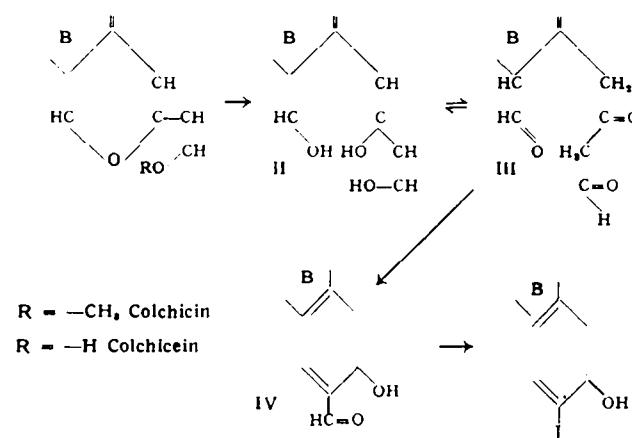


die isomeren Ester oder Äther als Strukturisomere ableiten würden. Die Bildung aromatischer Derivate erklärt *Dewar* durch eine Art Benzilsäureumlagerung. Das Hexahydrocolchicein verbraucht nach *Dewar*²¹⁾ 0,6 Mol Bleitetraacetat; die Aldehydnatur des Reaktionsproduktes ist qualitativ durch die Reaktion mit *p*-Nitrophenylhydrazin nachgewiesen. Hexahydrocolchicein müßte demnach entgegen der *Windausschen* Formulierung ein 1,2-Glykol sein. *Cook* bezeichnet die *Dewarsche* Formulierung als „based on unwarranted speculation“, doch wird eine weitere experimentelle Prüfung dieser Formulierung notwendig sein.

Ebenso wie *Dewar* eine sekundäre Bildung des Sechsringes beim N-Acetyl-jod-colchinol annimmt, äußern sich auch *K. Meyer* und *T. Reichstein*²⁰⁾: „Will man also annehmen, daß Colchicin und Colchicein nicht die angegebenen Formeln besitzen, so ist am ehesten daran zu denken, daß Ring C darin falsch formuliert ist und daß dieser erst bei der Behandlung mit Jod und Kalilauge in den 6-Ring des N-Acetyljodcolchinols übergeht“. Es lassen sich tatsächlich eine Reihe von Formulierungen angeben, aus denen der 6-Ring des N-Acetylcolchinols erst durch Umlagerung entsteht. Eine solche Formel sei hier diskutiert. Der Ring C des Colchicins ist ein Pyron-Derivat mit der Oxymethylenäther-Gruppe in der Seitenkette.

In alkalischer Lösung wird der Pyronring hydrolytisch gespalten zu der Trienol-Verbindung II, aus der durch Ansäuerung wieder Colchicein entsteht. II steht im Gleichgewicht mit III. Bei der Einwirkung von J_2 wird III über IV, das eine tautomere Form der *Windausschen* Colchicein-Formel darstellt, oder eine ähnliche wasserreichere Form in N-Acetyljodcolchinol umgewandelt. Diese Formel, die in Details z. B. im Ring B sicher noch korrekturbedürftig wäre, erklärt gut den indifferenten Charakter des 6. Sauerstoffatoms im Colchicin und Colchicein, das durch die Umwandlung vom Ringsauerstoffatom zur phenolischen Hydroxyl-Gruppe reaktionsfähig wird. Die Fähigkeit der Salzbildung würde gedeutet und auch die Kondensationen mit Cyanacetamid und mit Acetophenon ließen sich formulieren. Schwierig wäre zu verstehen, daß

Colchicin mit Ammoniak nicht den Brückensauerstoff gegen N austauscht, sondern nur das Enol-methoxyl mit $-\text{NH}_2$ ersetzt.



