

# ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

71. Jahrgang · Nr. 20 · Seite 637–656 · 21. Oktober 1959

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

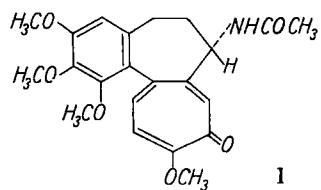
## Synthese des Colchicins

Von Dr. J. SCHREIBER, Dr. W. LEIMGRUBER, M. PESARO, Dr. P. SCHUDEL  
und Dr. A. ESCHENMOSER<sup>1)</sup>

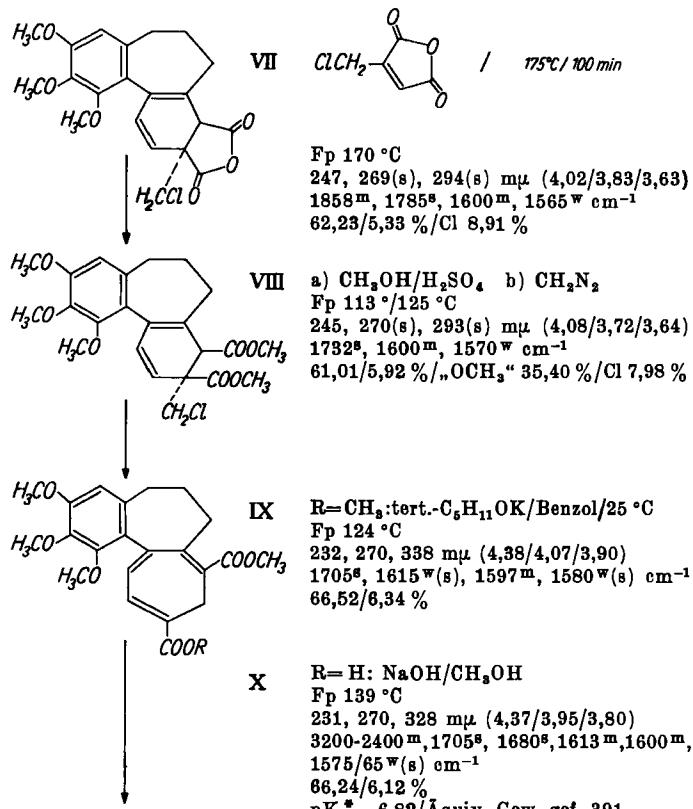
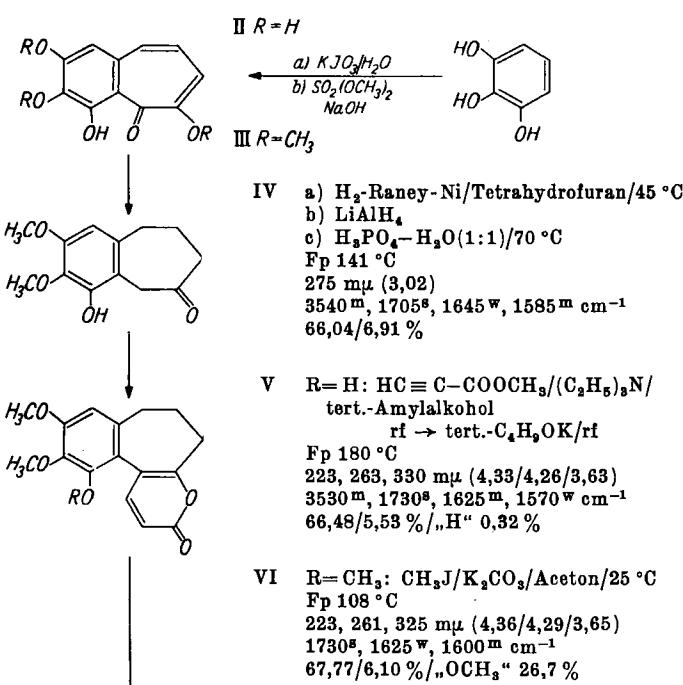
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

Diese Totalsynthese geht von Purpurogallin aus und führt in 20 Stufen über Desacetylaminocolchicein und ( $\pm$ )-Desacetyl-isocolchicinamid zum natürlichen (–)-Colchicin.

