

3. Teilsynthese des Demecolcins und einiger anderer Colchicinderivate.

Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate. 36. Mitteilung¹⁾

von A. Uffer, O. Schindler, F. Šantavý und T. Reichstein.

(3. XI. 53.)

Für das aus *Colchicum autumnale L.* und einigen anderen verwandten Liliaceen isolierte Demecolcin (früher Substanz F genannt) wurde als wahrscheinlichste Struktur die Formel XVII eines N-Methyl-desacetyl-colchicins abgeleitet¹⁾. Dieselbe Formel wurde auch von *Kiselew* und Mitarb.^{p)}²⁾ für Colchamin vorgeschlagen, das wahrscheinlich mit Demecolcin identisch ist. *Kiselew & Menschikow*ⁿ⁾ haben diese Formel kürzlich für Colchamin weitgehend sicherstellen können. Unabhängig davon hat *Ueno*^{r)} ein ähnliches Resultat beim Demecolcin erreicht. In beiden Arbeiten wird gezeigt, dass Colchamin bzw. Demecolcin ein Abkömmling des N-Methyl-desacetyl-colchicins ist; es fehlt lediglich ein strenger Beweis, dass Demecolcin auch im Ring C genau gleich gebaut ist wie Colchicin und nicht der Iso-Reihe angehört. Hier wird nun die Formel XVII für Demecolcin durch eindeutige Teilsynthese bewiesen³⁾, ferner werden einige neue Derivate des Colchicins und Demecolcins beschrieben.

Als Stütze für die Formel XVII wurden zunächst folgende Umsetzungen ausgeführt: Allocolchicein^{a)}^{b)} wurde durch Erhitzen mit konz. HCl in krist. Desacetyl-allocolchicein (I) übergeführt, das einen amorphen Methylester II (Desacetyl-allocolchicin) lieferte. Dieser gab bei erschöpfender Methylierung mit Methyljodid das krist. N-Trimethyl-desacetyl-allocolchicinium-jodid (III), das beim Erhitzen leicht Trimethylamin abspaltete. Dasselbe Salz liess sich durch analoge Methylierung aus Allodemecolcein (IV) bereiten.

Um einen eindeutigen Strukturbeweis zu führen, versuchten wir zunächst Colchicin (XI) am Stickstoff zu methylieren. Bei erfolgreicher Methylierung hätte dabei das bekannte N-Acetyl-demecolcin (XV) entstehen müssen, falls Formel XVII für Demecolcin richtig ist. Da Colchicin gegen heisses Alkali empfindlich ist, wurde eine möglichst schonende Methode versucht. In Vorversuchen zeigte es sich, dass Acetanilid mit Dimethylsulfat und K-tert.-Amylat bei 18° glatt in N-Methyl-acetanilid übergeht. Colchicin blieb unter gleichen Bedingungen weitgehend unverändert. Auch längeres Kochen mit Ag₂O und

¹⁾ 35. Mitt., *F. Šantavý, R. Winkler & T. Reichstein*, Helv. **36**, 1319 (1953).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

³⁾ Diese Arbeit war abgeschlossen, bevor uns die zwei letztgenannten Publikationen^{n)f)} bekannt wurden.

Methyljodid führte nicht zum Ziel. Wir hofften, dass N-Formyl-desacetylcolchicin („Substanz B“) etwas reaktionsfähiger sein würde. Die analogen Versuche führten aber auch hier nicht zum Ziel; das kürzlich beschriebene N-Formyl-demecolcin¹⁾ liess sich dabei nicht isolieren.

Da freie NH₂-Gruppen leichter methylierbar sind als acetylierte, beschlossen wir, die Methylierung des Desacetyl-colchicins (XII) oder seiner Isoverbindung XIII zu versuchen. Um die Resultate solcher Versuche auf eine sichere Basis zu stellen, haben wir zunächst die frühere^e beschriebene Methylierung des Demecolcins (XXI) mit Diazomethan wiederholt. Ausser Demecolcin (XVII) gelang es nach einiger Mühe jetzt auch, das Isodemecolcin (XIX) in Kristallen zu fassen. Durch Acetylierung liess es sich in N-Acetyl-isodemecolcin (XVI) überführen, das ebenfalls kristallisierte. N-Acetyl-demecolcin (XV) und N-Acetyl-isodemecolcin (XVI) liessen sich auch durch Methylieren von N-Acetyl-demecolcin (XVIII) mit Diazomethan bereiten. In analoger Weise konnten ferner durch Umsetzung von XXI mit Diazoäthan die zwei entsprechenden homologen Stoffe Demecolcein-äthyläther (XX) und Isodemecolcein-äthyläther (XXII) erhalten werden, die beide kristallisierten.

Für die Methylierungsversuche waren Desacetylcolchicin (XII) und Desacetyl-isocolchicin (XIII) nötig. Ein Gemisch beider Stoffe (neben anderen Produkten) wird durch Methylierung von Desacetyl-colchicein (= Trimethylcolchicinsäure) (VI) mit Diazomethan erhalten²⁾³⁾⁴⁾. Die Trennung ist kürzlich *Raffauf* und Mitarb.^{m)} bei den sauren D-Tartraten gelungen⁴⁾, aber noch nicht genau beschrieben worden⁵⁾. Wir haben die Methylierung von Desacetyl-colchicein (VI) mit Diazomethan zuerst ebenfalls durchgeführt und konnten so das D-Tartrat des Desacetyl-colchicins (XII) erhalten. Bei diesem Verfahren entstehen offenbar aber noch Nebenprodukte, welche die Reinigung erschweren. Eine zweite Methylierungsmethode — längeres Kochen mit HCl und Dimethylsulfit⁶⁾ in Methanol, — wurde am Colchicein versucht, und gab vorwiegend Colchicin (XI) und wenig Isocolchicin (X). Die besten Resultate erhielten wir jedoch wie folgt: Desacetyl-colchicein (VI) wurde mit Benzaldehyd umgesetzt. In Gegenwart einer Spur Essigsäure erfolgte die Reaktion sehr rasch unter fast quantitativer Bildung des krist. Benzal-desacetyl-colchiceins (VII).

1) *F. Šantavý, R. Winkler & T. Reichstein*, *Helv.* **36**, 1319 (1953).

2) *H. Lettré, W. Haede & E. Ruhbaum*, *A.* **579**, 123 (1953).

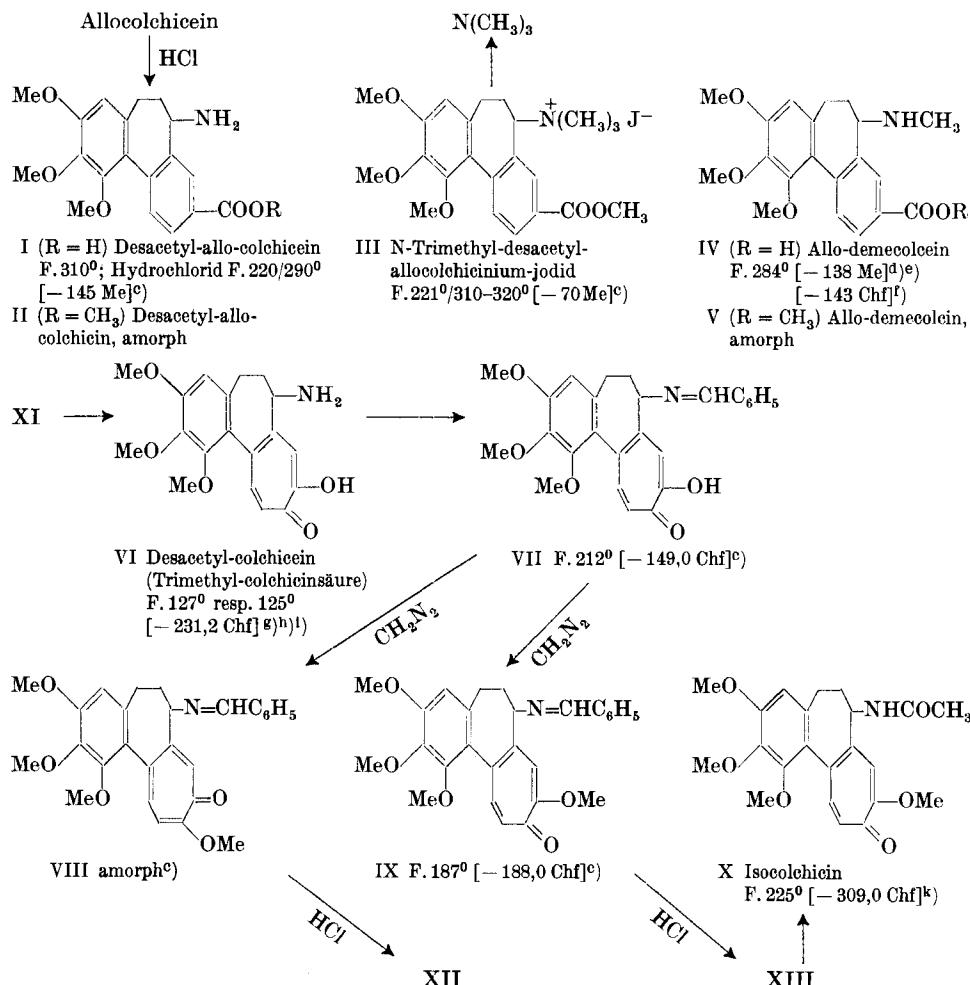
3) *H. Lettré & R. Lettré*, *Naturwiss.* **40**, 108 (1953).

