

Naturstoffsynthesen

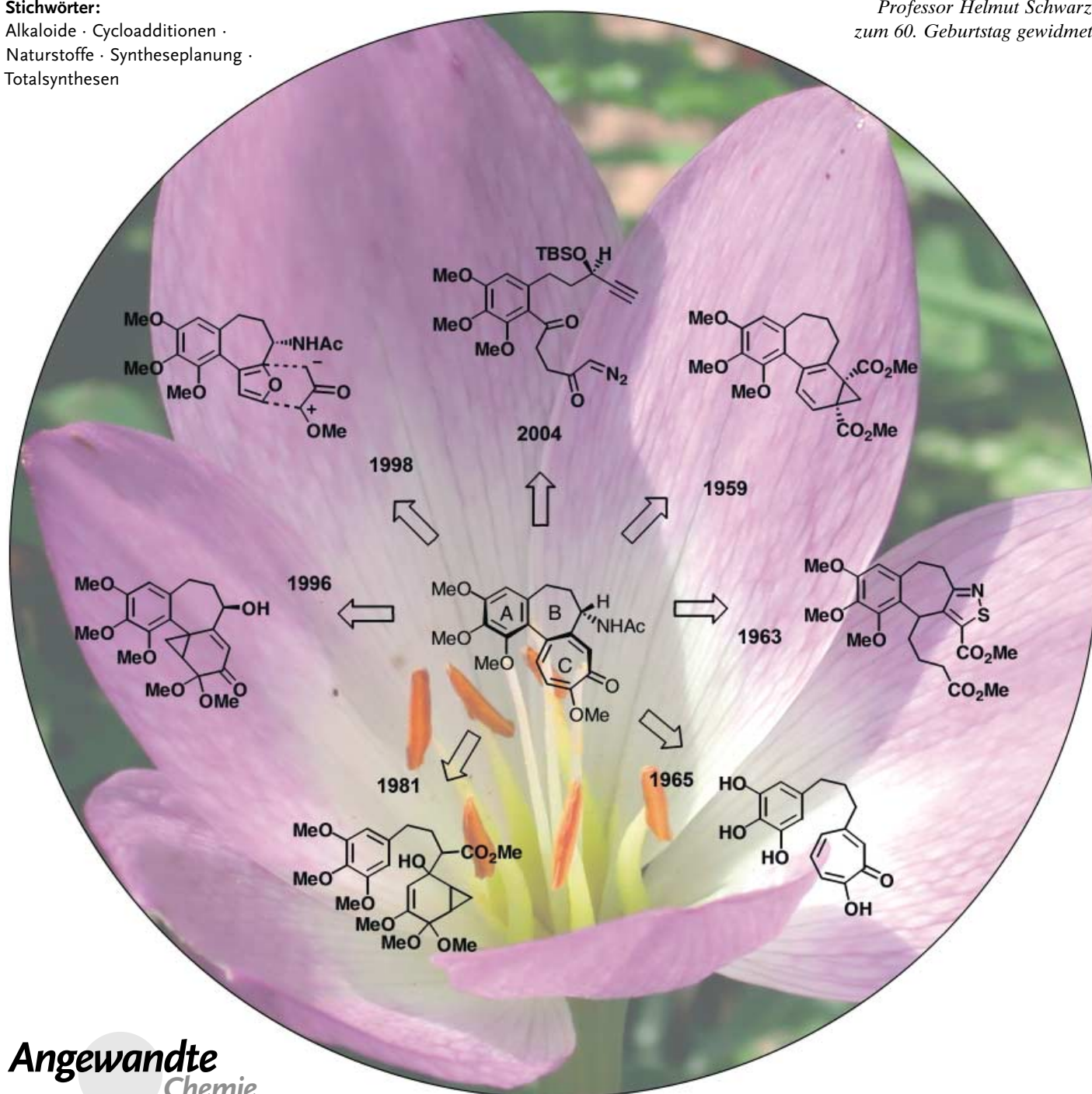
Colchicin-Totalsynthesen im Vergleich: eine Reise durch 50 Jahre Organische Synthesechemie

Timm Graening und Hans-Günther Schmalz*

Stichwörter:

Alkaloide · Cycloadditionen ·
Naturstoffe · Syntheseplanung ·
Totalsynthesen

Professor Helmut Schwarz
zum 60. Geburtstag gewidmet

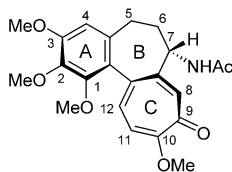


Colchicin, das Hauptalkaloid der Herbstzeitlose, ist einer der prominentesten Naturstoffe, der wie andere Tubulin-bindende Wirkstoffe (z. B. Taxol und Epothilone) über ein großes pharmazeutisches Potenzial verfügt. Die ersten Synthesen von Colchicin in den späten 50er Jahren waren Meilensteine der Naturstoffsynthese. Aber auch heute noch stellt dieses strukturell vermeintlich einfache Molekül eine Herausforderung dar. So ist es erst in den letzten Jahren gelungen, Synthesen zu entwickeln, die effizient auch neue, strukturell modifizierte Colchicin-Derivate totalsynthetisch zugänglich machen. Die vergleichende Betrachtung aller bekannten Colchicin-Synthesen in diesem Aufsatz verdeutlicht nicht nur den Fortschritt der Organischen Synthese in den letzten Jahrzehnten. Es wird vielmehr gezeigt, dass die synthetischen Fragestellungen, die dieses Molekül aufwirft, nur mit einem hohen Maß an chemischer Kreativität beantwortet werden können. Nur wenige Zielverbindungen sind auf so facettenreiche Weise synthetisiert worden wie Colchicin.

1. Strukturaufklärung und Biosynthese

Colchicin (**1**) ist das Hauptalkaloid der für ihre Giftwirkung bekannten Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale* L.),^[1] eines Liliengewächses des europäischen Graslandes, das im Herbst an einem blattlosen Stängel blüht (Abbildung 1).