Das seit über einem Jahrhundert<sup>2)</sup> bekannte Hauptalkaloid der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale* L.), Colchicin, nimmt in struktur-chemischer Beziehung und auch hinsichtlich seiner biologischen Wirkung eine Sonderstellung unter den Alkaloiden ein. Die Aufklärung seiner Konstitution im Sinne der Formel I, das Resultat zum Teil klassischer Untersuchungen verschiedener Forschungsgruppen<sup>3)</sup>, ist im laufenden Jahrzehnt abgeschlossen worden. Hier berichten wir über eine Totalsynthese dieses Naturstoffes.



Schema 1<sup>4)</sup>

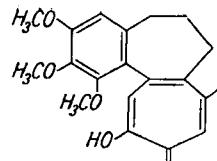


<sup>2)</sup> P. J. Pelletier u. J. B. Caventou, Ann. chim. phys. [2] 14, 82 [1820]; Ph. L. Geiger, Ann. Chem. Pharm. 7, 274 [1833]; M. L. Oberlin, Ann. chim. phys. [2] 50, 108 [1857].

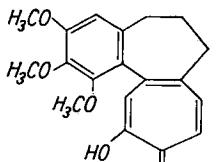
<sup>3)</sup> Vgl. die Zusammenfassung der älteren Arbeiten, besonders jener von S. Zeisei u. Mitarb. (1883–1913) und A. Windaus u. Mitarb. (1910–1924), in R. H. F. Manske u. H. L. Holmes, The Alkaloids, II, Academic Press Inc., New York 1952; J. W. Cook u. J. D. Loudon, Colchicine, S. 261–329; ferner u. a.: M. J. S. Dewar, Nature [London] 155, 142 [1945]; J. Čech u. F. Šantavý, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. [Prag] 14, 532 [1949]; J. W. Cook, J. Jack, J. D. Loudon, G. L. Buchanan u. J. MacMillan, J. chem. Soc. [London] 1951, 1397; H. Rapoport, A. R. Williams u. M. E. Cisney, J. Amer. chem. Soc. 73, 1414 [1951]; M. V. King, J. L. De Vries u. R. Pepinsky, Acta Crystalogr. 5, 437 [1952]; H. Corrodi u. E. Hardeger, Helv. chim. Acta 38, 2030 [1955].

<sup>4)</sup> In den Schemata 1–4 sind für jedes Zwischenprodukt angegeben: 1.) Reaktionsbedingungen der jeweils zur entsprechenden Verbindung führenden Stufe; rf = Rückfluß; 2.) Schmelzpunkt (unkorrigiert); 3.) UV-Spektrum, aufgenommen in Äthanol (Ausnahmen sind besonders vermerkt); 4.) IR-Spektrum; die für die Interpretation wichtigen Banden im Gebiete 1500–3700 cm⁻¹; aufgenommen in 5-proz. Chloroform-Lösung (Ausnahmen sind besonders vermerkt); s, m, w bedeuten approximative Intensitätsbezeichnungen: stark, mittel, schwach; e) Analysenwerte der CH-Bestimmung.

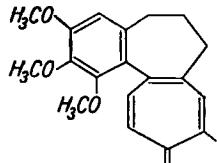
<sup>1)</sup> Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren Gegenstand eines Vortrages vor der „Gordon Research Conference on Steroids and Related Natural Products“ in New Hampton, USA, 6. Aug. 1959.