Diese mögliche Formulierung, deren arbeitshypothetischer Charakter betont sei, war der Anlaß für uns das Verhalten des Colchicins gegen Alkalien neu zu untersuchen. Gemeinsam mit Herrn Dr. *H. Fernholz* wurde gefunden, daß Colchicin mit wäßrigem Alkali – in Übereinstimmung mit *Zeisel*¹⁴⁾ – nur in Colchicein übergeführt wird bzw. daß aus der alkalischen Lösung nach Ansäuerung Colchicein erhalten wird. Mit alkoholischem Alkali und vor allem mit Natriumäthylat bildet sich neben Colchicein eine Substanz von saurem Charakter. Die Festlegung ihrer Summenformel hat große Schwierigkeit bereitet, da die Substanz Lösungsmittel sehr festhält. Ihr Methylester, der mit Diazomethan oder methylalkoholischer Salzsäure entsteht, hat eindeutig die Zusammensetzung $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$, ist also ein Isomeres des Colchicins. Die freie Säure ist demnach eine isomere Form des Colchiceins. Analytisch sind 3 Methoxyle, eine Acetyl-Gruppe und ein Äquivalentgewicht um 380 bestimmt. Wir hatten erwartet, bei dieser alkalischen Spaltung einen Abbau von mehreren C-Atomen zu bekommen. Die Isomerisierung des Colchicins kann von der *Windausschen* Formel (damit aber auch der Pyron-Formel) folgendermaßen gedeutet werden: Colchicin erleidet, u. U. nach vorhergehender Anlagerung von Alkohol, als Derivat eines β -Ketoaldehyds eine hydrolytische (od. alkoholytische) Spaltung zu einer Aldehyd-acetal-säure, die durch eine innere *Perkin*-Kondensation und Alkoholabspaltung eine Säure $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}$ liefert.

Diese Umlagerungsreaktion bringt keine Entscheidung für die Pyronformel oder die *Windaussche* Formulierung des Ringes C; sie läßt sich durch die Möglichkeit einer Benzilsäureumlagerung auch von der *Dewarschen* Formel ableiten. Wir glauben aber, daß dieses Isomere des Colchiceins für weitere Abbaureaktionen herangezogen werden kann. Das Verhalten des Colchicins gegen alkoholisches Alkali zeigt, daß der Ring C ebenso zu Umlagerungen befähigt ist, wie sie am Ring B festgestellt wurden. Es ist als ein glücklicher Umstand anzusehen, daß *Zeisel* vor 60 Jahren das Colchicin mit Säure oder wäßrigem Alkali hydrolysiert hat und nicht mit alkoholischem Alkali gearbeitet hat: hierbei hätte er tatsächlich ein Säure erhalten, als er das Colchicin für einen Ester hielt.

Eine andere Isomerisierung erleidet das Colchicin im Licht, wie *Grewé*²²⁾ kürzlich mitteilte. Das hierbei entstehende „Lumicolchicin“ ist mit dem Methylester der durch Alkali entstehenden Säure nicht identisch. Ich möchte hervorheben, daß *R. Grewé* (Privatmitteilung) unabhängig von mir ähnliche Formeln wie die obige Pyron-Formel diskutiert hat.

Das breite experimentelle Material, das *Windaus* über das Colchicin und seine Reaktionsprodukte beigebracht hat, ist in den letzten Jahren noch wesentlich vermehrt worden. Die neuen Versuche haben die Frage der Konstitution des Colchicins neu aufgeworfen, aber noch nicht zu einer endgültigen Klärung geführt. Es erscheint mir daher noch nicht an der Zeit zu diskutieren, ob Differenzen zwischen Colchicin und den als *Mitosegifte* erkannten synthetischen Stilbylaminen bestehen. Nachdem wir seit 1939 viele hundert Substanzen auf ihre Wirkung auf die Zellteilung

¹⁵⁾ *Kotz u. Schäffer*, J. prakt. Chem. (2) 88, 604 [1914].

¹⁶⁾ *M. J. S. Dewar*, Nature [London] 155, 142 [1945].