Der Name *Colchicum* leitet sich von Kolchis ab, einem Landstrich östlich des Schwarzen Meeres, der aus der griechischen Mythologie für das Goldene Vlies und die berühmte Giftmischerin Medea wohl bekannt ist. Die aktiven Bestandteile der Herbstzeitlose zählen zu den ältesten

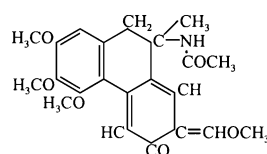


1 (-)-(aR,7S)-Colchicin

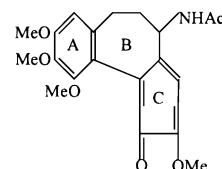


Abbildung 1. Die Herbstzeitlose *Colchicum autumnale* L.^[1]

bekanntesten Heilmitteln und werden seit der Antike bei akuten Gichtanfällen verwendet.^[2] Colchicin (**1**) wurde 1820 erstmalig von Pelletier und Caventou isoliert,^[3] denselben Naturforschern, die schon die bedeutenden Naturstoffe Strychnin, Brucin und Chinin isoliert hatten. Verschiedene Aspekte dieses ungewöhnlichen Alkaloids stellten die Chemiker in der Vergangenheit vor große wissenschaftliche Herausforderungen. Auf jeden Fall sind die Entschlüsselung der Struktur und die Aufklärung der Biosynthese von Colchicin historische Errungenschaften der Naturstoffchemie. Trotz erheblicher Anstrengungen blieb die Struktur lange Zeit im Unklaren. Eingehende Untersuchungen von Zeisel (von 1883 bis 1913) führten unter anderem zur Entwicklung der Zeiselschen Bestimmung von Methoxygruppen.^[4] Konkretere Strukturvorschläge wurden später von Windaus gemacht (1910–1924), die allerdings fälschlicherweise auf einem Phenanthren-Gerüst beruhten (**2**).^[5]



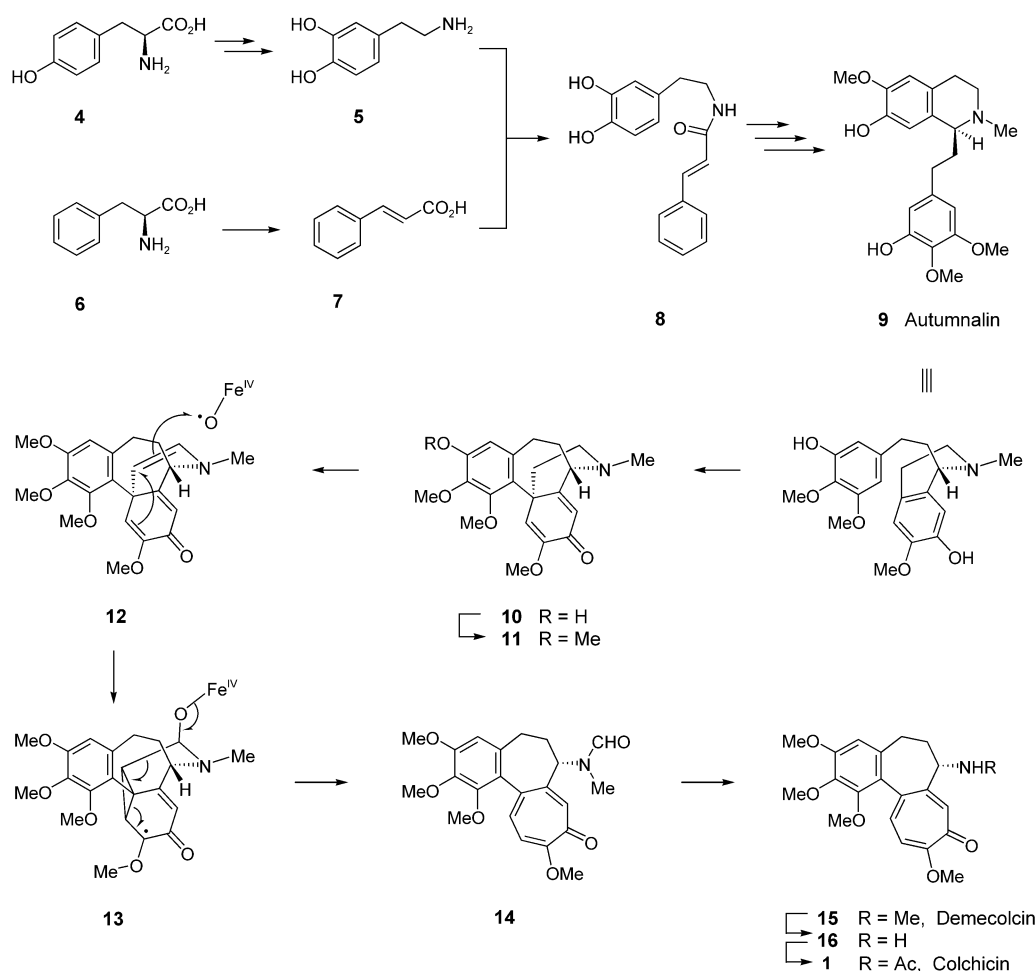
2 (Windaus, 1924)



3 (Dewar, 1945)

Der Schlüssel zur Colchicin-Struktur lag in der richtigen Deutung der experimentellen Befunde zum Ring C des tricyclischen Grundgerüsts. Den entscheidenden Fortschritt brachte erst 1945 Dewars Vorschlag, den Ring C als Cycloheptatrienolon mit aromatischem Charakter zu formulieren (**3**).^[6a] Zusammen mit dem Strukturvorschlag für Stipitatsäure

[*] Dipl.-Chem. T. Graening, Prof. Dr. H.-G. Schmalz
 Institut für Organische Chemie
 Universität zu Köln
 Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)
 Fax: (+49) 221-470-3064
 E-mail: schmalz@uni-koeln.de



Schema 1. Colchicin-Biosynthese.

im selben Jahr kennzeichnet diese Hypothese den Ausgangspunkt für die Chemie der Tropolone, wie diese Substanzklasse von Dewar bezeichnet wurde.^[6b] Nach einer Röntgenstrukturanalyse konnte die postulierte Struktur von Colchicin seit 1952 als gesichert angesehen werden,^[7] und die absolute Konfiguration wurde durch chemischen Abbau bestimmt.^[8]

Die Colchicin-Biosynthese schien zunächst ebenfalls rätselhaft, da aufgrund des ungewöhnlichen Ringgerüsts keine Verwandtschaft zu anderen Pflanzenalkaloid-Klassen zu erkennen war. Nach anfangs eher hypothetischen Vorstel-

lungen waren es in besonderem Maße die Arbeitsgruppen um Leete und Battersby, die die Details der Biosyntheseroute durch Markierungs- und Inkorporierungsexperimente aufklären konnten.^[9] Nach dem heute akzeptierten Schema verläuft die Colchicin-Biosynthese über eine *para/para*-Phenolkupplung von Autumnalin (**9**, Schema 1).