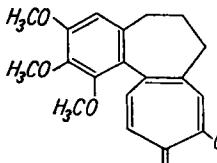
XI a)  $\text{OsO}_4$  b)  $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{O}_2/\text{rf}/3 \text{ h}$   
 $\text{Fp } 148^\circ/158^\circ \text{ C}$   
 251,301,350,420  $\mu\text{m}$  (4,13/4,11/4,08/4,03)  
 in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1 \text{ Vol \% } 0,1 \text{ n NaOH}$   
 248, 315, 385  $\mu\text{m}$  (4,40/4,19/3,93)  
 in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1 \text{ Vol \% } 0,1 \text{ n HCl}$   
 3220<sup>w</sup>, 1735<sup>s</sup>, 1620<sup>m</sup>, 1600<sup>s</sup>, 1535<sup>m</sup>  $\text{cm}^{-1}$   
 65,34/5,74 %, „OCH<sub>3</sub>“ 32,12 %  
 $\text{pK}_{\text{Mcs}}^*$  7,72



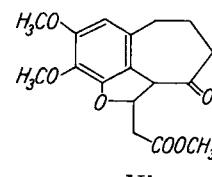
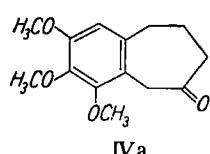
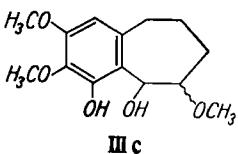
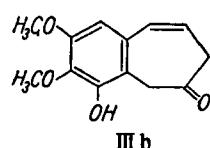
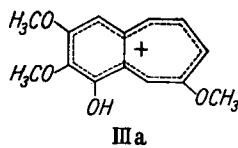
XII a) 1 n NaOH/rf/30 min.  
 b)  $260^\circ \text{C}/10 \text{ min.}/\text{Quarzpulver}$   
 $\text{Fp } 144^\circ \text{ C}$   
 242, 251(s), 308, 352(s), 372, 385  $\mu\text{m}$   
 (4,48/4,36/4,25/3,98/4,03/4,01)  
 in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1 \text{ Vol \% } 0,1 \text{ n HCl}$   
 246,289,348,415  $\mu\text{m}$  (4,33/4,32/4,15/4,11)  
 in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 1 \text{ Vol \% } 0,1 \text{ n NaOH}$   
 3200<sup>w</sup>, 1615<sup>m</sup>, 1595<sup>s</sup>, 1550<sup>m</sup>  $\text{cm}^{-1}$   
 69,72/5,97 %  
 $\text{pK}_{\text{Mcs}}^*$  9,02



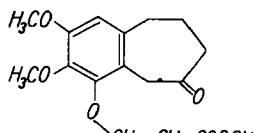
XIII a)  $\text{TsCl}/\text{Pyridin}$  b)  $\text{NH}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/100^\circ \text{ C}$   
 $\text{Fp } 216^\circ \text{ C}$   
 248, 278(s), 355, 374, 403(s)  $\mu\text{m}$   
 (4,51/3,95/4,31/4,25/4,04)  
 3540<sup>w</sup>, 3380<sup>m</sup>, 1605<sup>s</sup>, 1535<sup>s</sup>,  $\text{cm}^{-1}$   
 (38 Banden)  
 69,70/6,67 %/N 4,38 %



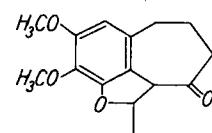
XIV 2 n NaOH/Dioxan/rf  
 $\text{Fp } 158^\circ \text{ C}$   
 244, 355  $\mu\text{m}$  (4,57/4,30)  
 3360<sup>m</sup>, 3180<sup>m</sup>, 1600<sup>s</sup>, 1590(s)<sup>s</sup>, 1545<sup>s</sup>  $\text{cm}^{-1}$   
 in KBr (45 Banden)  
 68,88/6,06 %



Bei der in tert.-Amylalkohol durch Triäthylamin induzierten und durch nachträgliche Zugabe von Kalium-tert.-Amylat bewirkten Kondensation von IV mit Propiolsäuremethylester entsteht in einer leicht und einheitlich ablaufenden Reaktionsfolge das tricyclische Hydroxy- $\alpha$ -pyron-Derivat V. Diese Annellierung verläuft über Zwischenprodukte der Struktur Va und Vb; bei Anwendung entsprechend modifizierter Reaktionsbedingungen lassen sich kristallisierte Isomere dieses Typus in hoher Ausbeute isolieren.