4) Vgl. auch *J. Leiter, V. Downing, J. L. Hartwell & M. J. Shear*, *J. Nation. Cancer Inst.* **13**, 379 (1952).

5) Die in der zweiten Mitteilung^{m)} beschriebenen Umsetzungen wurden mit radioaktivem Diazomethan durchgeführt zwecks Gewinnung radioaktiver Colchicinderivate. Eine genaue Beschreibung ist angekündigt⁷⁾.

6) *W. Voss & E. Blanke*, *A.* **485**, 258 (1931).

7) Anmerkung bei der Korrektur: Die genaue Beschreibung ist inzwischen erschienen, *R. F. Raffauf, A. L. Fauer & G. F. Ulyot*, *Am. Soc.* **75**, 5292 (1953).



a) F. Šantavý, C. r. Soc. Biol. **140**, 932 (1946); Helv. **31**, 821 (1948), dort als Colchicinsäure bezeichnet. Wir benützen jetzt den Namen von *Fernholz*^{b)}.

b) H. *Fernholz*, A. **568**, 63 (1950).

c) Exper. Teil dieser Arbeit.

d) F. Šantavý, Pharm. acta Helv. **25**, 248 (1950); C. **1952**, 3844.

e) F. Šantavý, Chem. Listy **46**, 368 (1952); Chem. Abstr. **47**, 4326e (1953).

f) Y. Ueno, Proc. of the Japan Academy **29**, 266 (1953).

g) S. Zeisel, M. **9**, 1 (1888).

h) A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akademie 1911, 2. Abhandl.

i) F. Šantavý & T. Reichstein, Helv. **33**, 1606 (1950); vgl. G. A. Nicholls & D. S. Tarbell, Am. Soc. **75**, 1104 (1953).

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

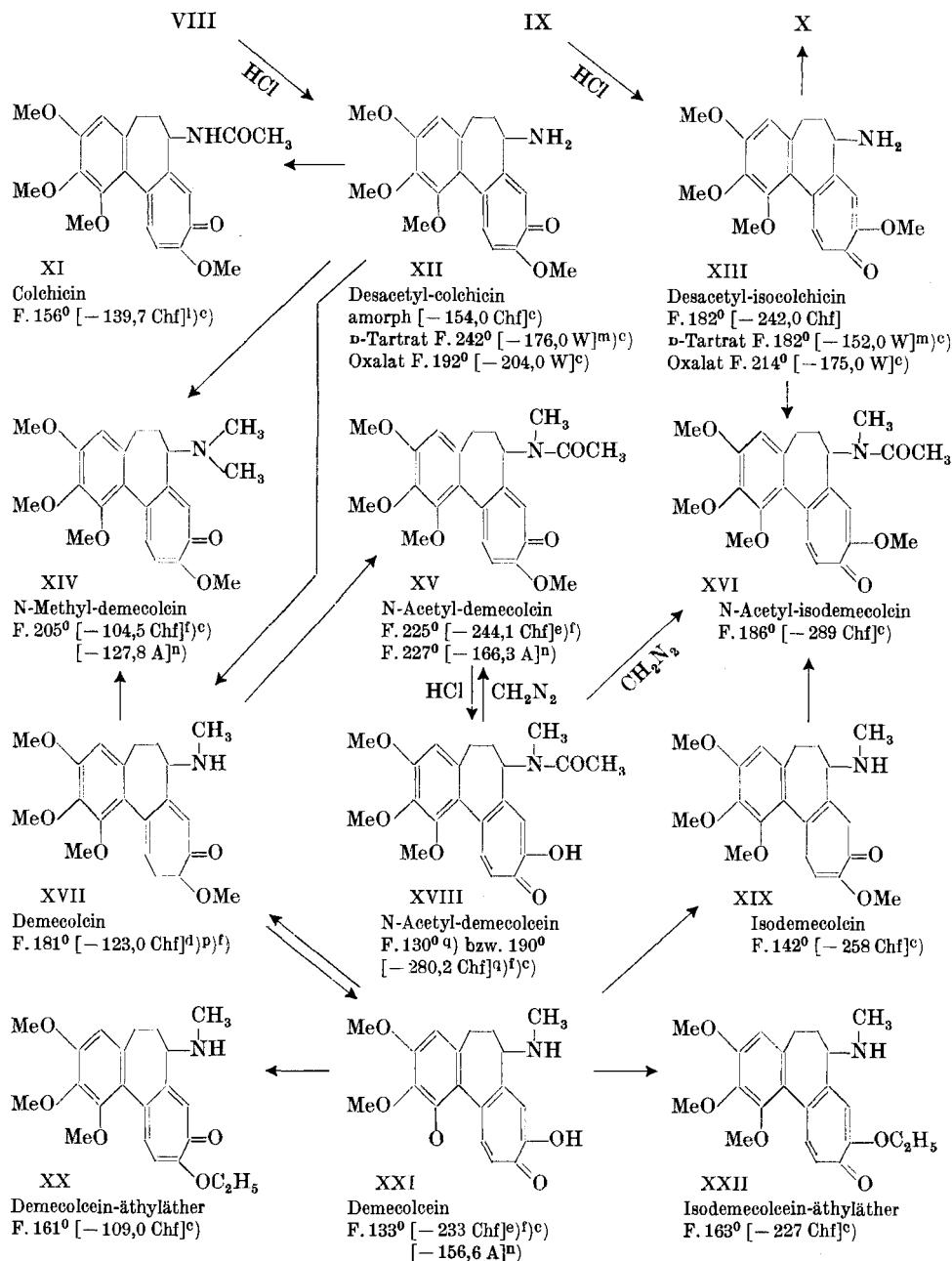
l) H. W. B. Clewer, S. J. Green & F. Tutin, Soc. **107**, 835 (1915).

m) R. F. Rajahau, A. L. Farrer & G. E. Ulyot, Am. Soc. **75**, 2576 (1953).

n) W. W. Kiselew & G. P. Menschikow, Ber. Akad. Wiss. UdSSR. [N. S.] (Dokl. Akad. Nauk SSSR.) **88**, 825 (1953).

o) W. W. Kiselew, G. P. Menschikow & A. A. Beer, daselbst **87**, 227 (1952); C. **1953**, 2768.

q) F. Šantavý, Coll. Trav. Chim. Tchécoslov. **16**, 676 (1951), (tief schmelzende Form).



Die Zuordnung der Formeln zur Colchicin- und Isocolchicin-Reihe entspricht der üblichen Schreibweise, ist aber willkürlich.

Me = CH_3 . Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an; Chf = Chloroform, W = Wasser, A = Alkohol.

Methylierung der Benzalverbindung VII mit Diazomethan gab ohne merkliche Nebenprodukte ein Gemisch von Benzal-desacetyl-colchicin (VIII) und Benzal-desacetyl-isocolchicin (IX), aus dem sich letzteres durch Kristallisation weitgehend und sofort rein abtrennen liess. Eine geringe zusätzliche Menge liess sich durch Chromatographie gewinnen¹⁾. Spaltung des krist. Benzal-desacetyl-isocolchicins (IX) mit verd. HCl bei 20° gab in quantitativer Ausbeute reines Desacetyl-isocolchicin (XIII), das gut kristallisierte. Bei Acetylierung lieferte es das bekannte Isocolchicin (X). Für die Trennung sind auch andere aromatische Aldehyde geeignet, u. a. Salicylaldehyd, Veratrumaldehyd und Acetylvanillin. Leider gelang es bisher nicht, eine analoge Verbindung des Desacetylcolchicins (XII) zu kristallisieren. Für die Reinigung wurde daher die Mutterlauge des Benzal-desacetyl-isocolchicins entweder direkt oder nach chromatographischer Reinigung mit verd. HCl gespalten und das so an Desacetyl-colchicin (XII) stark angereicherte Material ins saure D-Tartrat übergeführt, das gut kristallisierte. Spaltung des reinen Tartrats lieferte reines N-Desacetyl-colchicin (XII) als blassgelbes Harz, das bisher nicht kristallisierte. Mit Oxalsäure liess sich auch ein krist. saures Oxalat gewinnen, das aber für die Reinigung weniger günstig ist, weil es tiefer schmilzt als das Oxalat des Desacetyl-isocolchicins. Die Reinheit des so erhaltenen Desacetyl-colchicins (XII) folgt daraus, dass es bei der Acetylierung in praktisch quantitativer Ausbeute reines Colchicin (XI) lieferte.

Wir haben zuerst das Benzal-desacetyl-isocolchicin (IX) nach der Methode von *Decker*²⁾³⁾ mit Methyljodid methyliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde zur Charakterisierung acetyliert und das Gemisch der Acetate chromatographisch getrennt. Neben Isocolchicin (X) erhielten wir dabei krist. N-Acetyl-isodemecolcin (XVI), womit die Formel dieses Stoffes und damit auch diejenige des Demecolcins bereits bewiesen war. Die direkte Methylierung des Desacetyl-isocolchicins (XIII) mit Methyljodid gab dagegen eher bessere Ausbeuten. Auch hier wurde das erhaltene Isodemecolcin (XIX) in Form seines Acetats XVI isoliert. Die partielle Methylierung von XIII gelang auch durch Erhitzen mit 2 Mol Formaldehyd⁴⁾ auf 125°.