Das Kupplungsprodukt **10** wird nach Methylierung enzymatisch zum Enamin **12** dehydriert, bevor die Gerüstumlagerung unter Bildung des Tropolonrings stattfindet, die vermutlich durch eine Cytochrom-P450-abhängige Oxidation



Hans-Günther Schmalz, geboren 1957, studierte Chemie an der Universität Frankfurt, wo er 1985 bei Prof. G. Quinkert promovierte. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Princeton University bei Prof. M. F. Semmelhack kehrte er 1988 nach Frankfurt zurück und habilitierte sich 1993 für Organische Chemie. Er wurde 1994 Professor an der TU Berlin und wechselte 1999 an die Universität zu Köln. Sein Forschungsinteresse gilt der Organischen Synthesechemie, von metallorganischen Synthesemethoden bis hin zur stereoselektiven Totalsynthese komplexer Naturstoffe und deren Analoga.



Timm Graening, geboren 1971 in Flensburg, studierte Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und schloss sich 2000 der Arbeitsgruppe von Prof. H.-G. Schmalz an. Er befasst sich in seiner Doktorarbeit zurzeit mit der Totalsynthese von Colchicin.

ausgelöst wird (**12**→**13**→**14**). Die letzten Schritte bestehen aus Deformylierung zu Demecolcin (**15**), Demethylierung und schließlich Acetylierung zu Colchicin (**1**).

2. Die Colchicin/Tubulin-Wechselwirkung

Colchicin ist ein bedeutender Wirkstoff, der für die Behandlung eines großen Spektrums von Erkrankungen herangezogen werden kann, und ist noch immer das einzige Mittel zur Linderung von akuter Gicht und Mediterranem Fieber.^[10] Darüber hinaus wirkt Colchicin antimitotisch, indem es an Tubulin bindet (Abbildung 2). Dieses globuläre

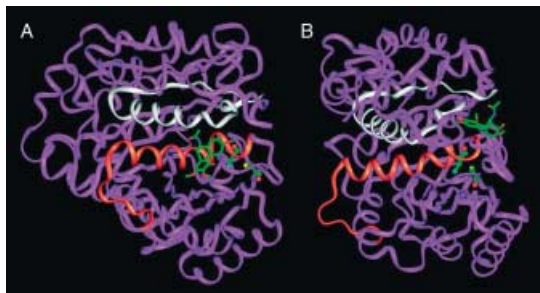


Abbildung 2. In der elektronenmikroskopisch ermittelten Struktur von Tubulin sind zwei durch Molecular Modeling gefundene Möglichkeiten (A und B) zur Anbindung von Colchicin veranschaulicht.^[18]

Protein wurde früher auch Colchicin-Bindungsprotein genannt.^[11] Tubulin bildet in Gegenwart von Guanosintri-phosphat (GTP) Heterodimere aus einer α - und einer β -Untereinheit, die sich spiralförmig zu polymeren Röhren, den Mikrotubuli, zusammenlagern (Abbildung 3).^[12]

Diese lang gestreckten Proteinfasern sind aus 12 bis 13 Protofilamenten, alternierenden linearen Anordnungen von α - und β -Tubulin, aufgebaut und stehen in einem dynamischen Gleichgewicht mit dem Tubulin-Dimer. Mikrotubuli



Abbildung 3. Modell für den Aufbau der Mikrotubuli aus $\alpha\beta$ -Tubulin-Dimeren.

sind polare Strukturen mit einem schneller wachsenden (+)- und einem weniger dynamischen (-)-Ende. Sie haben einen äußeren Durchmesser von 24 nm und verfügen über einen Hohlraum von ca. 15 nm Durchmesser. Die Mikrotubuli üben eine Reihe von wichtigen Funktionen aus: Neben der Stabilisierung zellulärer Strukturen, dienen sie als „Schnellstraßen“ der Zelle für Transport- und Signalprozesse und, was wohl am wichtigsten ist, sie bilden bei der Zellteilung die mitotische Spindel (Abbildung 4).

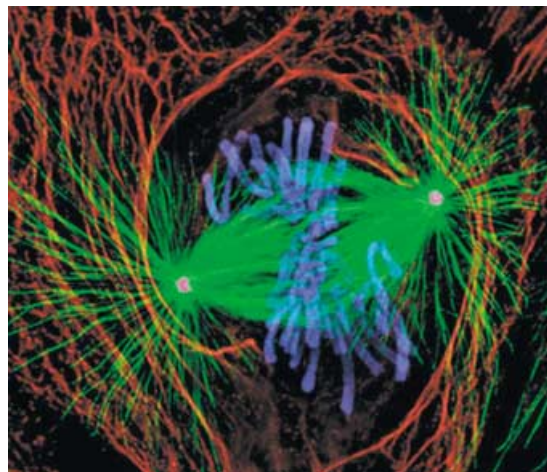
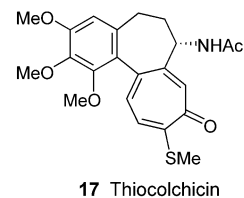


Abbildung 4. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme des Spindelapparats einer Zelle während des Mitoseprozesses in der Metaphase. Die Mikrotubuli sind grün, die Chromosomen blau angefärbt.

