

Arbeitsvorschriften und Meßwerte • Procedures and Data

Formaldehyd-*O*-oxid und Colchicine: ein eleganter Zugang zu Allocolchicinen

Ulrich Dilger, Bärbel Franz, Herbert Röttle und Gerhard Schröder

Karlsruhe, Institut für Organische Chemie, Universität (TH)

Rainer Herges

Braunschweig, Institut für Organische Chemie, Technische Universität

Eingegangen am 19. Dezember 1997 bzw. 4. März 1998

In memoriam Dr. Howard E. Simmons

Formaldehyde-*O*-oxide and Colchicine: An Elegant Route to the Allocolchicines

Abstract. Tropone is a structural unit of numerous natural products *i.e.* iverubrine, harringtonolide and colchicine (**2**). It is of interest to study the selectivity of formaldehyde-*O*-oxide (**1**) with respect to these polyfunctional tropone derivatives. We report about the reactions of **1** with colchicine (**2**)

and the colchicine derivatives **5**, **8**, **11**, **14**, **17**, **20** under ozone free conditions. The fragmentation of the spiroozonides **3**, **6**, **9**, **12**, **15**, **18**, **21** via the activated complexes **3a**, **6a**, **9a**, **12a**, **15a**, **18a**, **21a** opens up an elegant route to the allocolchicines **4**, **7**, **10**, **13**, **16**, **19**.

Die Bildung der Spiroozonide aus Dreiringketonen und Formaldehyd-*O*-oxid (**1**) ist plausibel [1]. Diese Ozonide zeigen bei ca. –90 °C eine spontane Fragmentierung. Das Primärozonid aus Ketendiethylacetal und Ozon zerfällt ab –90 °C in **1** und inerten Kohlensäurediethylester [2]. Ein Studium bei tieferen Temperaturen scheidet somit aus.

Die durch Tieftemperatur-¹H-NMR-Spektroskopie charakterisierbaren Spiroozonide aus **1** und Tropenderivaten fragmentieren in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster im Temperaturbereich um ca. –60 bis +50 °C in Kohlendioxid, Benzolderivate und Formaldehyd [3].

Tropon ist ein Strukturelement zahlreicher Naturstoffe, wie z. B. Iverubrin [4], Harringtonolid [5] und Colchicin (**2**). Es ist von Interesse, die Selektivität von **1** gegenüber diesen polyfunktionellen Tropenderivaten zu testen. Wir berichten über die Reaktionen von **1** [2] mit Colchicin (**2**) und den Colchicinderivaten **5**, **8**, **11**, **14**, **17**, **20** unter ozonfreien Bedingungen. Die Fragmentierung der Spiroozonide **3**, **6**, **9**, **12**, **15**, **18**, **21** über die aktivierten Komplexe **3a**, **6a**, **9a**, **12a**, **15a**, **18a**, **21a** erschließt einen eleganten Zugang zu den Allocolchicinen **4** [6], **7**, **10**, **13**, **16**, **19** [7].