In der normalen Reihe haben wir daher auf die Verwendung der Benzalverbindungen zur Methylierung vorläufig verzichtet. Bei der Umsetzung des reinen amorphen Desacetyl-colchicins (XII) mit 1,3 Mol Methyljodid erhielten wir ebenfalls ein Gemisch, das sich durch

¹⁾ Dies ist präparativ nicht lohnend.

²⁾ *H. Decker & P. Becker*, A. **395**, 366 (1913).

³⁾ *P. L. Julian & J. Plikl*, Am. Soc. **57**, 539 (1935); *A. Burger & W. L. Yost*, Am. Soc. **70**, 2198 (1948).

⁴⁾ *W. Eschweiler*, B. **38**, 880 (1905); *H. T. Clarke, H. B. Gillespie & S. Z. Weissbach*, Am. Soc. **55**, 4571 (1933); *M. L. Moore*, Org. React. V, 301 (John Wiley & Son Ltd., New York 1949).

Chromatographie zerlegen liess. Ausser etwas Ausgangsmaterial XII wurde dabei krist. Demecolcin (XVII) sowie eine weitere krist. Base erhalten, bei der es sich um das N-Methyl-demecolcin (XIV) handelt. Derselbe Stoff liess sich auch durch Erhitzen von Desacetyl-colchicin mit 4 Mol Formaldehyd oder aus Demecolcin mit CH_3J bereiten. Die Formel dieses Stoffes folgt aus der Synthese sowie der Tatsache, dass er nicht acetylierbar war und beim Erhitzen mit konz. HCl ¹⁾ reines Dimethylamin lieferte, das als krist. p-Toluolsulfonsäure-dimethylamid charakterisiert wurde.

Durch Äthylierung von Desacetyl-colchicin (XII) mit Äthyljodid wurde auch ein N-Monoäthyl-desacetyl-colchicin bereitet.

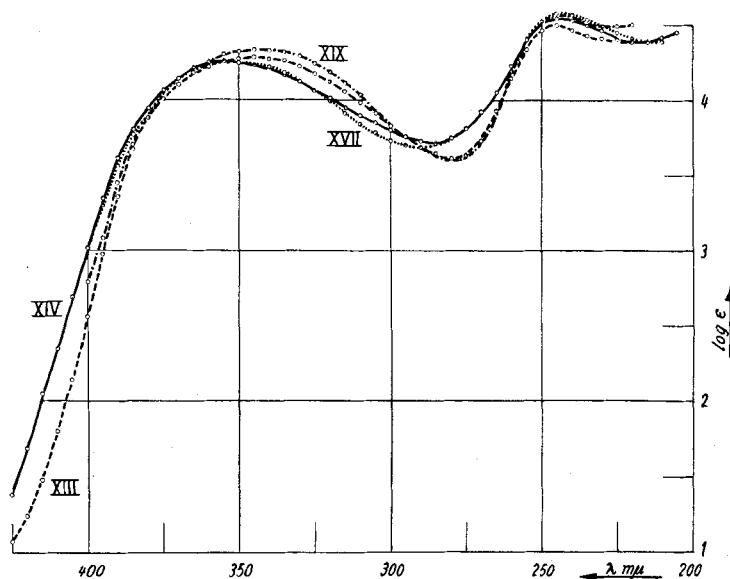


Fig. 1. Ultraviolet-Absorptionsspektren in Alkohol.

Kurve XVII (punktiert) = Demecolcin (XVII)³⁾. Maxima bei $245 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,55$ und $355 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,24$, berechnet auf $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ (371,24).

Kurve XIV (ausgezogen) = N-Methyldemecolcin (XIV)⁴⁾. Maxima bei $244 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,54$ und $355 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,25$, berechnet auf $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ (385,45).

Kurve XIII (gestrichelt) = Desacetyl-isocolchicin (XIII)⁴⁾. Maxima bei $244 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,49$ und $345 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,28$, berechnet auf $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (357,39).

Kurve XIX (strichpunktiert) = Isodemecolcin (XIX)³⁾. Maxima bei $245 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,54$ und $345 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,25$, berechnet auf $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ (371,24).

Die Kurven XVII und XIV fallen teilweise zusammen, dasselbe gilt für die Kurven der zwei Isoverbindungen XIII und XIX.

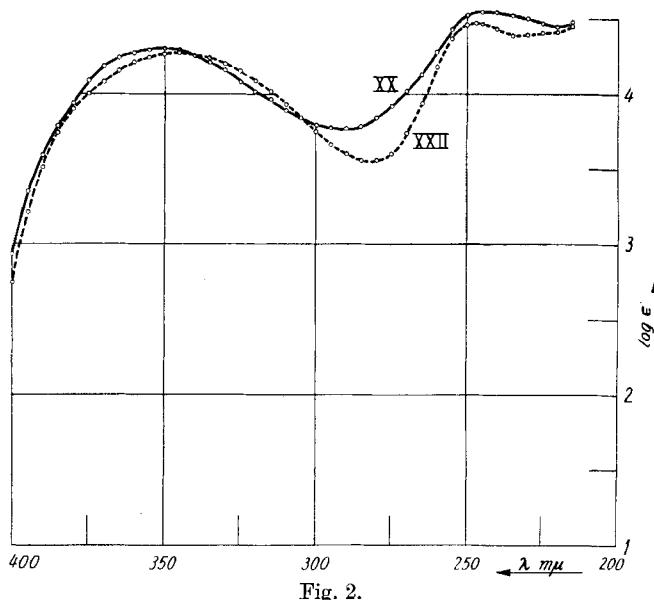
¹⁾ S. Zeisel, M. 9, 867 (1888).

²⁾ F. Šantavý, R. Winkler & T. Reichstein, Helv. 36, 1319 (1953).

³⁾ Aufgenommen auf einem „Beckman Quartz Spectrophotometer, Modell DU“ im Mikroanalytischen Laboratorium der Ciba Aktiengesellschaft, Basel.

⁴⁾ Aufgenommen von Herrn Dr. P. Zoller, auf einem Unicam Spectrophotometer SP 500 an der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel.

Durch diese Umsetzungen ist bewiesen, dass Demecolcin ein am Stickstoff methyliertes Desacetylcolchicin darstellt, dass es aber im übrigen Teil der Molekel mit Colchicin genau übereinstimmt.



Ultraviolet-Absorptionsspektren in Alkohol¹⁾.

Kurve XX (ausgezogen == Demecolcin-äthyläther (XX). Maxima bei $245\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,55$ und $350\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,3$, berechnet auf $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ (385,44).

Kurve XXII (gestrichelt) == Isodemecolcin-äthyläther (XXII). Maxima bei $247\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,48$ und $345\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,28$, berechnet auf $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ (385,44).

In den Fig. 1 und 2 sind die UV.-Absorptionsspektren einiger der hier beschriebenen Stoffe wiedergegeben. Zum Vergleich wurde das bereits bekannte Spektrum^{a)1)} von Demecolcin (XVII) nochmals reproduziert. In allen Fällen liegt das Hauptmaximum der normalen Reihe bei zirka $350\text{ m}\mu$, dasjenige der Iso-Reihe bei ca. $342\text{ m}\mu$. Die spez. Drehungen der Isoreihe sind stärker negativ als diejenigen der normalen Reihe, doch ist der Unterschied bei den N-Methylverbindungen (Demecolcin-Typus) erheblich kleiner als bei den NH-Verbindungen vom Colchicin-Isocolchicin-Typus.

Experimenteller Teil.

Die mit (R) bezeichneten Smp. wurden im Röhrchen bestimmt und nicht korrigiert, alle anderen wurden auf dem *Kofler-Block* bestimmt und korrigiert, Fehlerrgrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 45 Min. bei 0,01 Torr und 60° getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes bemerkt, 5 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P_2O_5 mit Einwaage im Schweinchen.

¹⁾ Aufgenommen auf einem „Beckman Quartz Spectrophotometer, Modell DU“ im Mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel.

1. Präparative Trennungen. Zur Erzielung quantitativer Trennungen zwischen basischen, neutralen und sauren Colchicinderivaten ist außer dem pH der wässrigen Phase auch die richtige Wahl der organischen Phase von Wichtigkeit.

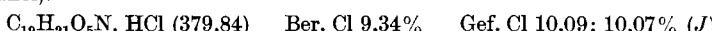
Trennung von Colchicin und Colchicein. Verteilung zwischen Chloroform-Äther (1:3) und wässriger Sodalösung ist brauchbar, ebenso zwischen reinem Chloroform und wässriger NaOH. Isocolchicin verhält sich wie Colchicin.

Trennung von Demecolcin und Demecolcinacetat gelingt sehr gut durch Verteilung zwischen Chloroform und 0,1–2-n. HCl. N-Methyldemecolcin geht dabei aber teilweise in die organische Phase über. Daher ist zur

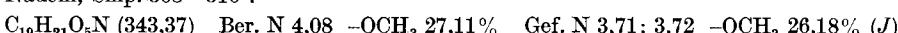
Trennung von N-Methyl-demecolcin und Colchicin sowie N-Acetyl-demecolcin usw. am besten die Chromatographie geeignet.

N-Acetyl-demecolcin bleibt bei der Verteilung zwischen Chloroform und 2-n. Sodalösung vorwiegend in der organischen Phase. Mit 2-n. NaOH lässt es sich der Chloroformlösung entziehen. Aus 0,1–2-n. HCl lässt es sich mit Chloroform leicht ausschütteln.