An diesem Punkt übt Colchicin einen drastischen Effekt aus: Durch Bindung an das Tubulin-Dimer wird das Tubulin/Mikrotubuli-Gleichgewicht in einer Weise gestört, dass die Mitose in der Metaphase angehalten wird. Dies ist der Ansatzpunkt vieler so genannter Spindelgifte für die Krebs-Chemotherapie: Während Colchicin und Vinblastin die Mikrotubuli depolymerisieren, werden diese von Wirkstoffen wie Taxol und Epothilon stabilisiert.^[13] Mithilfe solcher Wirkstoffe ist es möglich, die sich schnell teilenden, proliferierenden Krebszellen gezielt zu schädigen. Bisher hat die allgemeine Toxizität von Colchicin jedoch den Einsatz in der Krebs-Chemotherapie verhindert. Und obwohl mit dem Ziel, Colchicin-analoga Tumortheraeutika zu entwickeln, ausgehend vom Naturstoff bereits eine immense Zahl von Derivaten hergestellt wurde und einige QSAR-Studien durchgeführt wurden,^[14] ist es dennoch bisher kaum gelungen, die allgemeine Toxizität zu unterdrücken. Die Derivate Thiocolchicin (**17**)^[15] und Demecolcin (**15**),^[16] die ebenfalls medizinisch Einsatz finden, weisen bei vergleichbarer Aktivität eine nur leicht verminderte Toxizität auf.

Aufgrund des großen Erfolgs von Taxol bei der Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs sind jedoch Verbindungen, die mit der Colchicin-Bindungsstelle des Tubulins wechselwirken, wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt und werden vom National Cancer Institute



als wichtige Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Chemotherapeutika angesehen.^[17] Die Hauptschwierigkeit beim Auffinden wirksamerer Colchicin-Derivate lag bisher darin, dass die zugrunde liegenden Strukturen totalsynthetisch nur schwer zugänglich waren. Darüber hinaus wird das rationale Design neuer Colchicin-analoger Wirkstoffe dadurch erschwert, dass die Bindungsstelle und der Mechanismus, der zur Destabilisierung der Mikrotubuli führt, noch nicht abschließend geklärt sind.^[18] Als gesichert gilt, dass Colchicin temperaturabhängig und irreversibel an eine Bindungsstelle hoher Affinität in der β -Tubulin-Untereinheit bindet, was eine partielle Entfaltung am Carboxy-Terminus hervorruft.^[19] Es wird angenommen, dass diese Änderung der Sekundärstruktur diejenigen Regionen des Proteindimers betrifft, die für die Bildung der Mikrotubuli entscheidend sind. Zu konformationellen Änderungen von Colchicin selbst durch Wechselwirkung mit dem Protein existieren gegensätzliche Ansichten.^[20] Die helicale Verdrillung des Colchicin-Ringgerüsts scheint allerdings von besonderer Bedeutung für die Bindung zu sein. Zusätzlich zu dem Chiralitätszentrum an Position C-7 weist das Molekül eine *aR*-konfigurierte Chiralitätsachse entlang der Verbindungslinie der Ringe A und C auf (Abbildung 5).^[21] Berg et al. ist es gelungen, die Atropisomere von Desacetamidocolchicin aufzutrennen (*aR*-**18**, *aS*-**18**). Sie zeigten, dass nur das *aR*-Enantiomer an Tubulin bindet.^[22]

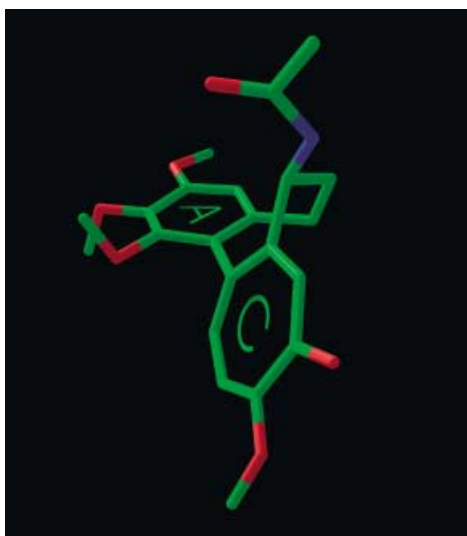
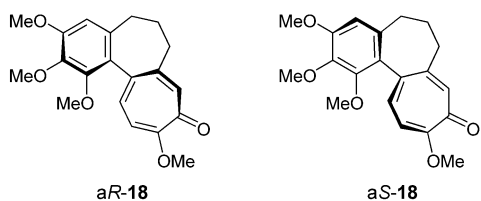
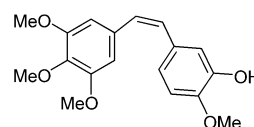


Abbildung 5. Die Stereostruktur von Colchicin.

Bei der Suche nach neuen Wirkstoffen sind eher per Zufall einige Verbindungen entdeckt worden, die ebenfalls an der Colchicin-Bindungsstelle mit Tubulin wechselwirken und



zum Teil über ein großes pharmazeutisches Potenzial verfügen. Als viel versprechendes Tumorthapeutikum gilt beispielsweise Combretastatin A4 (**19**), das kürzlich die klinischen Tests der Phase I erfolgreich durchlaufen hat.^[23]

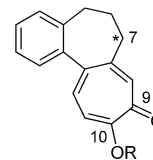


19 Combretastatin A4

Um die Wechselwirkung von Colchicin-Analoga mit Tubulin detaillierter untersuchen zu können, wäre ein effizienter und flexibler totalsynthetischer Zugang erforderlich. Ein tieferes Verständnis der komplexen Phänomene könnte schlussendlich ein rationales Design neuer Wirkstoffe mit Colchicin als Leitstruktur ermöglichen.