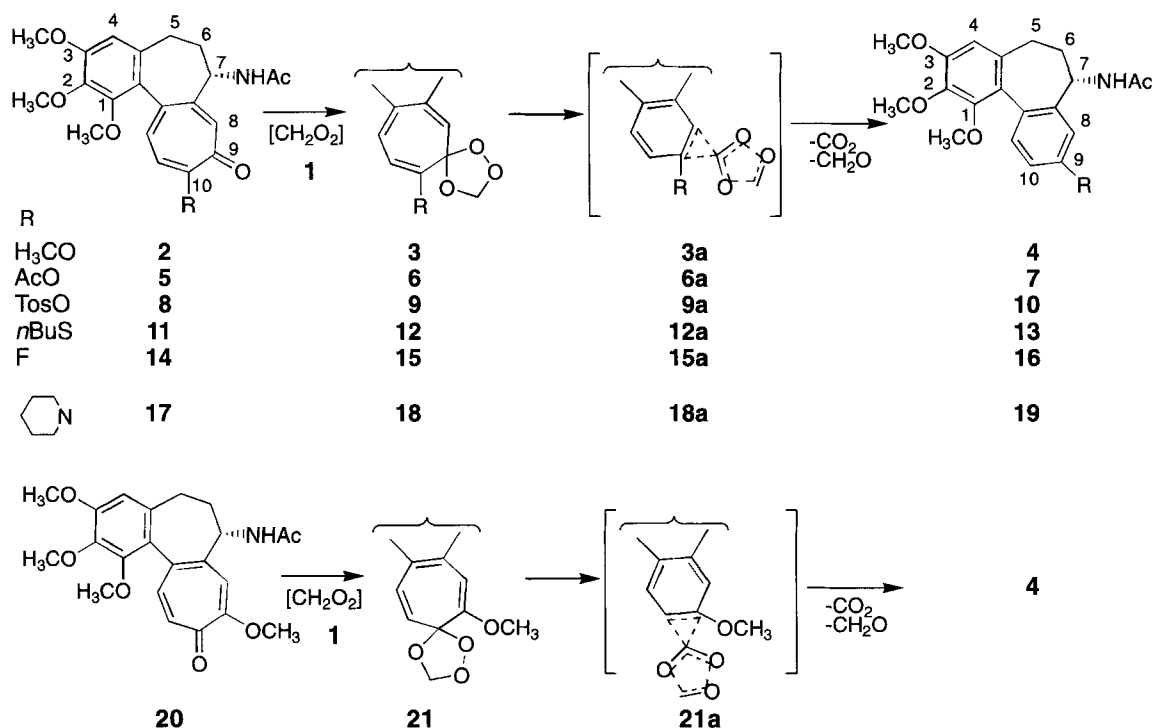
Die aus den angegebenen Halbwertszeiten berechneten kinetischen Daten von **3** lauten: $\Delta G^\ddagger(T [K]) = 18 \text{ kcal mol}^{-1}$ (250), $\Delta H^\ddagger = 17 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -3,5 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, $\Delta Ea = 18 \text{ kcal mol}^{-1}$. Sie unterscheiden sich signifikant von denen des Spiroozonids aus **1** und 2-Methoxytropon [3].

Diskussion und Deutung der Fragmentierung der Spiro-

ozonide aus Colchicinen und **1** entsprechen den Angaben über die Spiroozonide aus Troponen und **1** [3]. Wir verzichten auf eine Wiederholung. Auf die folgenden Befunde weisen wir besonders hin: Die Halbwertszeiten der Spiroozonide aus Colchicin (**2**) und Isocolchicin (**20**) sind praktisch gleich ($t_{1/2} = 41 \text{ min}/-27^\circ\text{C}$ bzw. $35 \text{ min}/-26^\circ\text{C}$). Colchicin (**2**) und Isocolchicin (**20**) sind Derivate des 2-Methoxytropons. Die Halbwertszeit ($t_{1/2} = 16 \text{ min}/+25^\circ\text{C}$) [3] des Spiroozonids aus 2-Methoxytropon und **1** liegt jedoch bei deutlich höheren Temperaturen.

Ein analoges Resultat vermittelt ein Vergleich der Halbwertszeiten der Spiroozonide aus 10-Demethoxy-10-fluorcolchicin (**14**) ($t_{1/2} = 22 \text{ min}/-40^\circ\text{C}$) und 2-Fluortropon ($t_{1/2} = 49 \text{ min}/+5^\circ\text{C}$) [3].

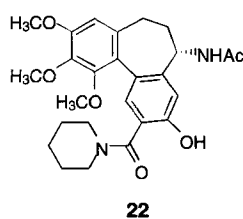
Offensichtlich spielen Substituenteneffekte bei der Fragmentierung der Spiroozonide aus Colchicinen nur eine untergeordnete Rolle. Modellbetrachtungen geben hierzu einen ersten Hinweis. Die Dipol/Dipol-Abstoßung durch den Raum zwischen dem 1,2,4-Trioxolanring und der Methoxygruppe am 1-C destabilisiert die Spiroozonide der Colchicine im Vergleich zu den daraus hervorgehenden Norcaradienderivaten. Die glatte Fragmentierung der Colchicin-Spiroozonide unterstreicht einmal mehr das Konzept der Reaktionen [9] mit eingeschnürtem Übergangszustand. Erste Untersuchungen zum thermischen Verhalten von Verbindungen mit einer Spiro[2,4]heptanstruktur wurden vor mehr als 30 Jahren von Simmons, Fukunaga *et al.* durchgeführt [10].