2. Desacetyl-allocolchicein (I). a) *Aus Allo-colchicein.* 5 g Allocolchicein^{a)}^{b)} in 30 cm³ Methanol und 30 cm³ konz. HCl 10 Std. unter Rückfluss auf 100° erhitzt. Hierauf wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung mit Chloroform geschüttelt, wobei das Hydrochlorid des Desacetyl-allocolchiceins (I) auskristallisierte. Doppel-Smp. 220–225°/290–295°. Ausbeute 3,2 g. $[\alpha]_D^{23} = -145^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,553 in Methanol).



4,0 g Hydrochlorid wurden in 40 cm³ Wasser gelöst, mit NaHCO₃ auf pH 7–7,5 gebracht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben 1,89 g Rückstand. Aus Aceton-Äther nach längerem Stehen bei 3° 1,2 g farblose Nadeln, Smp. 308–310°.



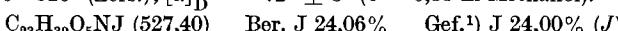
Der Stoff ist in den meisten Lösungsmitteln sehr schwer löslich, so dass keine Drehung bestimmt werden konnte. Zum Umkristallisieren eignet sich ein Gemisch von Chloroform-Methanol-Aceton.

b) *Aus rohem Gemisch von N-Desacetylcolchicin (XII) und N-Desacetyl-isocolchicin (XIII).* 0,5 g rohes Gemisch von XII und XIII wurden mit der Lösung von 0,7 g Natrium in 5 cm³ Methanol 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Rohprodukt (0,41 g) gab wie oben 0,11 g farblose Nadeln, Smp. 308–310°.

Desacetyl-allocolchicin (II): 500 mg Desacetyl-allocolchicein (I) in Chloroform-Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 10 Min. stehengelassen. Eindampfen im Vakuum gab 520 mg Rückstand, der bisher nicht kristallisierte.

Rückacetylierung: 500 mg rohes Desacetyl-allocolchicin (II) wurden wie üblich acetyliert. Das Rohprodukt gab aus Äthylacetat-Äther farblose Nadeln, Smp. 260–262°. Authentisches Allocolchicin^{a)}^{b)} und die Mischprobe schmolzen gleich.

3. N-Trimethyl-desacetyl-allocolchicinium-jodid (III). a) *Aus Desacetyl-allocolchicin (II).* 1 g Desacetyl-allocolchicin (II) (amorph) in 10 cm³ abs. Benzol gelöst, mit 1 g gepulvertem wasserfreiem K₂CO₃ und 2 g Methyljodid versetzt 2 Tage im Dunkeln stehengelassen. Aufarbeitung wie bei b) gab 1,1 g gelbliche Plättchen mit Doppel-Smp. 221–223°/310–320° (Zers.); $[\alpha]_D^{23} = -72^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,53 in Methanol).



b) *Aus Allo-demecolcin (Demecolcinsäure-methylester) (V).* 2,5 g Demecolcinsäure-methylester (V) (amorph) wurden in 20 cm³ abs. Benzol gelöst, mit 2,5 g wasserfreiem K₂CO₃ und 5 g Methyljodid versetzt und 2 Tage im Dunkeln stehengelassen. Bereits nach kurzer Zeit begann sich eine krist. Fällung abzuscheiden, die sich weiter vermehrte. Nach der angegebenen Zeit wurde abgenutscht und mit Äther gewaschen. Die unlöslichen An-

¹⁾ Polarographische Bestimmung.

teile wurden mit Chloroform aufgeschlämmt, durch Filtration von K_2CO_3 befreit und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand gab aus Äthylacetat 2,9 g gelbliche Plättchen. Sie schmolzen bei $221-223^\circ$ unter lebhafter Entwicklung von Trimethylamin. Die Schmelze kristallisierte bei ungefähr 230° wieder und schmolz definitiv bei $310-320^\circ$ (Zers.); $[\alpha]_D^{23} = -68^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,940$ in Methanol).

$C_{23}H_{30}O_5NJ$ (527,40) Ber. J 24,06% Gef. J 24,20%

Eine Probe wurde in Wasser 3 Std. mit Ag_2O geschüttelt, dann filtriert. Das wässrige Filtrat gab bei der Destillation Trimethylamin (Nachweis als charakter. Salz mit Goldchlorid).

4. Methylierung von Acetanilid mit Dimethylsulfat und K-tert.-Amylat¹⁾. Zur Lösung von 0,4 g Acetanilid und 1 g Dimethylsulfat in 5 cm^3 trockenem tert. Amylalkohol wurde innerhalb 20 Min. bei 18° unter Turbinieren die Lösung von 0,75 g Kalium in 15 cm^3 tert. Amylalkohol zugetropft und anschliessend noch 2 Std. bei 18° gerührt. Nach Zusatz von Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft. Der im Vakuum getrocknete Rückstand (0,395 g) gab aus Äther-Petroläther 0,20 g N-Methyl-acetanilid in farblosen Blättchen, Smp. $100-102^\circ$; authentisches Material und die Mischprobe schmolzen gleich. Die Mischprobe mit Acetanilid (vom Smp. $101-102^\circ$) schmolz bei $75-90^\circ$.

5. Versuche zur Methylierung von Colchicin. a) *Mit Dimethylsulfat und K-tert.-Amylat*¹⁾. 400 mg Colchicin XI vom Smp. $154-162^\circ$ wurden in 5 cm^3 trockenem tert. Amylalkohol gelöst, mit 0,15 cm^3 Dimethylsulfat versetzt; dann wurde bei 18° unter Röhren innerhalb 10 Min. die Lösung von 47 mg Kalium in 2,35 cm^3 tert. Amylalkohol zugetropft und anschliessend noch 1 Std. bei 18° stehengelassen. Die Lösung reagierte nur noch schwach alkalisch gegen Lackmus. Dann wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden mehrmals mit Wasser, zweimal mit wenig verd. HCl, zweimal mit je 2 cm^3 Wasser, zweimal mit je 3 cm^3 Sodalösung und zweimal mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (430 mg) gab aus Essigester 165 mg unreines Colchicin in feinen Nadeln, Smp. $150-160^\circ$ (Zers.). Die Mutterlaugen wurden an 12,5 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform und reinem Chloroform eluierten Anteile gaben aus Essigester-Äther noch 90 mg Colchicin vom Smp. $152-155^\circ$ (Mischprobe).

Aus den HCl-Auszügen liessen sich nach Zusatz von Soda mit Chloroform 5 mg Material ausschütteln (verworfen), und aus den Sodalösungen wurden nach Ansäuern mit Chloroform 22 mg saure Anteile erhalten (verworfen).

b) *Mit Methyljodid und Silberoxyd*²⁾. 0,3 g Colchicin (durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum getrocknet) wurden in 8 cm^3 Methyljodid gelöst, mit 0,3 g trockenem Ag_2O versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden 0,3 g frisches Ag_2O zugegeben und erneut 3 Std. gekocht und dies noch einmal wiederholt. Dann wurde das Methyljodid abdestilliert, der Rückstand viermal mit je 10 cm^3 Chloroform ausgekocht und die filtrierten Lösungen je einmal mit je ca. 5 cm^3 0,2-n. HCl, Wasser, 2-n. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der hellgelbe Rückstand (280 mg) wurde an 9 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform von 10-60% Chloroformgehalt eluierten Anteile (56 mg) waren amorph. Die mit Benzol-Chloroform (20:80), reinem Chloroform sowie Chloroform-Methanol (99:1) eluierten Fraktionen (zusammen 150 mg) gaben aus Essigester-Äther 100 mg Colchicin, Smp. $156-158^\circ$ (Mischprobe).

6. Demecolcein (XXI)³⁾ aus Demecolcin (XVII). 1 g Demecolcin (XVII) wurde in 40 cm^3 0,5-n. HCl gelöst und die zitronengelbe Lösung 40 Min. auf 100° erhitzt. Nach Erkalten wurde mit 1,68 g $NaHCO_3$ versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt,

¹⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn J. v. Euw ausgeführt.

²⁾ Dieser Versuch wurde von Herrn Dr. R. Winkler ausgeführt.

³⁾ Geringe Änderung der von Šantavý⁴⁾ gegebenen Vorschrift.

wobei die gelbe Farbe vollständig ins Chloroform überging. Die über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 1,1 g amorphen gelben Rückstand, der sich schwer von den letzten Chloroformresten befreien liess. Er gab aus 20 cm³ Methanol nach Impfen 0,91 g krist. Demecolcein (= N-Methyl-trimethyl-colchicinsäure) (XXI) in gelben Spiessen, Smp. 133–134°; $[\alpha]_D^{24} = -233^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,94 in Chloroform). Zur Analyse Trocknung 12 Std. (Gy).

