

Oxydation des isomeren Diols IV mit Blei(IV)-acetat.

470 mg Substanz werden nach der obigen Vorschrift oxydiert und ergeben neben Aceton (120 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazone) ein neutrales Produkt, das nach Schmelzpunkt, Mischprobe und spezifischer Drehung mit der bei der Oxydation des Isomeren III erhaltenen Verbindung identisch ist. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 2 Tage bei 60° getrocknet. Es wurde vor dem Verbrennen geschmolzen.

3,429 mg Subst. gaben 10,583 mg CO₂ und 3,539 mg H₂O
 $C_{27}H_{44}O$ Ber. C 84,31 H 11,53%
 Gef. „ 84,23 „ 11,56%
 $[\alpha]_D = +200^\circ$ (c = 1,324)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde die Lage der Hydroxyl-Gruppe des tetracyclischen Tri-terpenalkohols Lanosterin in einem endständigen Ringe des Kohlenstoffgerüstes festgelegt. Der bisher durch Abbaureaktionen erfasste Teil dieses Ringes besitzt einen gleichen Bau, wie der Ring A der pentacyclischen Triterpene.

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

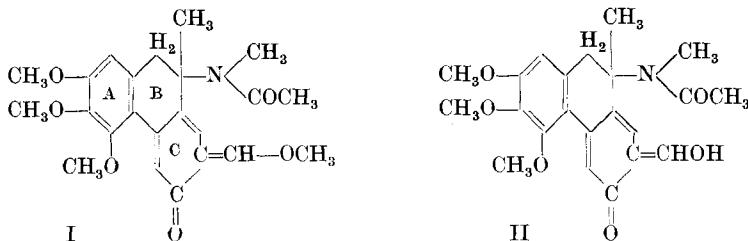
118. Préparation de l'acide colchicique à partir de la colchicine
par Fr. Šantavy.

(17 III 48)

Johanny et Zeisel¹⁾ publièrent en 1888 deux synthèses partielles de la colchicine à partir de la colchicine. La première de ces synthèses se fait en traitant la colchicine par l'alcool méthylique et l'acide chlorhydrique. Plus intéressante est la deuxième de ces deux synthèses partielles, qui consiste à chauffer à 100° dans un tube scellé, de la colchicine, de l'iode de méthyle et du méthylate de sodium dans l'alcool méthylique. En plus de la colchicine et de la colchicine (produit de départ), Johanny et Zeisel obtinrent dans ce cas une substance amorphe qu'ils désignèrent comme N-méthylcolchicine. Malheureusement ils ne donnent que les résultats de l'analyse centésimale pour caractériser cette substance, sans citer aucune constante physique. Toujours d'après ces mêmes auteurs, on obtient, en traitant la N-méthylcolchicine par l'acide chlorhydrique bouillant, de la N-méthyl-colchicine (presque incolore). Les constantes physiques de ce dernier corps font également défaut. Ces expériences n'ont pas été répétées

¹⁾ G. Johanny, S. Zeisel, M. 9, 865 (1888).

jusqu'à ce jour. *Windaus*¹⁾²⁾ a proposé pour la N-méthylcolchicine (I) et la N-méthylecolchicéine (II) les formules de constitution suivantes:



*Clewer, Green et Tutin*³⁾ isolèrent à partir des tubercules de *Gloriosa superba* une substance qui cristallise dans l'acétate d'éthyle en donnant des aiguilles fondant à 267°. Sa composition centésimale correspond à celle de la méthylecolchicine.

Récemment plusieurs auteurs publièrent une synthèse partielle de la colchicine, en traitant la colchicéine par le diazométhane⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾. D'après *Sorkin*⁸⁾, il se forme de la colchicine et de l'isocolchicine en parts sensiblement égales.