Tab. 1 Produktausbeuten des Zerfalls der Spiroozonide **3**, **6**, **9**, **12**, **15**, **18**, **21** und Halbwertszeiten für **3**, **15**, **21**.

Spiroozonid	$t_{1/2}(\text{min})/T(^{\circ}\text{C})$	CO ₂ -Nachw. $T(^{\circ}\text{C})$ [3]	Produkt/ Ausb. (%)
3 ^{a)}	41/-27; 22/-23; 13/-19	-14...-9	4 /81
6 ^{a)}	^{b)}	-37...-18 ^{c)}	7 /75
9 ^{a)}	^{b)}	-35...-30	10 /70
12 ^{a)}	^{b)}	-56...-50	13 /63 ^{d)}
15 ^{a)}	22/-40	-33...-28	16 /57
18 ^{a)}	^{b)}	-40...-30	19 /21 ^{e)}
21 ^{a)}	35/-26; 15/-21	^{b)}	4 /80

^{a)} Lösungsmittel für die Fragmentierung: [D₁₀]Diethylether/CD₂Cl₂ 5:1, ^{b)} nicht bestimmt, ^{c)} **5** zeigt in Lösung eine schnelle Acetylgruppenwanderung [8]. Die positionsisomeren Spiroozonide bilden **7**, ^{d)} zu modifizierter Durchführung siehe Beschreibung der Versuche, ^{e)} neben **19** bildet sich **22** (43%).



Beschreibung der Versuche

Die Colchicinderivate **5** [11], **8** [12], **14** [13], **17** [13] und **20** [11] werden nach Literaturangaben dargestellt.

N-[(*S*)-5,6,7,9-Tetrahydro-1,2,3-trimethoxy-10-*n*-butylmercapto-9-oxobenzo[*a*]heptalen-7-yl]-acetamid (**11**)

Man löst 1.00 g (2.50 mmol) Colchicin (**2**), 20 ml (187 mmol) *n*-Butylmercaptan und 0.20 g (1.05 mmol) *p*-Toluolsulfon-

säure in Chloroform. Anschließend erwärmt man sechs Tage auf 75 °C und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Methylenchlorid/Methanol 15 : 1, *R*_f = 0.16). 0.99 g (87%) gelbes 10-Demethoxy-10-*n*-butylmercaptocolchicin (**11**): *F*. 124 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -139,5$ (*c* = 0.55 in CHCl₃). – ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 0,99 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,52–1,57 (m, 2H), 1,74–1,80 (m, 2H), 1,93–2,00 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,30–2,40 (m, 2H), 2,51–2,54 (m, 1H), 2,89 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,60–4,70 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 7,31 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 7,50 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz). – ¹³C-NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 13,67, 22,37, 22,78, 29,56, 30,01, 31,33, 36,35, 52,43, 56,14, 61,38, 61,66, 107,41, 125,79, 127,20, 128,42, 134,51, 134,87, 138,76, 141,68, 151,21, 152,04, 153,66, 157,62, 170,14, 182,57. – UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (*lg ε*) = 254,0 (4,31), 291,0 (4,09), 372,0 (4,24), 388,0 (4,25). – HRMS ber. für C₂₅H₃₁NO₅S: 457,1923, gef. 457,1908; ber. C 65,62, H 6,83, N 3,06; gef. C 65,11, H 6,98, N 2,67.

Durchführung der Tieftemperatur-¹H-NMR-Messungen

0,15 mmol Ketendiethylacetal werden in 0,40 ml [D₁₀]Diethylether gelöst und in einem NMR-Proben-Rohr bei –116 °C über eine Kapillare erschöpfend ozonisiert. Anschließend wird ein vorgekühlter N₂-Strom durch das NMR-Rohr geleitet, bis angefeuchtetes KI-Stärke-Papier nicht mehr gefärbt wird. Dann wird eine vorgekühlte Lösung von 0,025 mmol Colchicin-

derivat in 0,40 ml [D₁₀]Diethylether/CD₂Cl₂ (2:1) zugegeben. Man überführt das Probenrohr möglichst schnell in die gekühlte NMR-Meßzelle. Die Bestimmung der Meßtemperatur erfolgt über den $\Delta\delta$ -Wert von Methanol.