3. Zielstruktur und Einteilung der Totalsynthesen

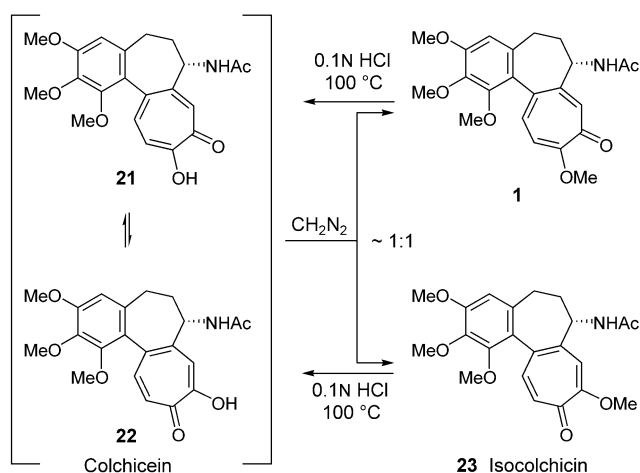
In den 50er Jahren galt Colchicin als ein Prüfstein der Naturstoffsynthese, und die ersten Synthesen von Eschenmoser und Mitarbeitern sowie von van Tamelen et al. im Jahre 1959 waren viel beachtete Meisterleistungen der sich damals rasch entwickelnden Synthesechemie.^[24–26] In Anbetracht des heutigen Entwicklungsstands der Organischen Synthese – selbst hoch komplexe Naturstoffe mit neuartigen und empfindlichen Strukturelementen werden oft schon wenige Jahre nach ihrer Entdeckung im Labor hergestellt – erscheint die vergleichsweise kleine Zielverbindung Colchicin (**1**) nicht besonders komplex.^[27] Um so erstaunlicher ist es, dass die Synthese von **1** selbst mit dem Arsenal der modernen Synthesechemie noch immer ein Problem darstellt. Seit den Synthesen von Eschenmoser und van Tamelen sind fortwährend neue Anläufe mit meist grundlegend neuen Strategien unternommen worden,^[28–37] aber erst in den letzten Jahren wurden Zugänge mit befriedigender Gesamteffizienz entwickelt.^[38–40] Der Grund für diese Schwierigkeiten liegt nicht im Fehlen grundlegender Synthesemethoden für Tropolone, und auch die Kontrolle der Stereochemie ist kein schwerwiegendes Problem, da die Konfiguration der Chiralitätsachse durch das Chiralitätszentrum an Position C-7 thermodynamisch vorgegeben ist. Die Hauptschwierigkeit liegt im regioselektiven Aufbau des hoch oxidierten Rings C im ungewöhnlichen 6-7-7-Ringsystem **20**.



20

Der Tropolonring ist durch die Nachbarschaft des Stereozentrums, des Benzolrings A und die Anellierung des Siebenrings B derart in die molekulare Architektur eingebettet, dass sein Aufbau den zentralen Bestandteil der Synthese darstellt. In den vielen Arbeiten zur Colchicin-Totalsynthese hat sich gezeigt, dass die Standardmethoden zur Tropolon-Synthese hier entweder schlechte Ausbeuten

liefern oder Regioselektivitätsprobleme mit sich bringen. Auch der Einsatz von Tropolon-Derivaten als Ring-C-Bausteine hat sich als nicht konkurrenzfähig erwiesen.^[30,32,33,41] Für eine effiziente Totalsynthese ist die Entwicklung einer spezifischen Methodik zum Aufbau anellierter Tropolone notwendig. Die Chemie des Tropolon-Grundkörpers und einfacher Tropon- und Tropolon-Derivate ist seit den 50er Jahren intensiv untersucht worden.^[42] Tropolone liegen in einem Tautomerengleichgewicht vor und verhalten sich ähnlich wie Phenole in aromatischen Substitutionsreaktionen. Mit einem pK_a von 7 liegt ihr Säurecharakter zwischen dem von Phenolen und Carbonsäuren. Die Carbonylgruppe zeigt geringe Ketonreaktivität und ist eher als Teil einer vinylogenen Carbonsäure zu verstehen. Auch der aromatische Charakter des Tropolons, über den in der Vergangenheit ausgiebig diskutiert wurde, sollte nicht überbetont werden. Colchicein (**21**), das freie Tropolon-Derivat von **1**, ist eine wichtige Colchicin-Vorstufe. Es liegt in einem Gleichgewichtsgemisch der Tautomeren **21** und **22** vor und liefert durch Behandlung mit Diazomethan Colchicin (**1**, Schema 2). Dabei wird zu gleichen Teilen das Regioisomer Isocolchicin (**23**) gebildet, aus dem Colchicein zurückgewonnen werden kann, und zwar durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure.^[43]

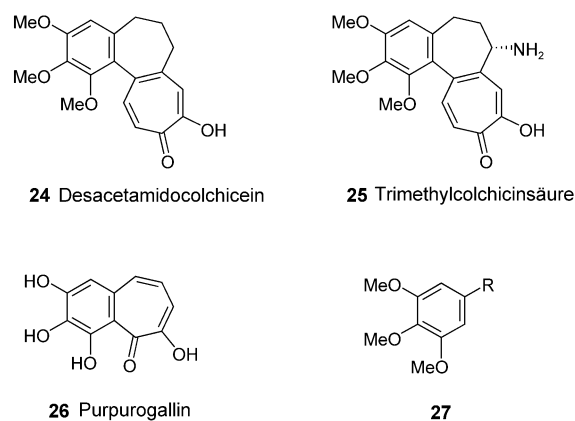


Schema 2. Umwandlung von Colchicein, Colchicin und Isocolchicin.

Andere wichtige Zwischenstufen bzw. Zielverbindungen für formale Totalsynthesen sind Desacetamidocolchicein (**24**) und die fortgeschrittene Colchicin-Vorstufe Trimethylcolchicinsäure (**25**), die beide in die Zielverbindung **1** überführt werden können (Schema 3). Als Startmaterial in einigen frühen Synthesen wurde Purpurogallin (**26**) verwendet, wohingegen die meisten anderen Synthesen von symmetrischen, C-5-substituierten Pyrogalloltrimethylethern **27** ausgehen.

Um eine Übersicht über die einzelnen Colchicin-Synthesen zu geben, ist es von Vorteil, die Synthesen nach der Cyclisierungsstrategie beim Aufbau des 6-7-7-Ringsystems einzuteilen (Schema 4).