Nous avons effectué des essais dans le but de préparer la N-méthylecolchicine en faisant réagir la colchicine directement avec l'iodure de méthyle et le méthylate de sodium, dissous dans l'alcool méthylique, en tube scellé à 100°. Il se forma principalement un acide fondant à 262—266° ainsi qu'un peu de colchicéine. Plus tard on remarqua que ces mêmes produits s'obtenaient lorsqu'on chauffait à ébullition une solution de colchicine et de méthylate de sodium dans l'alcool méthylique (sans iodure de méthyle). Un mélange semblable (F. 240 à 260°) se forme également par chauffage de la colchicine dans une solution de NaOH dans l'eau et l'alcool méthylique, ou dans une solution méthanolique de KOH. On obtient cependant les meilleurs rendements avec le méthylate de sodium dans l'alcool méthylique, sans addition d'eau. Il est encore possible d'obtenir ce même mélange à partir de l'isocolchicine pure de *Sorkin*⁸⁾. Par contre dans ces mêmes conditions, la colchicéine reste en grande partie inchangée.

La séparation des produits bruts (F. 240—260°) se fait facilement par cristallisation fractionnée dans du chloroforme ou de l'acétate d'éthyle. On obtient des cristaux incolores d'un acide photosensible fondant à 262—266°, l'acide colchicique, ainsi que de la colchicéine.

¹⁾ *A. Windaus, H. Schiele, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, S. 17—36 (1923).*

²⁾ *A. Windaus, A. 439, 69 (1924).*

³⁾ *H. W. B. Clewer, S. J. Green et F. Tutin, Soc. 107, 844 (1915).*

⁴⁾ *H. Schiele, cité d'après Brendenbeck, Diss. Göttingen 1928.*

⁵⁾ *H. Lettré et H. Fernholz, Z. physiol. Ch. 278, 175 (1943).*

⁶⁾ *K. Meyer et T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 127 (1944).*

⁷⁾ *F. Šantavý, Publ. Fac. méd. Brno 19, 149 (1945).*

⁸⁾ *M. Sorkin, Helv. 29, 246 (1946).*

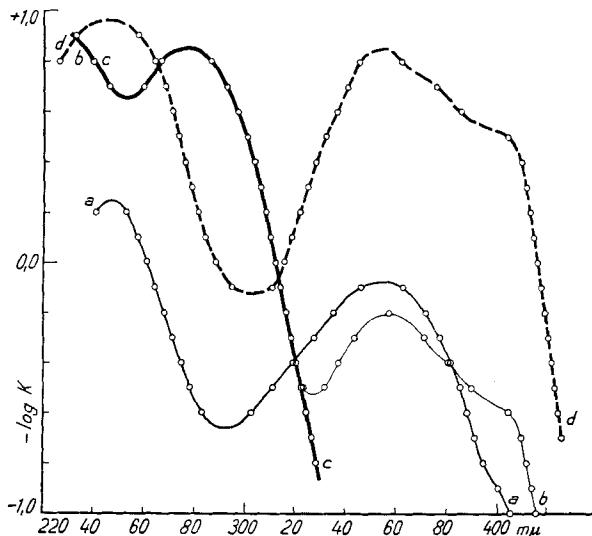


Fig. 1.

Spectres d'absorption dans NaOH 0,05-n.

- a) Colchicine conc. 2 mgr. par 100 cm^3
- b) Produit brut F. 240—266° conc. 12 mgr. par 100 cm^3
- c) Acide colchicique F. 263—266° conc. 12 mgr. par 100 cm^3
- d) Colchicéine authentique conc. 12 mgr. par 100 cm^3

Les courbes d'intensité ont été construites d'après les photographies $13 \times 18 \text{ cm}.$, obtenues avec le spectrographe Zeiss III.

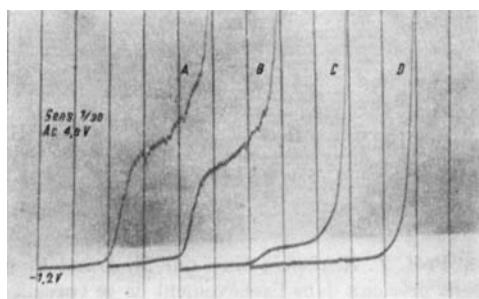


Fig. 2.