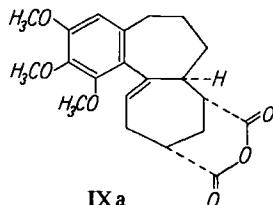


Va

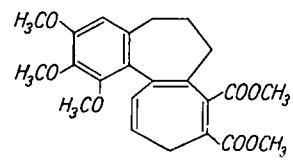


Vb

Das Trimethoxy- $\alpha$ -pyron-Derivat VI geht beim Erhitzen mit Chlormethyl-maleinsäureanhydrid<sup>10)</sup> unter gleichzeitiger Abspaltung von Kohlendioxyd eine Dien-Reaktion ein, wobei sich in über 70-proz. Ausbeute ein tetracyclisches Anhydrid bildet, dem wir die Konstitution VII zuordnen. Der entsprechende, durch Methanolysen und Nachbehandlung mit Diazomethan erhältliche Dicarbonsäure-diester VIII unterliegt bei der Behandlung mit Kalium-tert.-Amylat in Benzol einer äußerst glatt verlaufenden internen Alkylierung, die in einer Ringerweiterung zu IX resultiert (Ausb. > 80%). Das IR-Spektrum ( $\ddot{\nu}$  CO 1805, 1758  $\text{cm}^{-1}$ ) des durch katalytische Hydrierung, anschließende Äquilibrierung mit Natrium-methylat und Anhydratisierung der entsprechenden Dicarbonsäure gewonnenen Tetrahydro-anhydriids IXa beweist die relative Lage der Carbomethoxy-Gruppen in IX und zeigt, daß die Reaktion an VIII in Übereinstimmung mit der Erwartung unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht den alternativen Weg zu IXb einschlägt.



IXa



IXb

Fp 183  $^\circ\text{C}$ . 221, 259  $\mu\text{m}$  (4,40/4,10) 1805<sup>m</sup>, 1758<sup>s</sup>  $\text{cm}^{-1}$

Die Tropolonisierung der durch partielle alkalische Hydrolyse von IX leicht erhältlichen Monocarbonsäure X konnte nach zwei Methoden verwirklicht werden. Der direkte und zugleich ergiebigere Weg besteht in der oxydative Decarboxylierung des Mono-Addukts von X und Osmiumtetroxyd durch Erhitzen desselben in schwach

<sup>10)</sup> Hergestellt durch Chlorierung von Itaconsäure-anhydrid (Fluka AG.) bei diffusem Tageslicht und anschließende pyrolytische Abspaltung von Chlorwasserstoff.

<sup>5)</sup> T. W. Evans u. W. M. Dehn, J. Amer. chem. Soc. 52, 3647 [1930]; J. A. Barltrop u. J. S. Nicholson<sup>6)</sup>; R. D. Haworth, B. P. Moore u. P. L. Pauson, J. chem. Soc. [London] 1948, 1045; 1949, 3271.

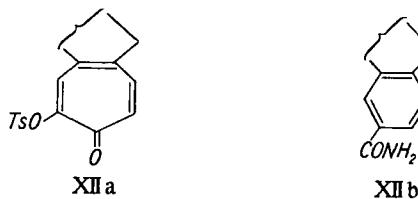
<sup>6)</sup> H. Rapoport u. J. E. Campion, J. Amer. chem. Soc. 73, 2239 [1951].

<sup>7)</sup> A. Eschenmoser u. H. H. Rennhard, Helv. chim. Acta 36, 290 [1953]; G. N. Walker, J. Amer. chem. Soc. 77, 6699 [1955].