Die meisten Synthesen folgen monotopen Cyclisierungsstrategien, in denen strategische Bindungen in Ring B oder C geknüpft werden ($AC \rightarrow ABC$ und $AB \rightarrow ABC$). Die entschei-



Schema 3. Wichtige Intermediate und Ausgangsverbindungen von Colchicin-Synthesen.

denden Ringschlussreaktionen verlaufen in diesen Systemen mit sehr schlechten bis befriedigenden Ausbeuten, und hier zeigt sich vor allem die Schwierigkeit, den Tropolonring selektiv aufzubauen. Eine zweite größere Gruppe von Synthesen umfasst Strategien, die fünf- oder sechsgliedrige cyclische Vorstufen für den Aufbau des entscheidenden Tropolonrings C einsetzen ($ABC' \rightarrow ABC$, $AB'C' \rightarrow ABC$ und $AC' \rightarrow ABC$). Den meisten dieser Synthesen ist gemeinsam, dass sie die Siebenringe durch Ringerweiterung ausgehend von Norcaran-Vorstufen erzeugen. Auf der Basis dieses Konzepts wurden faszinierende Transformationen entworfen, die zu Ring C in einem hoch oxidierten Zustand oder sogar zu einem vollständigen Tropolonring führen. Die größte retrosynthetische Vereinfachung des *ortho*-anellierten Grundgerüsts wird durch eine intramolekulare Cycloaddition ($A \rightarrow ABC$) erreicht. In einer Cyclisierungskaskade werden die beiden siebengliedrigen Ringe B und C idealerweise gleichzeitig aufgebaut und die Sauerstofffunktionen im Ring C bereits in der Cyclisierungsreaktion angelegt.

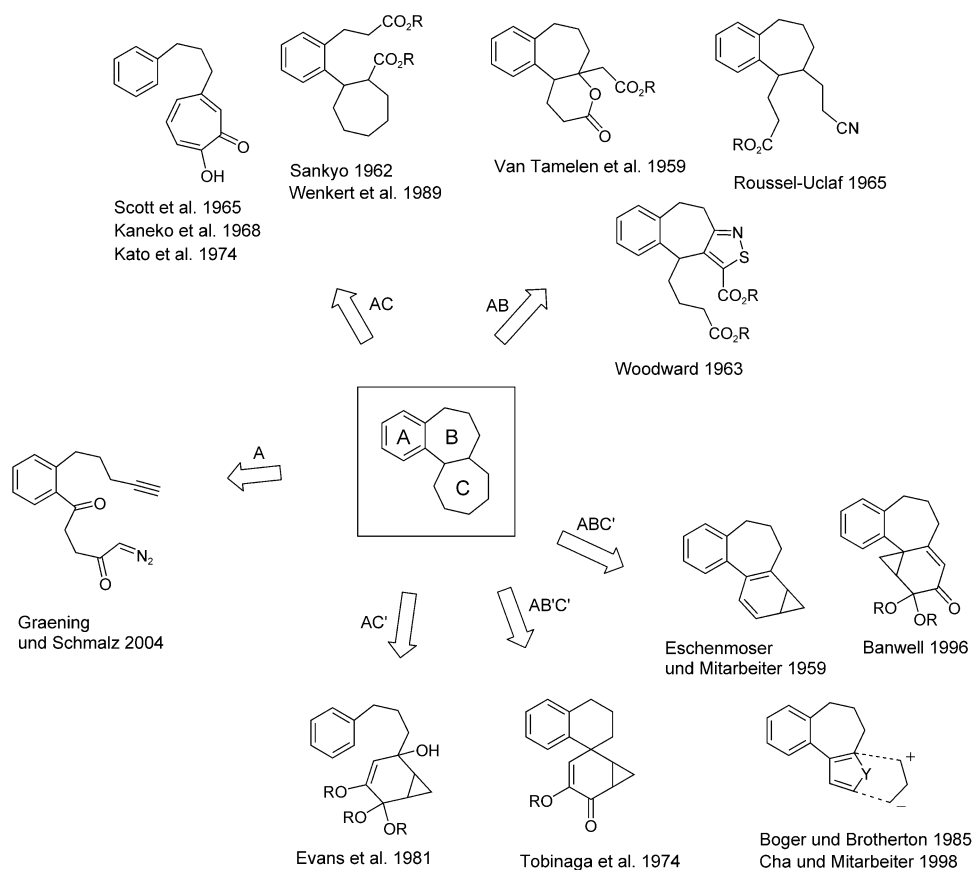
Im Folgenden werden die bisher beschriebenen Synthesen einzeln vorgestellt und mit besonderem Augenmerk auf das jeweilige Gesamtbild kommentiert.^[44] Die konzeptionell sehr unterschiedlichen Syntheserouten sind nicht streng chronologisch geordnet, sondern entsprechend dem Beitrag, den sie zur Lösung der Kernprobleme der Synthese geleistet haben.