Courbes polarographiques.

- A. Colchicéine authentique.
- B. Colchicéine isolée par la réaction décrite.
- C. Produit brut F. 240—266°.
- D. Acide colchicique F. 263—266°.

Les courbes polarographiques ont été obtenues avec l'appareil de la Maison Nejedlý, Prague, Mod. VIII, et dans les cuves polarographiques de Novák¹⁾. La concentration définitive des substances était de 25 mgr. par 100 cm^3 . Electroyte: LiOH 0,05-n.

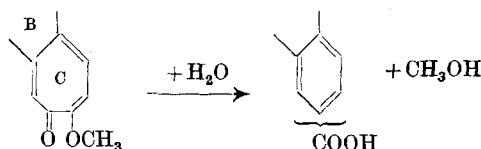
¹⁾ J. V. Novák, Collect. Trav. chim. Tchécosl. **12**, 237 (1947).

L'acide sublimant sans décomposition, il est facile de le purifier ainsi. Contrairement à la colchicéine, cet acide ne possède aucune fonction susceptible d'être réduite par la méthode polarographique. Son spectre d'absorption dans l'ultraviolet ne donne pas de maximum à 350 m μ . La colchicéine obtenue comme produit secondaire a le même spectre d'absorption que la colchicéine authentique.

L'acide purifié par sublimation au vide poussé fut méthylé par le diazométhane. Il donna un ester fondant à 261—262°, redonnant l'acide primitif par saponification en milieu alcalin. Un excès de diazométhane reste sans action, comme d'ailleurs l'anhydride acétique en présence de pyridine à 38°. Cet ester sublime bien et cristallise facilement. Il est également sensible à la lumière.

En méthylant dans les mêmes conditions l'acide purifié par cristallisation seulement mais non sublimé, on obtient, en plus de l'ester méthylique cité ci-dessus, un autre produit fondant à 131—133°. Ce dernier est insoluble dans l'eau, l'alcool méthylique, le dioxane, le benzène, le chloroforme, la pyridine, l'acétone, l'éther et l'acide acétique. Il se décompose à la sublimation, c'est pourquoi nous n'avons pas continué son étude.

Les analyses de l'acide colchicique sublimé et de son ester méthylique F. 261—262° correspondent aux formules globales C₂₁H₂₃O₆N et C₂₂H₂₅O₆N respectivement. Il s'agit peut-être, comme nous l'avons¹⁾ précédemment supposé, d'un acide formé par une réaction de Cannizzaro. En s'appuyant sur la formule de Dewar²⁾³⁾ qui suppose la présence d'un cycle à 7 carbones, on peut se représenter la réaction de la façon suivante:



Je remercie M. le Prof. T. Reichstein ainsi que M. J. von Euw pour leur aide bienveillante et leurs conseils précieux dans l'achèvement de ce travail, ainsi que le *Fonds de recherches de M. le Prof. Vignati*, qui par son aide m'a permis de me procurer la colchicine nécessaire.

Partie expérimentale.

Les points de fusion sont déterminés au moyen du bloc de Kofler. Ils sont corrigés. Précision $\pm 2^\circ$. Pour les analyses de Cet H, les substances furent sublimées dans un tube, puis scellées au vide. Pour les autres analyses les substances furent seulement sublimées.

¹⁾ F. Šantavý, C. R. Soc. Biol. **140**, 932 (1946).

²⁾ M. J. S. Dewar, Nature **155**, 141 (1945).

³⁾ M. J. S. Dewar, Nature **155**, 479 (1945).

Essai de préparation de la méthylcolchicine à partir de la colchicine.