¹⁷⁾ *M. J. S. Dewar*, ebenda 155, 50 [1945].

¹⁸⁾ *M. J. S. Dewar*, ebenda 155, 479 [1945].

¹⁹⁾ *R. Grewé*, Naturwiss. 33, 187 [1947].

untersucht und zahlreiche Faktoren mit gleicher Wirkung gefunden haben, müssen wir feststellen, daß Colchicin und Derivate von den rein organischen Stoffen die wirksamsten sind, die allen bisher untersuchten synthetischen und natürlich vorkommenden Stoffen quantitativ an Wirksamkeit voraus sind. Es ist denkbar, daß die weitere analytische Untersuchung des Colchicins die synthetischen Versuche zur Darstellung von Mitosegiften auch auf neue Wege leiten wird.

Nachtrag bei der Korrektur (31. XII. 1947)

Verhalten gegen Benzopersäure: Dr. H. Fernholz⁶³⁾ hat im Rahmen unserer Arbeiten die Beobachtung gemacht, daß Colchicin in Übereinstimmung mit Bursian¹⁵⁾ bei Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel gegen Benzopersäure beständig ist, in benzolischer Lösung jedoch 6 Atome Sauerstoff aufnimmt. Der Sauerstoff-Verbrauch führt jedoch nicht von der Bildung von Oxyden her, sondern von einer Aufspaltung der methoxyl-haltigen Ringe. Diese Reaktionsweise der Benzopersäure wurde an einer Reihe von Phenoläthern modellmäßig geprüft. Es gelang, den N-Acetylcolechinolmethyläther unter Ver-

⁶³⁾ Tagung der Ges. dtsch. Chemiker in der brit. Zone in Bonn, demnächst in dieser Ztschr.

brauch von 8 Atomen Sauerstoff zu einer Tetraoarbonsäure zu oxydieren, in der die Ringe A und C aufgespalten sind. Diese Substanz wird zur Klärung der Größe des Ringes B von Bedeutung sein.

Synthese des 3,4,5,6-Dibenzocycloheptatriens-1,3,5: Inzwischen haben J. W. Cook, G. T. Dickson und J. D. Loudon⁶⁴⁾ die Synthese dieser Verbindung auf dem gleichen Wege wie H. Wichtmann⁴⁴⁾ beschrieben. Die Arbeit der englischen Autoren ist am 13. IX. 1946 zum Druck gegeben; zu diesem Zeitpunkt hatten wir die Verbindung noch nicht in den Händen.

Umlagerung mit Alkali: Dr. J. Ch. Salfeld⁶⁵⁾ hat inzwischen die durch Umlagerung mit Alkali aus Colchicin entstehende Säure oxydativ abgebaut, wobei Trimellithsäure gefaßt wurde. Die oben angegebene Bildungsmöglichkeit der Säure $C_{22}H_{30}O_6N$ würde beim oxydativen Abbau Hemimellithsäure erwarten lassen. Diese vermutete Reaktionsfolge kann also nicht zutreffen. Die einfachste Erklärung der Bildung der Säure besteht in der Annahme einer Cannizzaro-Reaktion zwischen der Carbonyl- und der Aldenol-Gruppe der Windaus'schen Formel zu einer Oxsäure, die sich durch Wasserabspaltung zu einer aromatischen Carbonsäure stabilisiert, aus der durch Oxydation die Trimellithsäure hervorgehen kann.

Eingeg. am 3. Juli 1947 [A 55].

⁶⁴⁾ J. Chem. Soc. [London] 1947, 746.