4. Colchicin-Totalsynthesen

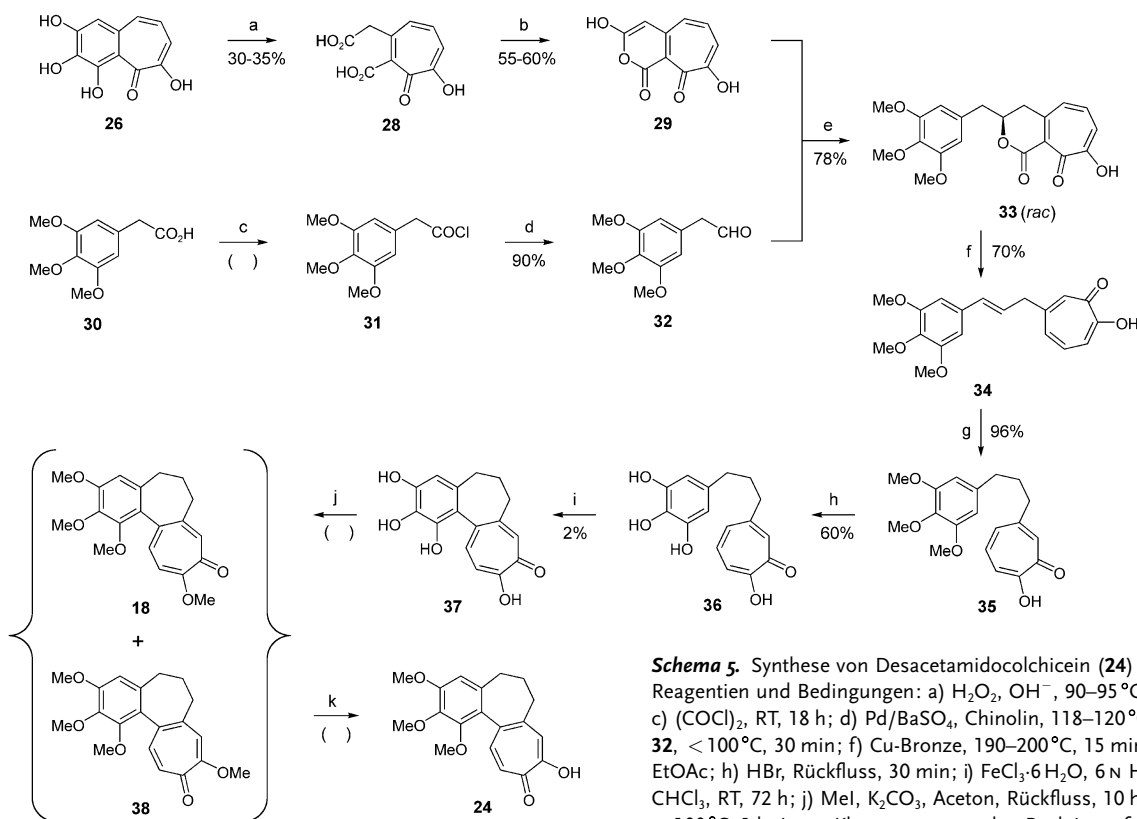
4.1. Die Scott-Synthese von Desacetamidocolchicein durch oxidative Kupplung

Die Synthese von Scott et al. aus dem Jahr 1965 geht von einem Tropolon-Derivat als Ring-C-Vorstufe aus und folgt einer Strategie $A + C \rightarrow AC \rightarrow ABC$ (Schema 5).^[30] Das Gesamtkonzept beruht auf einer später widerlegten Hypothese zur Biosynthese des Naturstoffs, die die Bildung von Ring B durch oxidative Phenol/Tropolon-Kupplung postuliert.^[45]

Der erforderliche Tropolon-Baustein stammt aus dem leicht zugänglichen Purpurogallin (**26**). Das Anhydrid **29**



Schema 4. Retrosynthetische Einteilung der Colchicin-Synthesen.



Schema 5. Synthese von Desacetamidocolchicine (**24**) nach Scott et al. Reagentien und Bedingungen: a) H_2O_2 , OH^- , 90–95 °C; b) H_2SO_4 ; c) $(\text{COCl})_2$, RT, 18 h; d) Pd/BaSO₄, Chinolin, 118–120 °C, 5 h; e) **29** und **32**, < 100 °C, 30 min; f) Cu-Bronze, 190–200 °C, 15 min; g) H_2 , Pd/C, EtOAc; h) HBr, Rückfluss, 30 min; i) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 6 N H_2SO_4 , EtOH, CHCl_3 , RT, 72 h; j) MeI, K_2CO_3 , Aceton, Rückfluss, 10 h; k) wässr. H_2SO_4 , < 100 °C, 1 h. Leere Klammern unter den Reaktionspfeilen zeigen an, dass die Ausbeuten für diese Stufen nicht bestimmt wurden.

wurde durch oxidativen Abbau des elektronenreichen Benzolrings und anschließende Dehydratisierung synthetisiert. Die Kondensation von **29** mit dem Aldehyd **32**, der durch Rosenmund-Reduktion aus dem Säurechlorid **31** hergestellt wurde, führte unter Abspaltung von CO₂ zum Lacton *rac*-**33**. Nach Eliminierung unter Decarboxylierung und Hydrierung der C-C-Doppelbindung von **34** (was leicht in Gegenwart des Tropolonrings möglich ist) wurde das Secocolchicin-Derivat **35** in guter Ausbeute erhalten. Die Methylethergruppen wurden abgespalten, um das freie Pyrogallol-Derivat **36** für den folgenden Schlüsselschritt, die oxidative Kuppelung, zu erhalten. Bei der entscheidenden Kuppelungsreaktion (**36**→**37**) wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Dabei stellte sich heraus, dass das Reaktionsprodukt leicht weiteroxidiert wird. Erst mit dem Zweiphasen-Oxidationssystem FeCl₃/6*N* H₂SO₄/Ethanol/Chloroform konnte das tricyclische Produkt **37** in einer Ausbeute von 2% nach präparativer Papierchromatographie unter Inertgasatmosphäre isoliert werden. Nach Methylierung wurde die erhaltene Mischung zu Desacetamidocolchicein (**24**) hydrolysiert, das vorher schon von Eschenmoser und Mitarbeitern in *rac*-Colchicin überführt worden war (siehe Abschnitt 4.2).^[25]

Trotz der geradlinigen Strategie wird der Erfolg der Scottschen Synthese durch die extrem schlechte Ausbeute des Schlüsselschritts geschmälert. Der Misserfolg der vermeintlich biomimetischen Transformation steht jedoch im Einklang mit der späteren Erkenntnis, dass die Colchicin-Biosynthese gar keine Phenol/Tropolon-Kuppelung beinhaltet.