0,1 gr. de Na, 5 cm³ d'alcool méthylique, 0,8 gr. d'iodure de méthyle et 1,0 gr. de colchicine ont été chauffés à 100° pendant 4 heures en tube scellé; l'alcool méthylique a été ensuite distillé au vide à 30° et le résidu repris à l'eau et acidifié par ClH 2-n. Il s'est immédiatement formé une grande quantité de cristaux qui furent essorés et lavés à l'eau. F. 240—260°.

Préparation de l'acide colchicique à partir de la colchicine et de l'isocolchicine.

A. 100 mgr. de colchicine ont été dissous dans 2 cm³ d'alcool méthylique dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On a ajouté 5 cm³ de méthylate de Na (préparé à partir de 0,1 gr. de Na et 5 cm³ d'alcool méthylique). Ce mélange a été chauffé au bain-marie lentement jusqu'à ébullition, maintenu 30 minutes à cette température, puis l'alcool méthylique a été distillé au vide à 30°, le résidu repris par 5 cm³ d'eau et acidifié par ClH 2-n. (jusqu'à faible réaction acide). Il s'est formé immédiatement un volumineux précipité cristallin, qui fut essoré, lavé à l'eau, puis recristallisé dans du chloroforme ou de l'acétate d'éthyle. Rendements: produit brut, F. 246—266°, 70—80%; produit pur, F. 262—266°, 50—60%.

B. 100 mgr. de colchicine amorphe (*Hoffmann-La Roche*) sont dissous dans 2 cm³ d'alcool méthylique et 0,2 cm³ d'eau. Après addition de 5 cm³ de méthylate de Na (préparé à partir de 0,1 gr. de Na et 5 cm³ d'alcool méthylique), on traite le mélange comme sous A. F. du produit brut 240—266°. Rendement en acide pur 45%.

C. 100 mgr. de colchicine amorphe (*Hoffmann-La Roche*) sont dissous dans 5 cm³ d'une solution méthanolique saturée de KOH et traités comme sous A. Les rendements en acide pur (F. 262—266°) sont tombés dans ce cas à 25—35%.

D. 50 mgr. d'isocolchicine préparée par *Sorkin*¹⁾²⁾ sont dissous dans 1 cm³ d'alcool méthylique et additionnés de 2,5 cm³ de méthylate de Na. Le mélange obtenu a été traité comme sous A. F. du produit brut 240—266°, F. du produit pur 262—266°.

Essai de préparation de l'acide à partir de la colchicéine.

100 mgr. de colchicéine (F. 140—145°) ont été dissous dans 2 cm³ d'alcool méthylique, additionnés de 5 cm³ de méthylate de Na et traités comme sous A. La colchicéine est restée inchangée.

Purification de l'acide colchicique brut.

L'acide brut fut d'abord purifié par cristallisation dans le chloroforme, l'acétate d'éthyle ou l'acétone-éther (la colchicéine se trouve dans les liqueurs-mères). Les fines aiguilles obtenues fondant à 262—266° furent ensuite sublimées à 240° au vide de 0,001 mm. F. inchangé.

3,788 mgr. subst. ont donné 9,069 mgr. CO₂ et 2,041 mgr. H₂O (E.T.H.)

3,688 mgr. subst. ont donné 6,720 mgr. AgJ (F. W.)

Titrés dans l'alcool 7,519 mgr. subst. ont consommé 1,995 cm³ KOH 0,01-n. (E.T.H.)
 $C_{21}H_{23}O_6N$ (385,40) Calculé C 65,44 H 6,02 —OCH₃ 24,15% Poids équiv. 385,40
 Trouvé „ 65,34 „ 6,03 „ 24,08% „ „ 376,892

Méthylation de l'acide colchicique par le diazométhane.

500 mgr. d'acide colchicique (purifié par cristallisation), F. 262—266°, ont été dissous dans 5 cm³ d'alcool méthylique, puis additionnés d'un excès d'une solution éthérée de diazométhane (fort dégagement de gaz). Il s'est formé assez rapidement un précipité qui, après distillation du mélange éther-alcool méthylique fut repris par l'alcool méthylique où

¹⁾ *M. Sorkin*, Helv. **29**, 246 (1946).