Abfangreaktionen von Formaldehyd-*O*-oxid (1) mit Colchicinen

2,50 mmol Ketendiethylacetal werden bei –116 °C in 15 ml Ether bis zur ersten Blaufärbung ozonisiert. Nach dem Vertreiben von Ozon mit Stickstoff wird eine gekühlte Lösung von 0,25 mmol eines Colchicins in 15 ml Ether/Methylenchlorid (2:1) zugegeben. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und gibt 70 ml Methylenchlorid hinzu. Durch Ausschütteln mit jeweils 20 ml einer 10%-igen Natriumiodid- und einer 10%-igen Natriumthiosulfatlösung kann das Produkt von polymeren Peroxiden befreit werden. Es folgt eine Chromatographie an Kieselgel.

a) Laufmittel für die Chromatographie, b) Verhältnisse der Atropisomeren in CDCl₃ [14], c) physikalische Daten (die ¹H-NMR und ¹³C-NMR-Signale beziehen sich auf das Hauptkonformere).

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3,9-tetramethoxy-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (4)

a) Methylenchlorid/Methanol 20 : 1, *R*_f = 0,32, b) 3 : 1, c) die physikalischen Daten von *N*-Acetylcolchinolmethylether (4) stimmen mit den Literaturangaben überein [6].

C₂₁H₂₅NO₅ ber.: 371,1733 gef.: 371,1717
ber.: C 67,91 H 6,78 N 3,77
gef.: C 67,65 H 6,60 N 3,73.

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3-trimethoxy-9-acetoxy-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (7)

a) Methylenchlorid/Methanol 15 : 1, *R*_f = 0,30, b) 3:1, c) gelbbrauner Feststoff (*F*. 106 °C); [α]_D²⁰ = –70,0 (*c* = 0,62 in CHCl₃). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 1,74–1,90 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,30–2,65 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,73–4,85 (m, 1H), 6,03 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,56 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07–7,12 (m, 1H), 7,49 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz). – ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 21,29, 23,19, 30,43, 39,25, 49,22, 56,04, 61,09, 61,22, 107,63, 115,67, 119,34, 124,17, 131,18, 131,76, 134,84, 140,81, 141,20, 149,86, 151,14, 152,79, 169,49, 169,60. – UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ /nm (lg ϵ) = 263,0 (4,13). C₂₂H₂₅NO₆: ber.: 399,1682, gef.: 399,1671
ber.: C 66,15 H 6,31 N 3,51
gef.: C 64,90 H 6,05 N 2,93 [15].

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3-trimethoxy-9-tosyloxy-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (10)

a) Essigester/Methanol 20:1, *R*_f = 0,48, b) 5:1, c) gelber Feststoff (*F*. 95–100 °C); [α]_D²⁰ = –75,2 (*c* = 1,00 in CHCl₃). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 1,70–1,90 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,12–2,45 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,66–4,80 (m, 1H), 6,23 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,58 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,25–7,39 (m, 3H), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz). – ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 21,25, 22,76, 30,25,

38,66, 49,05, 55,90, 60,85, 61,07, 107,64, 116,88, 119,67, 123,57, 128,46, 129,56, 131,07, 131,84, 133,19, 134,70, 141,03, 141,63, 145,29, 148,63, 150,88, 152,87, 169,65. – UV/Vis (CHCl₃): keine Absorption. – HRMS ber.: für C₂₇H₂₉NO₇S: 511,1664, gef.: 511,1652.