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 67,21 H 6,49 N 3,92 –OCH₃ 26,04 –NCH₃ 4,2 %
(357,29) Gef. „ 67,33 „ 6,74 „ 3,81 „ 25,88 „ 4,55 %

7. Demecolcein (XVII) und Isodemecolcein (XIX) aus Demecolcein (XXI). 1 g Demecolcein (XXI) in 5 cm³ Chloroform wurde bei 0° mit 1,1 Mol. ätherischer Diazo-methanlösung versetzt, wobei sofort Gasentwicklung und merkliche Aufhellung eintrat. Dann wurde noch 24 Std. bei 20° stehengelassen, worauf immer noch etwas Diazomethan nachweisbar war. Es wurde eingedampft und der Rückstand (1,04 g) an 30 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Chloroform eluierten Anteile (575 mg) gaben aus Essigester-Äther 440 mg Isodemecolcein (XIX). Die mit Petroläther-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform eluierten Anteile (330 mg) gaben aus Essigester-Äther 280 mg krist. Demecolcein (XVII), Smp. 181° (R), Mischprobe ebenso; $[\alpha]_D^{20} = -129^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,967 in Chloroform). Eine Probe des letzteren wurde acetyliert und gab N-Acetyl-deme-colcin (XV) in farblosen Nadeln aus Chloroform-Äther, Smp. 224–225°, Mischprobe ebenso; $[\alpha]_D^{23} = -243^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,613 in Chloroform). Trocknung zur Analyse 12 Std. bei 0,1 Torr und 20° über P_2O_5 (Gy).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 66,81 H 6,58 N 3,39 %
(413,45) Gef. „ 66,59 „ 6,76 „ 3,52 %

Isodemecolcin (XIX). Obige Kristalle gaben aus Essigester-Äther kleine, fast farblose Prismen, Smp. 142–143° (R); $[\alpha]_D^{24} = -258^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,468 in Chloroform). Zur Analyse wurde 12 Std. bei 0,1 Torr und 20° über P_2O_5 getrocknet (Gy).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 67,90 H 6,78 N 3,77 %
(371,42) Gef. „ 67,61 „ 6,87 „ 3,91 %

UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 1.

N-Acetyl-Isodemecolcin (XVII). 100 mg Isodemecolcein (XIX) wurden in 1 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Acetanhydrid versetzt und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung (mit Chloroform) und Umkristallisieren aus Chloroform-Äther gab 85 mg blassgelbe Nadeln, Smp. 182–184° (R); $[\alpha]_D^{24} = -281^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,661 in Chloroform).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 66,81 H 6,58 N 3,39 %
(413,45) Gef. „ 66,79 „ 6,79 „ 3,59 % (Gy)

N-Acetyl-demecolcein (XVIII)¹⁾. 968 mg N-Acetyl-deme-colcin (XV) vom Smp. 225–226° wurden in 40 cm³ 0,2-n. HCl gelöst und 5 Std. auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten 693 mg gelbe Prismen, Doppel-Smp. 150–152° → 190–192°. Die Mutterlauge wurde viermal mit je 20 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge wurden bei 0° zweimal mit je 10 cm³ 2-n. NaOH und einmal mit 10 cm³ Wasser gewaschen. Sie wurden dann über Na_2SO_4 getrocknet und gaben beim Eindampfen 43 mg Rückstand (verworfen). Die vereinigten alkalischen Auszüge wurden mit HCl auf pH = 3 gebracht und erneut mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Chloroformauszüge wurden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (243 mg) gab aus Wasser noch 86 mg gelbe Blättchen, Smp. 150 → 190°.

Die vereinigten Kristalle (779 mg) gaben aus Methanol-Äther hellgelbe Blättchen, Smp. 190°; $[\alpha]_D^{25} = -280,2^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1144 in Chloroform). Gewichtsverlust bei Trocknung 0,75%.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 66,15 H 6,31 OCH₃ 23,31 %
(399,43) Gef. „ 66,11 „ 6,46 „ 23,31 % (OAB)

¹⁾ Geringe Änderung der Vorschrift von Šantavy¹⁾.

Die Substanz gab positive (grüne) FeCl_3 -Reaktion. Sie löste sich in Säuren und Alkalien mit goldgelber Farbe. Sie war schwer löslich in Wasser, leichter in Methanol und Äthanol, sehr schwer löslich in Äther.

8. N-Acetyl-demecolcin (XV) und N-Acetyl-isodemecolcin (XVI) aus XVIII. 675 mg N-Acetyl-demecolcein (XVIII) vom Smp. 190° wurden in 15 cm³ Chloroform gelöst und bei 20° mit 6,2 cm³ ätherischer Diazomethanlösung (entspr. 142 mg CH_2N_2 , d.s. 2 Mol.) versetzt. Nach 15 Min. wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 cm³ Chloroform gelöst, die Lösung bei 0° mit 15 cm³ 2-n. NaOH ¹⁾, dann mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Die wässrigen Phasen wurden noch zweimal mit je 50 cm³ Chloroform ausgeschüttelt und wie oben behandelt.

Die vereinigten neutralen Eindampfrückstände (705 mg) gaben bei der FeCl_3 -Reaktion keine Färbung. Sie wurden an 25 g Al_2O_3 chromatographiert. Die ersten mit Benzol-Chloroform (9:1) eluierten Fraktionen (210 mg) gaben aus Methanol-Äther 200 mg krist. N-Acetyl-demecolcin (XV) in lanzenspitzförmigen Blättchen, Smp. 225–226°, Mischprobe ebenso; $[\alpha]_D^{25} = -244,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,006$ in Chloroform).

Die folgenden mit Benzol-Chloroform sowie mit reinem Chloroform abgelösten Fraktionen (zusammen 484 mg) gaben aus Methanol-Äther 340 mg feine Blättchen, Smp. 167–172°. Diese wurden mit 65 mg gleichen Kristallen aus einem Vorversuch nochmals an 12 g Al_2O_3 chromatographiert, wobei sich zunächst wieder 58 mg krist. N-Acetyl-demecolcin (XV) vom Smp. 222–226° abtrennen ließen. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) und (1:1) eluierten Fraktionen Nr. 10–15 gaben aus Methanol-Äther 232 mg Kristallgemisch vom Smp. 162–197°. Die Fraktionen 16–19 (eluiert mit Benzol-Chloroform (1:1) sowie mit reinem Chloroform) gaben aus Methanol-Äther 63 mg reines N-Acetyl-isodemecolcin (XVI) als tiefschmelzende Form in langgestreckten, blassgelben Blättchen vom Smp. 164–168°; $[\alpha]_D^{25} = -286,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0014$ in Chloroform).

Beim Umkristallisieren aus Methanol-Äther unter Animpfen mit der hochschmelzenden Form von N-Acetyl-isodemecolcin (XVI) lieferte auch dieses Material wieder Blättchen vom Smp. 186–188°. Mischprobe ebenso. Die Mischprobe der beiden Formen erwies sich bei 170° und schmolz bei 184–188°.

9. Demecolcein-äthyläther (XX) und Isodemecolcein-äthyläther (XXII). 4 g Demecolcein (XXI) in 40 cm³ Chloroform wurden bei 0° mit 0,3 g Diazoäthan in 100 cm³ Äther versetzt, wobei sofort Gasentwicklung eintrat. Nach 1 Std. wurden nochmals 100 cm³ und nach einer weiteren Std. noch 40 cm³ derselben Diazoäthanlösung zugegeben und anschliessend 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde eingedampft und der Rückstand an 120 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Petroläther-Chloroform (5:1) und (1:1) eluierten Anteile (1,78 g) lieferten aus Äther 1,5 g Isoverbindung XXII als blassgelbes Kristallpulver, Smp. 163–165° (R); $[\alpha]_D^{23} = -227^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,11$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 12 Std. bei 0,1 Torr und 80° getrocknet (Gy).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 68,55	H 7,06	N 3,63%
(385,44)	Gef. „ 68,41	„ 7,14	„ 3,77%

UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 2.

Weitere mit Petroläther-Chloroform sowie mit reinem Chloroform eluierte Anteile (1,72 g) gaben aus Äther 1,41 g Demecolcein-äthyläther (XX) in feinen, fast farblosen Nadeln, Smp. 161–162° (R), oder aus Essigester in gröberen Nadeln von demselben Smp. $[\alpha]_D^{23} = -109^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,865$ in Chloroform).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 68,55	H 7,06	N 3,63%
(358,44)	Gef. „ 68,60	„ 7,27	„ 3,62% (Gy)

UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 2.

¹⁾ Aus den alkalischen Lösungen liessen sich nach Ansäuern auf pH = 3 mit Chloroform nur 15 mg Material ausschütteln (verworfen).

10. Desacetyl-colchicein (Trimethyl-colchicinsäure) (VI)¹⁾. 10 g Colchicein²⁾ wurden in 125 cm³ 15-proz. Salzsäure ($d = 1,075$) 3 Std. auf 100° erhitzt. Dann wurde mit 250 cm³ Wasser versetzt und im Vakuum bei 40° auf 125 cm³ eingeengt und dies noch fünfmal wiederholt. Dann wurde im Vakuum ganz eingedampft und der Rückstand durch mehrmaliges Abdampfen mit abs. Alkohol im Vakuum getrocknet. Der orange gefärbte Rückstand wurde in 125 cm³ abs. Alkohol gelöst und bei 0° mit HCl-Gas gesättigt. Dabei fiel das Dihydrochlorid in gelben Blättchen aus, die abgenutscht, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet wurden. Ausbeute 8,55 g, Smp. 205–210°. Die Mutterlaugen wurden im Vakuum auf 40 cm³ eingeengt und erneut bei 0° mit HCl-Gas gesättigt, worauf noch 1,28 g gleiche Kristalle erhalten wurden.

2 g des obigen Dihydrochlorids wurden in 50 cm³ Wasser gelöst, mit 0,54 g KOH in wenig Wasser versetzt und viermal mit je 50 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden auf 10 cm³ eingeengt und mit Äther nicht ganz bis zur Trübung versetzt, worauf beim Stehen kleine gelbe Blättchen kristallisierten. Sie wurden abgenutscht, mit Chloroform-Äther und Äther gewaschen. Die Mutterlauge gab nach Einengen noch eine kleine Menge gleicher Kristalle. Ausbeute total 1,222 g, Smp. 162–165°.