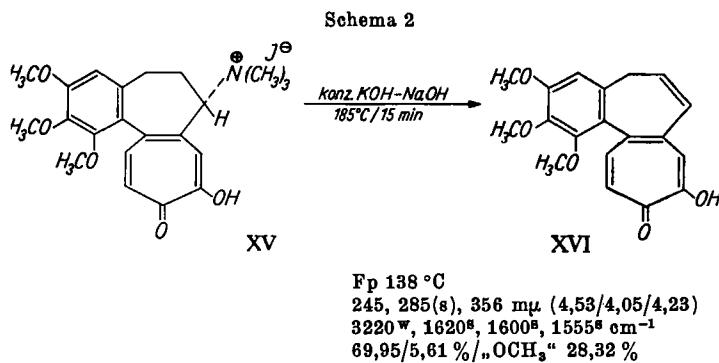
<sup>8)</sup> J. A. Barltrop u. J. S. Nicholson, J. chem. Soc. [London] 1948, 116.

<sup>9)</sup> R. D. Haworth u. Mitarb.<sup>6)</sup>.

alkalischer Lösung und Gegenwart von Sauerstoff; das sich dabei bildende Carbomethoxy-tropolon XI ließ sich bisher jeweils in Ausbeuten von 20–30% isolieren. Decarboxylierung der entspr. Carbonsäure durch kurzes Erhitzen auf 260 °C in Gegenwart von Quarzpulver führt zu XII mit der im Vergleich zu Colchicin isomeren Anordnung der  $\alpha$ -Tropolon-Funktion (Ausbeute 64%). Die Umkehrung dieser Anordnung gelingt durch Auswertung einer Beobachtung von T. Nozoe und Mitarbeitern<sup>11)</sup> an substituierten, monocyclischen  $\alpha$ -Chlor-troponen, wonach deren Umsetzung mit Ammoniak unter gewissen Voraussetzungen zu entsprechenden  $\alpha'$ -Amino-troponen führt. Das im vorliegenden Falle hierzu benötigte Tosylat XIIa konnte leider von dem bei der Tosylierung von XII gleichzeitig sich bildenden Isomeren nicht abgetrennt werden. Die Ammonolyse des nicht kristallisierten Tosylat-Gemisches ergab indessen ein Reaktionsprodukt, aus dessen gegenüber 30-proz. Schwefelsäure basischem Anteil sich durch direkte Kristallisation das Amino-tropon XIII gewinnen ließ (15% bezogen auf XII); in einer ebenfalls kristallisiert erhaltenen Komponente des neutralen Teils (Fp 186 °C) handelt es sich um das umgelagerte Säureamid XIIb. Das Amino-tropon XIII, sowie das daraus durch alkalische Hydrolyse erhaltene freie Tropolon XIV erwiesen sich im direkten Vergleich nach Schmelzpunkt, Mischprobe, UV- und IR-Spektrum (38, bzw. 45 Banden) mit den authentischen Verbindungen, d. h. mit Desacetylaminocarbonyl-colchicin-amid bzw. Desacetylaminocarbonyl-colchicein, als identisch.



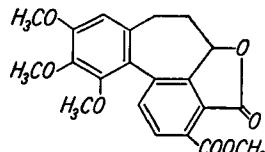
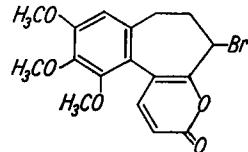
Die erwähnten Umwandlungsprodukte des Colchicins sind durch den Hofmannschen Abbau XV → XVI zugänglich (vgl. Schema 2). R. B. Woodward, in dessen Laboratorium diese Reaktion erstmals gelang, hat uns seinerzeit