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3-trimethoxy-9-*n*-butylmercapto-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (13)

Man erhält **13** nach Chromatographie in 27-proz. Ausbeute. Als weiteres Produkt isoliert man das Sulfoxid von **13** in 48-proz. Ausbeute. Dieses entsteht aus **13** durch Oxidation mit Peroxiden. Wird bereits bei –30 °C eine Reduktion der Peroxide durchgeführt erhält man **13** als einziges Produkt in 63-proz. Ausbeute. Hierzu läßt man den Ansatz nach Durchführung der Abfangreaktion 15 min bei –30 °C stehen und überführt ihn rasch in der Kälte in einen Schütteltrichter, in dem sich 20 ml einer 10-proz. wäßrigen Natriumiodidlösung und 70 ml Methylenchlorid befinden. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben. a) Methylenchlorid/Methanol 15 : 1, *R*_f = 0,49, b) 3 : 1, c) rotes Öl; [α]_D²⁰ = –69,1 (*c* = 1,25 in CHCl₃). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 0,94 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,40–1,60 (m, 2H), 1,65–1,85 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,25–2,60 (m, 3H), 2,97 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,53 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,75–4,90 (m, 1H), 5,85 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,56 (s, 1H), 7,22–7,27 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz). – ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 13,67, 22,02, 23,28, 30,53, 31,23, 33,33, 39,55, 49,09, 56,06, 61,11, 61,24, 107,66, 122,82, 124,50, 126,24, 130,67, 132,00, 134,73, 135,70, 139,69, 141,31, 151,22, 152,72, 169,24. – UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ /nm (lg ϵ) = 282,0 (4,33). – HRMS ber. für C₂₄H₃₁NO₄S: 429,1974, gef. 429,1984.

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3-trimethoxy-9-*n*-butylsulfinyl-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (Sulfoxid von 13)

a) Methylenchlorid/Methanol 15 : 1, *R*_f = 0,33, b) 1,5 : 1, c) gelber Feststoff (*F*. 110–115 °C); [α]_D²⁰ = –81,3 (*c* = 0,85 in CHCl₃). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 0,94 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,43–1,55 (m, 2H), 1,65–1,85 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,30–2,50 (m, 3H), 2,81–2,94 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,86–4,93 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,45–7,70 (m, 1H), 7,83 (s, 1H). – ¹³C-NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 13,70, 21,91, 23,29, 24,60, 30,48, 39,40, 49,35, 56,11, 57,34, 61,22, 61,27, 107,84, 118,06, 122,45, 123,85, 130,70, 134,84, 137,83, 141,13, 141,40, 141,67, 142,12, 153,38, 169,60. – UV/Vis (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$ /nm (lg ϵ) = 279,8 (4,18). – HRMS ber.: für C₂₄H₃₁NO₅S: 445,1923, gef.: 445,1941.

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3-trimethoxy-9-fluor-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (16)

a) Aceton/Chloroform 1:1, *R*_f = 0,42, b) 5 : 1, c) gelber Feststoff (*F*. 135–140 °C); [α]_D²⁰ = –27,2 (*c* = 1,00 in CHCl₃). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 1,70–1,86 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,15–2,53 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,64–4,82 (m, 1H), 6,27 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,93–7,10 (m, 2H), 7,38–7,51 (m, 1H). – ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 23,12, 30,44, 39,16,

49,28, 56,07, 61,02, 61,25, 107,68, 109,68 ($J = 22,9$ Hz), 113,26 ($J = 21,1$ Hz), 124,16, 130,03, 131,86 ($J = 7,8$ Hz), 134,67, 141,33, 141,85 ($J = 6,5$ Hz), 151,17, 152,77, 162,20 ($J = 200$ Hz), 169,56. – UV/Vis (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$) = 256,0 (4,12). – HRMS ber.: für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$: 359,1532, gef. 359,1523.

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3-trimethoxy-9-piperidino-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (**19**)

a) Methylenchlorid/Methanol 10 : 1, $R_f = 0,47$, b) nicht bestimmt, c) gelber Feststoff ($F. 67\text{--}72^\circ\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60,9$ ($c = 0,67$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3CN): $\delta/\text{ppm} = 1,45\text{--}1,75$ (m, 6H), 1,80–1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,11–2,28 (m, 2H), 2,42–2,49 (m, 1H), 3,16–3,41 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,52–4,59 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,86–6,93 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (125,8 MHz, CD_3CN): $\delta/\text{ppm} = 23,12, 25,11, 26,72, 31,44, 39,95, 50,00, 50,98, 56,64, 61,30, 61,32, 109,00, 111,39, 114,56, 125,59, 126,06, 131,28, 136,22, 141,75, 142,03, 151,72, 152,39, 153,34, 169,89$. – UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$) = 289,0 (4,28), 381,0 (2,68). – HRMS ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: 424,2362, gef. 424,2373.