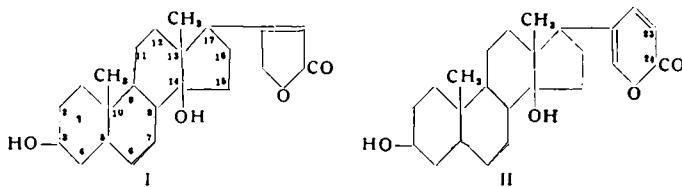
Die pflanzlichen Herzgifte

Von Dozent Dr. RUDOLF TSCHESCHE, Chemisches Staatsinstitut u. Stationslaboratorium der Kinderklinik Hamburg-Eppendorf

Im Jahre 1934 wurde das erste Mal zusammenfassend über dieses Teilgebiet der Steroidforschung in dieser Zeitschrift berichtet¹⁾. Bekanntlich sind die pflanzlichen Herzgifte Glykoside, die sich aus einem Aglykon und ein oder mehreren Zuckern aufbauen. Damals war es gelungen, die schon 1915 von Windaus²⁾ geäußerte Vermutung, daß die Herzgiftaglykone den Sterinen und Gallensäuren nahe verwandt seien, durch Überführung eines Vertreters, nämlich des Uzarigenins in ein Gallensäurederivat exakt zu beweisen³⁾. In ähnlicher Weise gelangte Jacobs⁴⁾ für das Digitoxigenin zu dem gleichen Ergebnis, später wurde von A. Stoll⁵⁾ der Beweis auch für das Aglykon des Scillarens geführt. Durch chemische Verknüpfung der Mehrzahl der anderen bekannten Aglykone untereinander und mit den eben erwähnten wurde diese Feststellung auch für die anderen zwingend^{6a)}. Seit dieser Zeit ist nun das Gebiet weiter ausgebaut, die Zahl der in reiner Form isolierten Glykoside bedeutend vermehrt und auch unsere Kenntnisse der feineren konstitutionellen Einzelheiten sind vertieft worden^{6a)}.

Die Herzgifte lassen sich nach der Natur des Aglykons in zwei große Gruppen einteilen, je nachdem dieses 23 oder 24 Kohlenstoff-Atome enthält (Tabelle I). Die erste Gruppe trägt an dem Vierlingsystem der Steroide einen einfach ungesättigten Lacton-Fünfring, in dem die Doppelbindung in α , β -Stellung zur Carboxylgruppe steht. Die Vertreter dieses Typs geben die sogenannte Legal-Reaktion, eine Rotfärbung mit Nitroprussid-Natrium und Alkali und den Baljet-Test mit alkalischer Pikrinsäure-Lösung. Die andere Gruppe mit 24 C-Atomen trägt an C₁ einen zweifach ungesättigten Lacton-Sechsring und gibt die eben erwähnten Reaktionen nicht. Von diesem Typ leiten sich auch die Krötengifte^{6b)} ab. Die beiden Gruppen werden durch die Formeln I und II wiedergegeben. In allen Aglykonen findet sich eine sekundäre Hydroxylgruppe an C₃, welche die Verknüpfung mit den Zuckern vermittelt und eine tertiäre an C₁₄. Darüber hinaus unterscheiden sich die

einzelnen Vertreter entweder durch die sterischen Verhältnisse an C₃ oder C₅, zusätzliche Hydroxyl-Gruppen, eine Aldehyd-Gruppe an C₁₀ statt eines Methyls oder auch durch eine weitere Doppelbindung im Ringsystem. In der folgenden Tabelle sind die bisher



bekannten Aglykone und die Stellung der Substituenten in ihnen aufgeführt; es finden sich Angaben über die sterischen Verhältnisse, soweit diese bekannt sind. Diejenigen Aglykone, die nicht als solche, sondern nur in Form ihrer Anhydroverbindungen bisher gefaßt werden konnten, weil die Glykoside schwer spaltbar sind, sind in Klammern gesetzt. Bei der Hydrolyse tritt Verlust der Hydroxyl-Gruppe an C₁₄ als Wasser unter Ausbildung einer neuen Doppelbindung ein. Ebenso stehen solche Aglykone in Klammern, deren Konstitution aus anderen Abwandlungsprodukten abgeleitet werden mußte.

Wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, sind bis auf die von Calotropis procera alle Herzgifte Glykoside^{21a,*} (Vergl. Tab. 2). Unter den Zuckern finden sich eine Reihe von Vertretern, die bisher nur hier in der Natur beobachtet worden sind, so die Digitoxose, die Cymarose, die Oleandrose, die Sarmentose, die Digitalose, die Cerberose und die Antiarose. Von diesen sind die vier zuerst genannten 2-Desoxyzucker und zwar bis auf die Digitoxose Methylether davon. Die Konstitution der Digitoxose (Formel III) wurde von Micheal^{22,23a)} bestimmt, die Cymarose^{22b)} ist der 3-Methyläther davon, während die Konfiguration der Oleandrose und Sarmentose nicht bekannt sind. Die Digitalose wurde von O. T. Schmid und Mitarb.^{23,24a)} aufgeklärt, sie hat die Formel IV und ist eine d-Galaktomethylose. Ein ähnlicher Zucker dürfte auch die Antiarose und die Cerberose sein.

* Fußnote 7 bis 21 vgl. Tabelle 2, S. 225.

^{21a)} Zur Isolierung der Glykoside haben T. Reichstein und Mitarb. 6d-h) ein sehr bemerkenswertes Reinigungsverfahren in der adsorptiven Trennung der Acetyl-Derivate an der Aluminiumoxyd-Säule entwickelt. Aus den kristallisierten Acetyl-Derivaten werden die Acetyle durch Behandlung mit Kaliumbicarbonat wieder entfernt.

²²⁾ F. Micheal, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 346 [1930].

^{22a)} Ueber eine neue Synthese der Digitoxose siehe M. Gut u. D. A. Prins, Helv. Chim. Acta 30, 1223 [1947] und B. Iselin u. T. Reichstein, eben-

da 27, 1203 [1944].

^{22b)} Zur Synthese der Cymarose vgl. D. A. Prins, Helv. Chim. Acta 29, 378 [1946].

²³⁾ O. T. Schmid, W. Mayer u. A. Distelmaier, Liebigs Ann. Chem. 555, 26 [1943].

^{23a)} Zur Synthese der Digitalose vgl. O. T. Schmid u. E. Wernicke, Liebigs Ann. Chem. 558, 70 [1947].

¹⁾ R. Tschesche, diese Ztschr. 47, 729 [1934].

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 202 [1915].

³⁾ R. Tschesche, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 229, 219; Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 7 [1935].

⁴⁾ W. A. Jacobs u. R. C. Elderfield, Science 80, 434 [1934].

⁵⁾ A. Stoll, A. Hoffmann u. A. Helfenstein, Helv. chim. Acta 18, 644 [1935].
^{6a)} Inzwischen ist weiter das Digoxigenin durch H. W. Mason und W. Hoehn J. Amer. chem. Soc. 60, 2834 [1938], 61, 1614, [1939] zu 3a,12a-Dioxy-aetiocholansäure abgebaut worden. F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. chim. Acta 28, 1472 [1945], haben aus Digitoxigenin 3 β -Oxy-aetiocholansäure gewonnen. Ferner hat K. Meyer, Helv. chim. Acta 29, 1581 [1946], Göttingen in 3 β -Acetoxyaetio-cholen (16)-säureester verwandeln können.

^{6b)} In die Literaturzusammenstellung sind in wesentlichen nur die neueren Arbeiten seit 1934 aufgenommen worden, bei den älteren Arbeiten sei auf die Zusammenfassungen von W. A. Jacobs, Physiologic. Rev. 13, 222 [1933], R. C. Elderfield, ebenda 17, 187 [1936], A. Stoll: The Cardiac Glycosides, Pharmaceut. Press London 1937 u. R. Tschesche, Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmakol. 38, 31 [1936] hingewiesen.

⁷⁾ Vgl. Behringer, Die Krötengifte; diese Ztschr. 56, 83, 105 [1943].