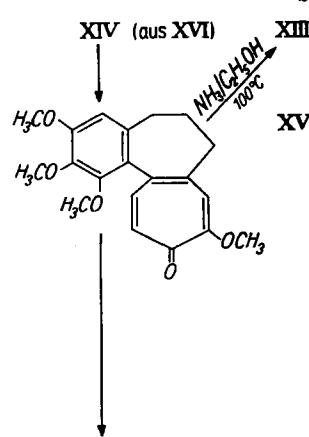
die noch unpublizierte Arbeitsvorschrift mitgeteilt, wofür wir ihm an dieser Stelle unseren Dank aussprechen möchten. Desacetylamino-colchicein lässt sich aus XVI<sup>12)</sup> durch katalytische Hydrierung in Essigester in Gegenwart von Palladium-Kohle gewinnen.

Ausgehend von der bereits in einem früheren Stadium der vorliegenden Arbeit gemachten Beobachtung, wonach das  $\alpha$ -Pyron-Derivat VI bei der Bromierung mit Bromsuccinimid in äußerst rasch verlaufender Reaktion das

Bromid VI a als Hauptprodukt<sup>13</sup>) liefert (die Konstitution dieses Bromids ist durch Überführung in das 5-Ring-Lacton VI b gesichert), konnte das für den Abschluß der Synthese

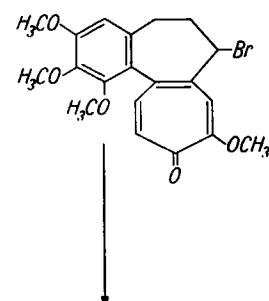


Schema 3

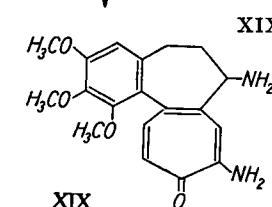


### Isomerer Methyläther XVIIa:

Fp 176 °C  
 227(s), 245, 352 m $\mu$  (4,42/4,49/4,21)  
 1620<sup>s</sup>, 1595<sup>s</sup>, 1570<sup>s</sup> cm<sup>-1</sup>  
 70,19/6,55 %



XVIII NBrS/CCl<sub>4</sub>/rf/15 min.  
Fp 165 °C  
224, 247, 343 mμ (4,37/4,46/4,25)  
1622<sup>s</sup>, 1600<sup>s</sup>, 1573<sup>s</sup> cm<sup>-1</sup>  
Br 18,82 %



XIX	$\text{NH}_3/\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}/100\text{ }^\circ\text{C}$
Fp	260 $^\circ\text{C}$
$\text{N}_2$	247, 355, 375(s), 405(s) m $\mu$ (4,30/4,15/4,09/3,92)
	3360, 3300(s), 3160, 2940, 2850(s), 1628(s), 1604 <sup>a</sup> , 1526 <sup>a</sup> , 1518(s), 1495, 1477, 1457, 1432, 1410(s), 1403, 1349, 1335, 1320, 1300, 1275, 1255(s), 1240, 1197, 1140, 1125, 1100 <sup>a</sup> , 1080(s), 1047, 1035(s), 1005(s), 1000, 972(s), 930, 915, 882, 855, 822, 804, 790(s), 770(s), 730 cm <sup>-1</sup> (in KBr)
$\text{H}_2$	66,51/6,54 %
Rf-Werte:	0,59 (n-Butanol-Essigsäure 9:1, gesättigt mit Wasser) 0,57 (Chloroform-Formamid)

noch verbleibende Problem der Einführung der Amino-Gruppe in Desacetylaminocolchicein auf dem folgenden Wege gelöst werden (vgl. Schema 3).