²⁾ Je remercie bien vivement *M. M. Sorkin* d'avoir mis cette substance à ma disposition.

il s'est dissous partiellement. Une partie est complètement insoluble aussi bien dans l'alcool méthylique que dans le chloroforme. Ce résidu fond à 131—133°. La partie soluble dans l'alcool méthylique donne par cristallisation des prismes fondant à 261—262°.

50 mgr. d'ester méthylique, F. 261—262°, ont été dissous dans l'alcool méthylique, puis additionnés une deuxième fois d'une solution éthérrée de diazométhane. La substance est restée inchangée et il ne s'est formé aucune trace de la substance fondant à 131—133°. L'ester méthylique F. 261—262° sublime à 220° sous 0,001 mm. $[\alpha]_D^{20} = -141,72^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4112$ dans le chloroforme).

$14,245 \pm 0,2$ mgr. subst. à $1,0094 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{20} = -2,00^\circ \pm 0,02^\circ$.

3,850 mgr. subst. ont donné 9,356 mgr. CO_2 et 2,161 mgr. H_2O (E. T. H.)

4,016 mgr. subst. ont donné $0,129 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$ (20°, 763 mm.) (F. W.)

3,492 mgr. de subst. ont donné 8,393 mgr. AgJ (F. W.)

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$ (399,43) Calculé C 66,13 H 6,31 N 3,51 —OCH₃ 31,08%
Trouvé,, 66,32,, 6,28,, 3,62,, 31,77%

Acétylation de l'ester méthylique de l'acide colchicique.

100 mgr. d'ester méthylique F. 261—262° dissous dans $1,8 \text{ cm}^3$ de pyridine et $0,9 \text{ cm}^3$ d'anhydride acétique sont placés pendant 36 heures dans un thermostat à 38°. La pyridine et l'anhydride acétique furent ensuite chassés au vide, le résidu fut dissous dans le mélange de chloroforme-éther (1:3) et la solution lavée par l'acide chlorhydrique, le carbonate de sodium et l'eau. Rendement 101 mgr., F. 261—262°. Cette substance s'est révélée identique au produit de départ car la fusion d'un mélange de ces deux substances ne donne pas de dépression.

Régénération de l'acide colchicique à partir de son ester méthylique

100 mgr. d'ester méthylique de l'acide colchicique (F. 261—262°) ont été mis en suspension dans une solution de NaOH dans l'alcool méthylique (5 cm^3 d'alcool méthylique, 0,2 gr. Na et $0,3 \text{ cm}^3$ d'eau). On a abandonné ce mélange pendant 2 jours à la température ordinaire, puis chauffé à l'ébullition pendant une heure au bain-marie. L'alcool méthylique fut évaporé au vide, le résidu dissous dans l'eau et additionné d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à faible réaction acide, le précipité obtenu essoré et lavé à l'eau, puis cristallisé dans l'acétone, F. 262—266°. Le point de fusion d'un mélange de ces cristaux et d'acide colchicique authentique ne subit pas de dépression, par contre ces mêmes cristaux et l'ester méthylique de l'acide colchicique donnent une dépression.

Les analyses ont été faites en partie dans les laboratoires de l'Ecole Polytechnique fédérale à Zurich (direction *W. Manser*) (E.T.H.) en partie dans le laboratoire de M. *F. Weiser*, Bâle (F. W.).

RÉSUMÉ.

Par chauffage avec du méthylate de sodium dans le méthanol, la colchicine et l'isocolchicine donnent, à part la colchicéine, un acide incolore $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$, F. 262—266°, que nous avons appelé acide colchicique. Nous l'avons caractérisé par son ester méthylique qui fond à 261°. La colchicéine traitée dans les mêmes conditions ne donne pas cet acide.

Institut de biologie de la Faculté de médecine
de l'Université Palacky, Olomouc, CSR,
Institut de pharmacie de l'Université de Bâle, Suisse.