Die nicht mehr kristallisierenden Mutterlaugen des Dihydrochlorids können wie folgt noch zur Bereitung von N-Benzal-desacetyl-colchicein (VII) verwendet werden: 3,4 g getrocknete Mutterlaugen (aus mehreren Ansätzen) wurden in 80 cm³ Wasser mit 0,92 g KOH wie oben zerlegt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der amorphe trockene Rückstand (2,09 g) wurde in 30 cm³ abs. Alkohol gelöst, mit 0,8 cm³ Benzaldehyd und 0,5 cm³ Eisessig versetzt und 24 Std. bei 18° stehengelassen, worauf 0,914 g Benzalverbindung VII vom Smp. 210–215° auskristallisierten.

N-Benzal-desacetyl-colchicein (VII). 2,181 g Desacetyl-colchicein (VI) vom Smp. 162–165° in 22 cm³ abs. Alkohol heiß gelöst und mit 0,8 g frisch dest. Benzaldehyd und 0,3 cm³ Eisessig versetzt. Nach kurzer Zeit, beim Impfen sofort, trat Kristallisation ein, die durch mehrstündigtes Stehen bei 20° vervollständigt wurde. Die abgenutschten und mit Alkohol und Äther gewaschenen Kristalle wogen nach Trocknung 2,63 g, Smp. 220–221°. Die Mutterlauge gab nach Einengen im Vakuum noch 50 mg. Zur Analyse wurde aus abs. Alkohol umkristallisiert, farblose Nadeln, Smp. 220–221°; $[\alpha]_D^{24} = -149,0^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,952$ in Chloroform). Zur Analyse wurde 12 Std. bei 80° und 0,02 Torr getrocknet (Gy).

$C_{28}H_{35}O_5N$	Ber. C 72,37	H 5,84	N 3,25	$-OCH_3$ 21,58%
(431,47)	Gef. „	72,13	,, 5,75	,, 3,03 „ 21,65%

Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und Äthylacetat, ziemlich schwer in kaltem Alkohol und in Äther. FeCl₃-Reaktion: blaugrün.

11. Desacetyl-colchicin (XII) aus Desacetyl-colchicein (VI). 10 g Desacetyl-colchicein (VI) in ca. 50 cm³ Chloroform aufgeschlämmt, wurden bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und unter öfterem Umschwenken zunächst 1 Std. bei 0° stehengelassen, wobei die Kristalle in Lösung gingen. Dann wurde noch 3 Std. bei 18° stehengelassen, von wenig braunen Flocken abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand (9,7 g) wurde an 400 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (1:1) eluierten Anteile (6,3 g orangegelbes Harz) kristallisierten nicht und gaben auch kein krist. Tartrat. Die mit Chloroform und Chloroform-Methanol (1:1) eluierten Anteile (4,4 g orangegelbes Harz): 0,69 g dieses Materials gaben in wenig abs. Alkohol mit der Lösung von 0,345 g D-Weinsäure 0,460 g krist. D-Tartrat des Desacetyl-colchicins, Smp. 240–245°, Mischprobe mit Analysenpräparat (siehe unten) ebenso.

12. Methylierung von Colchicein mit Dimethylsulfit in Methanol. 1,26 g Colchicein wurden mit 1,45 g Dimethylsulfit in 15 cm³ 1-proz. methanolischer HCl 80 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit

¹⁾ Verbesserte Vorschrift in Anlehnung an Angaben von Windaus^{h)}.

²⁾ Es kann hier auch Colchicin verwendet werden.

Chloroform und wässriger Sodalösung getrennt, wobei 0,544 g neutrale und 0,760 g saure Anteile resultierten. Letztere gaben aus Äthylacetat-Äther 0,604 g krist. Colchicein, Smp. 175–178°. Die 0,544 g neutralen Anteile gaben nach Chromatographie an Al_2O_3 69 mg krist. Colchicin (XI), Smp. 155–157° und 9 mg krist. Isocolchicin (X), Smp. 227–230°.

13. **Methylierung von N-Benzal-desacetyl-colchicein (VII) mit Diazomethan.** 30,4 g N-Benzal-desacetyl-colchicein (VII) vom Smp. 220–221° wurden in 150 cm³ Chloroform gelöst, bei 0° mit 4,34 g (1,5 Mol.) Diazomethan in 200 cm³ Äther versetzt, zunächst 30 Min. bei 0°, dann noch 30 Min. bei 18° stehengelassen und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol-Chloroform-(3:1) gelöst, durch eine Säule von 150 g Al_2O_3 filtriert und mit insgesamt 1,35 l Benzol-Chloroform (3:1) nachgewaschen. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen 31,8 g blassgelben Rückstand. Dieser gab aus Methanol-Äther 14,04 g rohes N-Benzal-desacetyl-isocolchicin (IX) vom Smp. 179–183°. Die Mutterlauge (16,7 g)¹⁾ wurde in 65 cm³ 2-n. HCl gelöst, 1 Std. bei 18° stehengelassen und dann zur Entfernung des abgespaltenen Benzaldehyds dreimal mit je 60 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden noch dreimal mit je 15 cm³ 2-n. HCl gewaschen und dann verworfen. Die vereinigten salzauren Lösungen wurden mit K_2CO_3 bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein versetzt und fünfmal mit je 60 cm³ Chloroform, dann noch viermal mit je 60 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 13,70 g Chloroformextrakt und 1,12 g Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Diese wurden vereinigt (14,82 g rohes Desacetyl-colchicin).

N-Benzal-desacetyl-isocolchicin (IX)²⁾. Die 14,04 g rohen Kristalle gaben aus Methanol-Äther 11,16 g analysenreines Material in farblosen hexagonalen Blättchen, Smp. 185–187°; $[\alpha]_D^{18} = -188,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,033 in Chloroform). Gewichtsverlust bei Trocknung 3,22% (OAB).

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$ (445,49) Ber. C 72,79 H 6,11% Gef. C 73,18 H 6,30%

Desacetyl-isocolchicin (XIII). 831 mg N-Benzal-desacetyl-isocolchicin (IX) vom Smp. 187° wurden in 15 cm³ 2-n. HCl gelöst und 1 Std. bei 18° stehengelassen. Dann wurde dreimal mit je 25 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die dreimal mit je 5 cm³ 2-n. HCl und etwas Wasser gewaschenen Ätherauszüge gaben beim Eindampfen 200 mg Benzaldehyd. Die vereinigten salzauren Lösungen wurden mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und siebenmal mit je 30 cm³ Chloroform, dann noch viermal mit je 30 cm³ Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 556 mg Chloroformextrakt und 115 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Beide Anteile kristallisierten. Zusammen aus Methanol-Äther 450 mg hellgelbe Blättchen, Smp. 178–182°. Nochmaliges Umkristallisieren gab Blättchen, Smp. 180–182°; $[\alpha]_D^{22} = -241,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1785 in Chloroform). Gewichtsverlust bei Trocknung 6,8% (OAB).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (357,39) Ber. C 67,21 H 6,49% Gef. C 67,24 H 6,63%

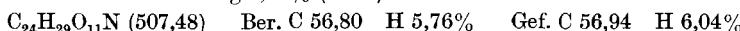
Die Substanz war in Chloroform und Methanol leicht löslich, schwer löslich in Äther. UV.-Absorptionsspektrum vgl. Fig. 1.

14. **Desacetyl-colchicin (XII).** a) *Saures Tartrat.* 14,82 g rohe Base wurden in 50 cm³ abs. Alkohol heiß gelöst und mit der Lösung von 7,45 g (1,1 Mol.) D-Weinsäure in 25 cm³ 96-proz. Alkohol versetzt. Es trat fast momentan Abscheidung von Kristallen ein, die durch zweistündiges Stehen bei 0° vervollständigt wurde. Dann wurde abgenutscht, mit Alkohol und Alkohol-Äther gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Ausbeute 14,9 g, Smp. 230–237°. Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol (ca. 1:1) gab

¹⁾ Aus solcher Mutterlauge liess sich durch Chromatographie noch etwas krist. Benzalverbindung der Isoreihe gewinnen, doch ist dieses Verfahren kaum lohnend.

²⁾ Dieses Präparat wurde erstmals von Herrn Dr. R. Winkler hergestellt.

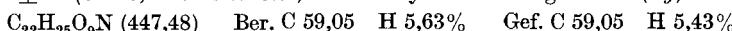
farblose Nadeln, Smp. 242–244° (Zers.); $[\alpha]_D^{22} = -176,2^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9014 in Wasser)¹⁾. Gewichtsverlust bei Trocknung 1,92% (OAB).



Das Salz war gut löslich in Wasser, schwerer in Methanol und Äther, fast unlöslich in Aceton und Äther.

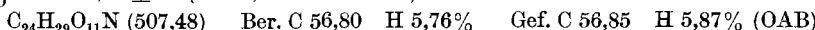
b) *Freie Base*. 2,0 g D-Tartrat des Desacetyl-colchicins vom Smp. 242–244° wurden in 80 cm³ Wasser gelöst, mit K₂CO₃ alkalisch gemacht und mit Chloroform und Chloroform-Alkohol (2:1) ausgeschüttelt. Aufarbeitung wie oben gab 1,375 g Chloroformextrakt und noch 82 mg Chloroform-Alkohol-Extrakt, total 1,457 g; $[\alpha]_D^{25} = -154,2^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1321 in Chloroform). Der Stoff liess sich bisher nicht kristallisieren. Eine Probe wurde mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert und gab reines Colchicin, Smp. 154–156° (Mischprobe); $[\alpha]_D^{22} = -138,7^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9073 in Chloroform)²⁾.

c) *Saures Oxalat*. 26 mg Desacetylcolchicin (XII) und 11 mg Oxalsäure in 0,3 cm³ Alkohol gelöst und durch allmählichen Zusatz von Aceton kristallin ausgefällt und mit Aceton gewaschen. Aus Methanol-Äther feine, glänzende Nadeln, Smp. 196–199°; $[\alpha]_D^{22} = -203,7^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,5779 in Wasser). Zur Analyse Trocknung bei 80° (Gy).