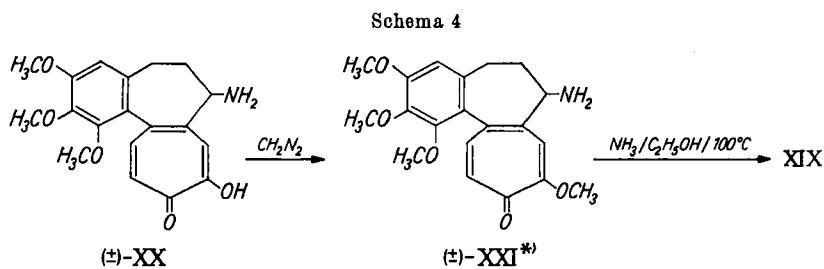
Das durch Umsetzung von **XIV** mit Diazomethan gewonnene Methyläther-Gemisch ließ sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd in die beiden kristallisierten Komponenten **XVII** und **XVIIa** auftrennen. Deren Konstitutionszuordnung stützt sich auf die Tatsache, daß das bei 141 °C schmelzende Isomere bei der Umsetzung mit Ammoniak einheitlich jenes der beiden möglichen Aminotropone liefert, welches mit dem totalsynthetisch gewonnenen Aminotropon **XIII** identisch ist. Der Erwartung entsprechend verhalten sich die beiden Methyläther bei der Umsetzung mit Bromsuccinimid deutlich verschieden. Die

<sup>11)</sup> T. Nozoe, T. Seto u. T. Satō, Proc. Japan Acad. 30, 473 [1954].

19) Für diese Verbindung ist die Lage der Doppelbindung im Ringe B nicht bewiesen.

Bromierung des Methyläthers XVII ergab in rasch verlaufender Reaktion ein Gemisch, aus welchem sich chromatographisch neben nicht kristallisierten Reaktionsprodukten ein allylisches Monobromid (XVIII; Fp 165 °C; momentane Reaktion mit AgNO<sub>3</sub>) und ein kernbromiertes Isomeres (Fp 212 °C; keine Reaktion mit AgNO<sub>3</sub>) im ungefähr Verhältnis 2:3 isolieren ließen.

Demgegenüber verläuft die Bromierung des isomeren Methyläthers XVIIa deutlich langsamer und scheint überdies nach den bisherigen Anhaltspunkten praktisch ausschließlich zu kernbromierten Produkten zu führen. Aus dem allylischen Bromid (Fp 165 °C) entstand unter den bisher erprobten Bedingungen der Ammonolyse (NH<sub>3</sub> in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH bei 100 °C) vorwiegend eine Verbindung C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N (Fp 235 °C), in welcher es sich um ein Eliminationsprodukt handelt, neben einer bei 260 °C schmelzenden Base C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Letztere erwies sich als identisch mit dem aus ( $\pm$ )-Desacetyl-colchicein XX nach Schema 4 bereiteten, racemischen Desacetyl-isocolchicin-amid XIX: die Schmelzpunkte, die UV-Spektren, die in KBr aufgenommenen IR-Spektren (41 Banden), sowie das papierchromatographische Verhalten<sup>14)</sup> in den Systemen Chloroform-Formamid und n-Butanol-Essigsäure 9:1<sup>15)</sup> stimmen überein, und beide Verbindungen schmelzen bei der Mischprobe ohne Depression.



<sup>14)</sup> Wir danken Dr. W. Keller-Schierlein für die papierchromatographischen Vergleiche.

<sup>15)</sup> In diesem System zeigte das Papierchromatogramm der zu diesem Vergleich verwendeten synthetischen Probe die Anwesenheit von Spuren einer Beimengung mit dem Rf-Wert 0,88 an.

Das zur Gewinnung von authentischem XIX verwendete ( $\pm$ )-Desacetyl-colchicein XX ist durch Racemisierung von N-Benzyliden-( $-$ )-desacetyl-colchicein zugänglich<sup>16)</sup>. Das daraus bereitete ( $\pm$ )-Desacetyl-isocolchicin-amid ließ sich durch alkalische Hydrolyse wieder in ( $\pm$ )-Desacetyl-colchicein zurückführen. Da überdies letztere Verbindung bereits durch H. Corrodi und E. Hardegger<sup>16)</sup> in ( $-$ )-Colchicin überführt worden war, liegt somit eine Totalsynthese des Colchicins vor<sup>17)</sup>.