N-[(*S*)-6,7-Dihydro-1,2,3-trimethoxy-9-hydroxy-10-piperidinocarbonyl-5*H*-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-5-yl]-acetamid (**22**)

a) Methylenchlorid/Methanol 10 : 1, $R_f = 0,37$, b) $>5 : 1$, c) gelber Feststoff ($F. 139^\circ\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53,4$ ($c = 0,81$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 1,50\text{--}1,90$ (m, 7H), 2,00 (s, 3H), 2,20–2,60 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,60–3,76 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,75–4,85 (m, 1H), 6,28 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 6,54 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 10,00 (s, 1H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (125,8 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 23,14, 24,50, 26,13, 30,50, 38,77, 47,00, 49,27, 56,05, 60,94, 61,23, 107,84, 111,91, 115,60, 124,20, 124,28, 130,21, 134,78, 141,27, 144,62, 150,94, 152,55, 157,68, 169,66, 170,48$. – UV/Vis (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$) = 261,0 (4,21). – HRMS ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$: 468,2260, gef. 468,2247.

Literatur

- [1] C. Berger, C. Bresler, U. Dilger, D. Geuenich, R. Herges, H. Röttele, G. Schröder, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, im Druck
- [2] R. Reiser, C. Söling, G. Schröder, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2493
- [3] C. Berger, S. Dieterich, U. Dilger, D. Geuenich, H. Helios, R. Herges, P. Kirchmer, H. Röttele, G. Schröder, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, im Druck
- [4] D. L. Boger, K. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12452
- [5] D. H. Rogers, J. C. Morris, F. S. Roden, B. Frey, G. R. King, F.-W. Russkamp, R. A. Bell, L. N. Mander, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 515
- [6] M. A. Iorio, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2207 beschreibt die Ringverengung von **2** mit Wasserstoffperoxid. Es bilden sich *N*-Acetylcolchinolmethylether (**4**) und 10-Carbomethoxy-*N*-acetylcolchinol im Verhältnis 2 : 1. Die Ausbeute wird nicht mitgeteilt.
- [7] Prof. Dr. M. Metzler und Frau E. Pfeiffer, Institut für Lebensmittelchemie der Universität (TH) Karlsruhe haben **8**, **10**, **14**, **16**, **17** und **22** auf ihre Hemmwirkung für Mikrotubuli unter zellfreien Bedingungen untersucht. Weitere biologische Tests wurden von der BASF Aktiengesellschaft 67056 Ludwigshafen, Dr. von dem Bussche, durchgeführt.
- [8] J. Elguero, R. N. Muller, A. Bladé-Font, R. Faure, E. J. Vincent, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1980**, *89*, 193
- [9] a) R. Herges, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 255; b) R. Herges, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 91
- [10] a) H. E. Simmons, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5208; b) T. Fukunaga, T. Mukai, Y. Akasaki, R. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *39*, 2975
- [11] F. Šantavý, *Chem. Listy* **1952**, *46*, 280 (*Chem. Abstr.* **1953**, *47*, 4325)
- [12] M. E. Staretz, S. B. Hastie, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 428
- [13] M. Cavazza, F. Pietra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2657
- [14] Die Zuordnung erfolgt analog zur Literatur: A. Brossi, O. Boyé, A. Muzaffar, H. J. C. Yeh, V. Toome, B. Wegrzynski, C. George, *FEBS Lett.* **1990**, *262*, 5
- [15] Die Werte der Verbrennungsanalyse weichen von der Theorie ab. Wir führen dies auf Lösungsmittelreste zurück; siehe dazu auch: P. Kouroupis, J. Kessler, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *76*, 208 und [13]

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. G. Schröder
Institut für Organische Chemie der Universität
Kaiserstraße 12
D-76128 Karlsruhe