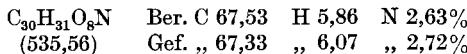
15. Derivate des Desacetyl-isocolchicins. a) *Acetylierung*. 22 mg Desacetyl-isocolchicin (XIII) vom Smp. 177–180° (Mutterlaugen-Produkt) wurden in 1 cm³ abs. Pyridin und 0,1 cm³ Acetanhydrid 1 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform gab 25 mg neutrales Rohprodukt. Aus Äthylacetat-Äther 17 mg Prismen, Smp. 223–226°; $[\alpha]_D^{16} = -309,0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,8937 in Chloroform). Die Mischprobe mit Isocolchicin schmolz gleich.

b) *D-Tartrat*. 30 mg Desacetyl-isocolchicin (XIII) vom Smp. 178–181° und 14 mg D-Weinsäure in 0,3 cm³ abs. Alkohol gelöst und das Salz mit Aceton gallertig abgeschieden und mit Aceton gewaschen. Aus Methanol-Äther 41 mg farblose Nadeln, Smp. 156–160°; $[\alpha]_D^{22} = -152,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9036 in Wasser).

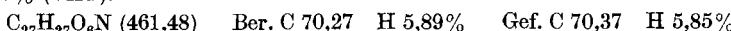


c) *Oxalat*. 60 mg Desacetyl-isocolchicin (XIII) und 25 mg Oxalsäure in 1 cm³ Alkohol mit Äther kristallin gefällt. Die Rohkristalle (41 mg) gaben aus Methanol-Aceton kleine, zu Drusen vereinigte Nadeln, Smp. 211–214° (Zers.); $[\alpha]_D^{23} = -175,1^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,8846 in Wasser)³⁾.

d) *Schiff'sche Base mit Vanillinacetat*. 40 mg Desacetyl-isocolchicin (XIII) vom Smp. 179–182° und 24 mg Vanillinacetat in 0,8 cm³ abs. Alkohol gelöst, mit 0,02 cm³ Eisessig versetzt. Nach 16 Std. bei 18° wurde im Vakuum eingedampft. Aus Methanol-Äther 56 mg farblose Nadeln. Zur Analyse nochmals aus Alkohol-Äther kristallisiert. Smp. 114–117°; $[\alpha]_D^{22} = -78,6^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,7754 in Chloroform). Trocknung zur Analyse bei 75° (OAB).



e) *Schiff'sche Base mit Salicylaldehyd*. Aus 40 mg Desacetyl-isocolchicin und 15 mg Salicylaldehyd wie oben. Aus Alkohol-Äther hellgelbe rautenförmige Blättchen, Smp. 211–214°; $[\alpha]_D^{23} = -25,9^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9645 in Chloroform). Gewichtsverlust bei Trocknung 6,7% (OAB).



¹⁾ R.F.Raffauf und Mitarb.^{f)} geben für das mit ¹⁴C markierte Salz Smp. 213–216° (Zers.).

²⁾ Zum Vergleich wurde die Drehung von reinem authentischem Colchicin noch einmal bestimmt, sie betrug $[\alpha]_D^{23} = -138,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,0345 in Chloroform). Vgl. P. Bellet & P. Régier, Ann. Pharm. Franç. **10**, 340 (1952).

³⁾ Das Präparat gab keine brauchbaren Analysenwerte:

Gef. C 61,55; 61,56 H 6,12; 6,21% (Gy; A. P.), Trocknung 100°.

f) *Schiff'sche Base mit Veratrumaldehyd.* Aus 40 mg Desacetyl-isocolchicin (XIII) und 20 mg Veratrumaldehyd wie oben. Aus Alkohol-Äther farblose Blättchen, Smp. 137—139°; $[\alpha]_D^{23} = -62,8^0 \pm 2^0$ (c = 1,0099 in Chloroform). Gewichtsverlust bei Trocknung 3,1% (OAB).

$C_{29}H_{31}O_7N$ (505,55) Ber. C 68,89 H 6,18% Gef. C 68,79 H 6,31%

16. N-Acetyl-isodemecolcin (XVI). a) *Aus N-Benzal-desacetyl-isocolchicin (IX) mit CH_3J .* 200 mg N-Benzal-desacetyl-isocolchicin (IX) vom Smp. 187° in 0,9 cm³ Tololu mit 70 mg (1,1 Mol.) CH_3J im Bombenrohr 2 1/2 Std. auf 88° erhitzt und 14 Std. bei 18° stehengelassen, wobei sich ein braunes Harz ausschied. Der mit Methanol herausgespülte Rohrinhalt wurde im Vakuum getrocknet, der Rückstand in 5 cm³ 2-n. HCl gelöst und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit verd. HCl getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 20 mg Benzaldehyd (Geruch). Die sauren wässrigen Lösungen wurden mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die gewaschenen und getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 152 mg rohe amorphe Basen. Zur Charakterisierung wurde mit 1,2 cm³ abs. Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 1 Std. bei 18° acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gab 161 mg rohes Acetat (löslich in HCl). Es wurde an 5 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die mit Benzol-Chloroform (7:3) und (1:1) eluierten Anteile (13 mg) gaben aus Methanol-Äther 8 mg Prismen, Smp. 185—186°; $[\alpha]_D^{22} = -289,5^0 \pm 6^0$ (c = 0,34024 in Chloroform). Authentisches N-Acetyl-isodemecolcin (XVI) und die Mischprobe schmolzen gleich.

Die folgenden, mit reinem Chloroform eluierten Fraktionen (79 mg) gaben aus Methanol-Äther 62 mg Isocolchicin (X), Smp. 224—225°, Mischprobe ebenso.

b) *Aus Desacetyl-isocolchicin (XIII) mit CH_3J .* 100 mg Desacetyl-isocolchicin (XIII) vom Smp. 179—181° in 1 cm³ abs. Benzol mit 50 mg (1,25 Mol.) Methyljodid versetzt und 40 Std. bei 18° stehengelassen, wobei bald Trübung und Abscheidung harziger Tropfen eintrat. Zum Schluss wurde noch 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wurde mit 5 cm³ Chloroform versetzt und mit 3 cm³ wässriger 2-n. K_2CO_3 -Lösung durchgeschüttelt und die wässrige Schicht noch fünfmal mit je 5 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 100 mg Rückstand. Es wurde wie oben acetyliert und das rohe Acetat (102 mg) an 3 g Al_2O_3 chromatographiert. Erhalten wurden 22 mg krist. N-Acetyl-isodemecolcin (XVI), Smp. 184—186° (Mischprobe ebenso), und 44 mg krist. Isocolchicin (X) vom Smp. 222—225° (Mischprobe).

c) *Aus Desacetyl-isocolchicin (XIII) mit Formaldehyd.* 121 mg Desacetyl-isocolchicin (XIII) vom Smp. 179—182° in 0,6 cm³ Wasser, 0,6 cm³ Alkohol und 0,065 cm³ 34,5-proz. Formaldehydlösung (entspr. 22,5 mg CH_2O , d. s. 2,2 Mol.) im Bombenrohr 4 Std. auf 120—125° erhitzt. Die hellgelbe Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mit wässriger K_2CO_3 -Lösung versetzt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 140 mg Rückstand. Es wurde wie oben acetyliert und das rohe Acetatgemisch (172 mg) an 5 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Benzol-Chloroform (4:1) und (7:3) abgelösten Fraktionen (23 mg) gaben aus Methanol-Äther 2 mg N-Acetyl-isodemecolcin (XVI) vom Smp. 184—186° (Mischprobe ebenso).

Die mit Benzol-Chloroform (1:4) und Chloroform abgelösten Fraktionen (72 mg) gaben 7 mg Kristalle vom Smp. 176—180°; sie wurden nicht weiter untersucht.

17. Demecolcin (XVII) und N-Methyl-demecolcin (XIV). a) *Aus Desacetyl-colchicin (XII) mit Methyljodid.* 200 mg Desacetyl-colchicin (XII), amorph aus krist. D-Tartrat, in 2 cm³ Benzol gelöst und mit 105 mg (1,3 Mol.) Methyljodid versetzt und 50 Std. bei 18° stehengelassen. Nach ca. 30 Min. setzte die Abscheidung eines mikrokristallinen Niederschlag ein, der sich beim weiteren Stehen vermehrte. Dann wurde mit 5 cm³ Chloroform vermischt und mit 2 cm³ 2-n. Sodalösung und zweimal mit je 1 cm³ Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden noch sechsmal der Reihe nach mit je 5 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim

Eindampfen im Vakuum 216 mg Rückstand. Dieser wurde an 6,5 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die mit Benzol und Benzol-Chloroform (9:1) eluierten Anteile (32 mg) gaben aus Äthylacetat-Äther 27 mg N-Methyl-demecolcin (XIV), Smp. 204–207°, Mischprobe mit analysenreinem Material (siehe unten) ebenso.