Wir danken der CIBA Aktiengesellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingegangen am 23. September 1959 [A 995]

<sup>16)</sup> H. Corrodi u. E. Hardegger, Helv. chim. Acta 40, 194 [1957].

<sup>17)</sup> Prof. E. van Tamelen, University of Wisconsin, hat uns dieser Tage mitgeteilt, daß auch in seinem Laboratorium Desacetyl-amino-colchicein XIV totalsynthetisch erhalten worden ist.

## Tritium und <sup>14</sup>C Direktmarkierung und Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometrie

Von Dr. H. W. SCHARPENSEEL

Institut für Bodenkunde der Universität Bonn

Die Herstellung <sup>14</sup>C- oder <sup>3</sup>H-markierter organischer Verbindungen durch chemische Synthese erfordert meist einen großen experimentellen Aufwand. Daher sind Verfahren zur direkten Markierung fertiger Substanzen von großem Interesse. — Die geringe Zerfallsenergie (18 keV) des <sup>3</sup>H bringt Schwierigkeiten bei der quantitativen Bestimmung dieses Isotops mit sich. Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometer sind einfach zu handhaben und arbeiten mit guten Meßausbeuten, wodurch eine breitere Anwendung des <sup>3</sup>H zu Markierungsversuchen möglich wird.

### Die direkten Markierungsmethoden

Die Herstellung <sup>14</sup>C- oder <sup>3</sup>H-markierter organischer Substanzen durch chemische Synthese, Biosynthese oder katalytischen Austausch ist meist aufwendig, und die erzielbaren spezifischen Aktivitäten erweisen sich oft als unzureichend. Verfahren zur Markierung der fertigen Verbindung oder im Falle biologischer Substanzen eines direkten Vorfproduktes unter Vermeidung umständlicher Aufbereitungsmethoden sind daher von größtem Interesse. Sie beruhen im wesentlichen auf vier Prinzipien:

1. Neutronenbestrahlung im Reaktor<sup>1)</sup>, bei der die zu markierende Substanz in Mischung mit Lithium-Verbindungen bei etwa 45 °C einem thermischen Neutronenfluß von etwa 2·10<sup>12</sup> n/cm<sup>2</sup>·sec ausgesetzt wird. Dabei entstehen nach <sup>6</sup>Li(n,α)<sup>3</sup>H Tritium-Atome und Tritonen, die durch die Rückstoßenergie des α-Zerfalls (2,7 MeV für Tritonen,

2,1 MeV für α-Teilchen) in die Substanz geschleudert werden und nach Verlust der Rückstoßenergie durch Ionisation und Zusammenstoß einen Teil der H-Atome substituieren. Die Schädigung der Substanz durch Neutronen- und γ-Strahlung sowie durch die α-Teilchen und Tritonen ist meist sehr hoch, so daß die anschließende Reinigung als Hauptarbeit anzusehen ist. Die bestrahlte Probe, deren Menge in der Größenordnung kg liegen kann, sollte zur Vermeidung störender Radioaktivierungen Na-, P- und Cl-frei sein. Bei größeren Substanzmengen und längerer Bestrahlungsdauer muß berücksichtigt werden, daß je 1% Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> etwa 0,25 cal/min·g bei 2·10<sup>12</sup> n/cm<sup>2</sup>·sec entstehen<sup>2)</sup>. Die Bestrahlungsdauer kann zwischen 30 Sekunden und mehreren Tagen liegen.

Die spezifische Aktivität läßt sich nach Rowland und Wolfgang<sup>2)</sup> ungefähr vorausberechnen mit Hilfe der Gleichung:

<sup>1)</sup> A. P. Wolf, diese Ztschr. 71, 237 [1959].

<sup>2)</sup> F. S. Rowland u. R. Wolfgang, Nucleonics 14, 8, 58 [1956].