Die mit Benzol-Chloroform (8:2) eluierten Fraktionen (44 mg) gaben aus Äthylacetat-Äther 17 mg krist. Gemisch.

Die mit Benzol-Chloroform (7:3) eluierten Fraktionen (33 mg) gaben aus Äthylacetat-Äther 21 mg Demecolcin (XVII) in bläsigelben Prismen, Smp. 181–182°; $[\alpha]_D^{23} = -123,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0217$ in Chloroform). Authentisches Demecolcin und die Mischprobe schmolzen gleich.

Die folgenden mit Benzol-Chloroform (2:8) und reinem Chloroform erhaltenen Eluate (84 mg) gaben keine Kristalle mehr. Sie wurden in 1 cm^3 Alkohol mit 42 mg D-Weinsäure umgesetzt und gaben noch 89 mg krist. D-Tartrat vom Smp. 239–242°. Mischprobe mit D-Tartrat von Desacetyl-colchicin ebenso.

Von dem oben teilsynthetisch erhaltenen Demecolcin wurden 19 mg zur Charakterisierung wie üblich acetyliert. Das rohe Acetat (19 mg) gab aus Methanol-Äther 13 mg Kristalle, Smp. 225°. Mischprobe mit N-Acetyl-demecolcin (XV) ebenso.

b) Aus *Desacetyl-colchicin* (XII) mit *Formaldehyd*. 300 mg Desacetyl-colchicin (XII) amorph (gereinigt über krist. D-Tartrat) in 0,5 cm^3 Methanol mit 0,33 cm^3 33,5-proz. Formaldehydlösung (111 mg CH_2O entspr. 4,4 Mol.) im Bombenrohr 4 Std. auf 125° erhitzt. Der rotbraune Röhreninhalt wurde mit 3 cm^3 2-n. Sodalösung versetzt und fünfmal mit je 10 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 342 mg Rückstand. Er wurde an 10,3 g Al_2O_3 chromatographiert.

Die ersten mit Benzol-Chloroform (4:1) eluierten Anteile (24 mg) gaben aus Äthylacetat-Äther 15 mg reines N-Methyl-demecolcin (XIV), Smp. 203–205°; $[\alpha]_D^{22} = -107,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9477$ in Chloroform). Mischprobe ebenso.

Die folgenden mit Benzol-Chloroform (4:1) eluierten Fraktionen (21 mg) gaben noch 6 mg Kristalle vom Smp. 188–195° (nicht untersucht). Die folgenden Fraktionen blieben amorph. 30 mg des mit Chloroform eluierten Materials wurden mit 15 mg D-Weinsäure umgesetzt und gaben nur 5 mg krist. D-Tartrat vom Smp. 235–240°.

18. N-Methyl-demecolcin (XIV) aus Demecolcin (XVII) mit Methyljodid. 2,6 g Demecolcin (XVII) in 25 cm^3 abs. Benzol mit 0,52 cm^3 Methyljodid versetzt und 62 Std. bei 18° stehengelassen, wobei sich ein harziger Niederschlag ausschied. Aufarbeitung wie oben gab 2,9 g Rohprodukt, das an 87 g Al_2O_3 chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Chloroform (9:1) sowie die zwei ersten mit Benzol-Chloroform (4:1) erhaltenen Fraktionen (1,252 g) gaben aus Äthylacetat-Äther 1,047 g N-Methyl-demecolcin (XIV), Smp. 205–208°. Aus den 9 folgenden Fraktionen (total 1,502 g) liessen sich 1,19 g reines Demecolcin (XVII) kristallisieren, Smp. 181–182°.

19. N-Methyl-demecolcin (XIV). Aus Äthylacetat-Äther vierkantige hellgelbe Prismen, Smp. 205–208° (goldgelbe Schmelze); $[\alpha]_D^{23} = -104,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0877$ in Chloroform). Zur Analyse Trocknung bei 80°, kein Gewichtsverlust (OAB).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ (385,45) Ber. C 68,55 H 7,06% Gef. C 68,52 H 7,06%

Der Stoff war leicht löslich in Chloroform, Methanol und Alkohol, schwer in kaltem Äthylacetat, fast unlöslich in Äther. UV.-Absorptionspektrum vgl. Fig. 1.

Acetylierungsversuch. 15 mg N-Methyl-demecolcin (XIV) wurden in 0,15 cm^3 abs. Pyridin und 0,10 cm^3 Acetanhydrid 15 Std. bei 15° stehengelassen. Dann wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol-Chloroform (1:1) gelöst und durch 0,6 g Al_2O_3 filtriert. Das eingedampfte Filtrat (7 mg) gab aus Essigester-Äther 5 mg Prismen, Smp. 204–206°, Mischprobe mit Ausgangsmaterial ebenso.

20. Bildung von Dimethylamin aus N-Methyl-demecolcin (XIV). 118 mg N-Methyl-demecolcin (XIV) vom Smp. 205–208° wurden in 5 cm^3 konz. HCl gelöst und die orange gefärbte Lösung im Bombenrohr 12 Std. auf 163° erhitzt. Der dunkelbraune

Inhalt wurde mit 5 cm³ Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat zweimal mit je 80 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden einmal mit 3 cm³ 2-n. HCl gewaschen und verworfen. Die vereinigten sauren wässrigen Phasen wurden bei 0° mit 50-proz. KOH alkalisch gemacht und dann auf 1/3 Volumen abdestilliert, wobei das Destillat in 2 cm³ 2-n. HCl aufgefangen wurde. Das Destillat wurde nochmals mit KOH analog destilliert. Das jetzt wasserklare, in HCl aufgefangene Destillat wurde im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst im Scheidetrichter mit 1 cm³ 2-n. NaOH und 40 mg reinem Tosylchlorid versetzt und bis zum Verschwinden des Geruches geschüttelt. Dann wurde mit Äther ausgeschüttelt. Das Rohprodukt (35 mg) gab aus Äther-Petroläther 13 mg farblose, längliche Blättchen, Smp. 80–83°. Authentisches N,N-Dimethyl-p-toluolsulfonamid und die Mischprobe schmolzen gleich.

21. N-Äthylierung von Desacetyl-colchicin. 200 mg Desacetyl-colchicin (XII) wurden in 2 cm³ Benzol gelöst, mit 117 mg (1,33 Mol.) Äthyljodid versetzt und 48 Std. bei 18° stehengelassen. Es hatten sich dabei harzige Tropfen ausgeschieden. Es wurde mit ca. 20 cm³ Chloroform verdünnt und mit 3 cm³ 2-n. Sodalösung, zweimal mit je 2 cm³ Wasser gewaschen; die wässrigen Lösungen wurden fünfmal mit je 8 cm³ Chloroform nachgewaschen. Die über Na₂SO₄ getrockneten Chloroformauszüge wurden im Vakuum eingedampft; Rückstand 212 mg. Dieser wurde an 6,4 g Aluminiumoxyd chromatographiert; zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten 25 cm³ Lösungsmittel. Aus den mit Benzol-Chloroform (9:1) und Benzol-Chloroform (8:2) eluierten Fraktionen (43 mg) wurden aus Essigester-Äther insgesamt 19 mg N-Monoäthyl-desacetyl-colchicin in hellgelb gefärbten Prismen vom Smp. 162–166° erhalten. Die späteren, mit Benzol-Chloroform (2:8) und reinem Chloroform abgelösten Fraktionen (120 mg) gaben aus alkoholischer Lösung mit 60 mg D-Weinsäure 168 mg D-Tartrat von Desacetyl-colchicin (XII).

N-Monoäthyl-desacetyl-colchicin. Aus Essigester-Äther umkristallisiert hellgelbe Prismen, Smp. 165–165,5°; $[\alpha]_D^{19} = -127,1^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,9290 in Chloroform).

Zur Analyse Trocknung 3 Std. bei 100° und 0,01 Torr (OAB).

C ₂₂ H ₂₇ O ₅ N (385,35)	Ber. C 68,57	H 7,04%	Gef. C 68,54	H 7,20%
C ₂₄ H ₃₁ O ₅ N (413,50)	Ber. „, 69,70	„, 7,56%		

Die Substanz ist in Methanol, Alkohol und Chloroform leicht löslich, schwerer löslich in Essigester, unlöslich in Äther.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikrolabor der Organ.-Chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB); Mikroanalytisches Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel (Leitung Dr. *H. Gysel*) (Gy); Mikroanalytisches Laboratorium von Herrn *A. Peisker*, Brugg (A. P.) und im Spolek pro chemickou a hutní výrobu (Leitung Doc. Dr. *M. Jureček*), Rybitví (J).

Zusammenfassung.

Die Formel des Demecolcins wird durch Teilsynthese bewiesen. Desacetylcolchicin liefert eine krist. Benzalverbindung. Diese gibt bei Methylierung mit Diazomethan ein Gemisch von N-Benzal-desacetyl-colchicin und N-Benzal-isocolchicin, aus dem sich letzteres in Kristallen abtrennen lässt. Spaltung mit HCl liefert krist. Desacetyl-isocolchicin. Die Mutterlauge der krist. Benzalverbindung gibt mit HCl rohes Desacetyl-colchicin, aus dem sich die reine Base über das Tartrat reinigen lässt. Sie kristallisierte bisher nicht. Partielle Methylierung des reinen Desacetyl-colchicins lieferte unter anderem reines Demecolcin. Eine Reihe weiterer Derivate wird beschrieben.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*, Basel,
Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Olomouc,
Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.