4.1.1. Die Kaneko-Variante der Scott-Synthese

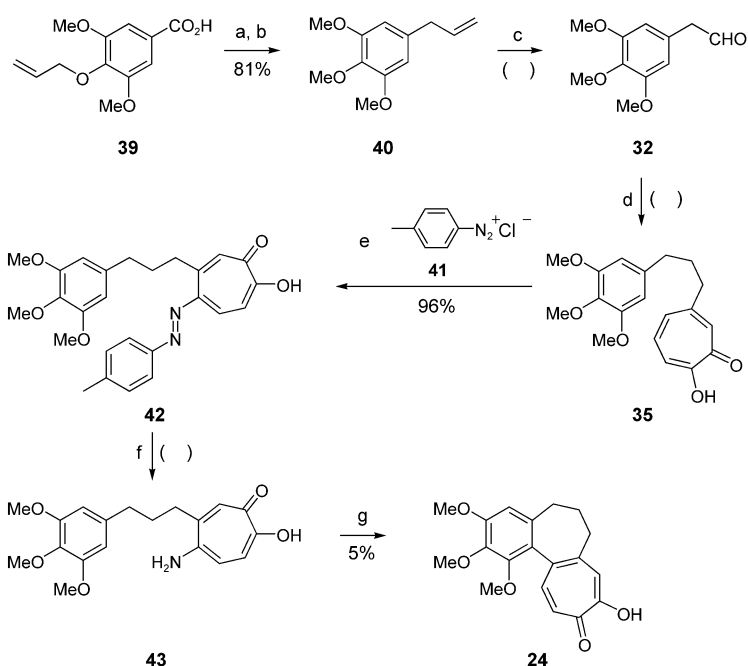
Kaneko et al. haben sich der Verbesserung des Schlüsselschritts der Scott-Synthese zugewandt. Bei der Synthese der seco-Vorstufe **35** folgten sie dem Schema von Scott et al., mit dem Unterschied, dass der Aldehyd **32** über einen alternativen Zugang durch decarboxylierende Claisen-Umlagerung und Ozonolyse hergestellt wurde (Schema 6).^[32]

Azokupplung von **35** mit dem aus *p*-Toluidin gewonnenen Diazoniumsalz **41** und anschließende Hydrierung lieferte das Aminotropolon **43**, das nach Diazotierung in einer Pschorr-Cyclisierung direkt Desacetamidocolchicein (**24**) ergab. Jedoch konnte auch in dieser Reaktion nur eine sehr schlechte Ausbeute (5%) erzielt werden.

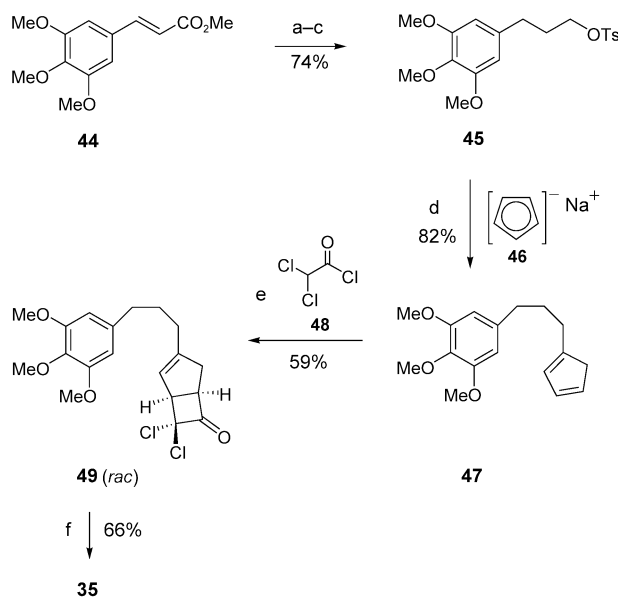
4.1.2. Die Kato-Variante der Scott-Synthese

Ein weiterer Zugang zu dem Scottschen seco-Intermediat **35** wurde von Kato et al. beschrieben.^[33] Zur Synthese des Tropolonrings nutzten diese Autoren die Solvolyse des Cyclopentadien/Dichlorketen-Addukts *rac*-**49** nach Stevens und Bartlett (Schema 7).^[46]

Die Cyclopentadien-Vorstufe **47** wurde aus dem Tosylat **45** durch nucleophile Substitution mit Natriumcyclopentadie-



Schema 6. Synthese von Desacetamidocolchicein (**24**) nach Kaneko et al. Reagenzien und Bedingungen: a) *N,N*-Dimethylanilin, Rückfluss, 10 h; b) Me₂SO₄, wässr. NaOH, MeOH, Rückfluss, 3 h; c) O₃, EtOAc, 30–40 min; dann H₂, Pd/C, 25 °C; d) Lit. [30]; e) NaNO₂, HCl, H₂O, *p*-Toluidin, 0 °C (→**41**); dann **35**, wässr. NaOH, 2–10 °C, 50 min; f) H₂, Pd/C, MeOH, RT, 1.5 h; g) Isoamylnitrit, konz. H₂SO₄, Dioxan, 7–10 °C; dann Cu-Pulver, Dioxan, RT, 24 h.



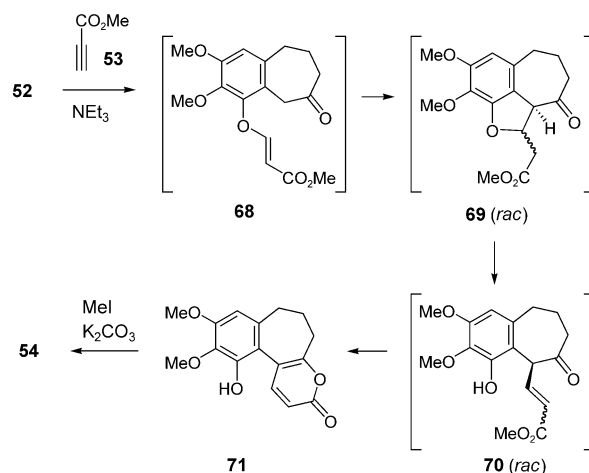
Schema 7. Synthese von Secodesacetamidocolchicein (**35**) nach Kato et al. Reagenzien und Bedingungen: a) H₂ (1 atm), Pd/C, MeOH, RT; b) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C, 4 h, →RT, 14 h; c) TsCl, Pyridin, 0 °C, 2 h; d) NaH, Cyclopentadien, THF, 0 °C, dann Zugabe von **45**, 3 h; e) **48**, NEt₃, *n*-Hexan, 5 h; f) KOAc, H₂O, HOAc, Rückfluss, 2 d.

nid (**46**) und spontane Doppelbindungsisomerisierung hergestellt. Versuche von Kato et al., die Ausbeute der Pschorr-Cyclisierung zu steigern, blieben allerdings ohne Erfolg.

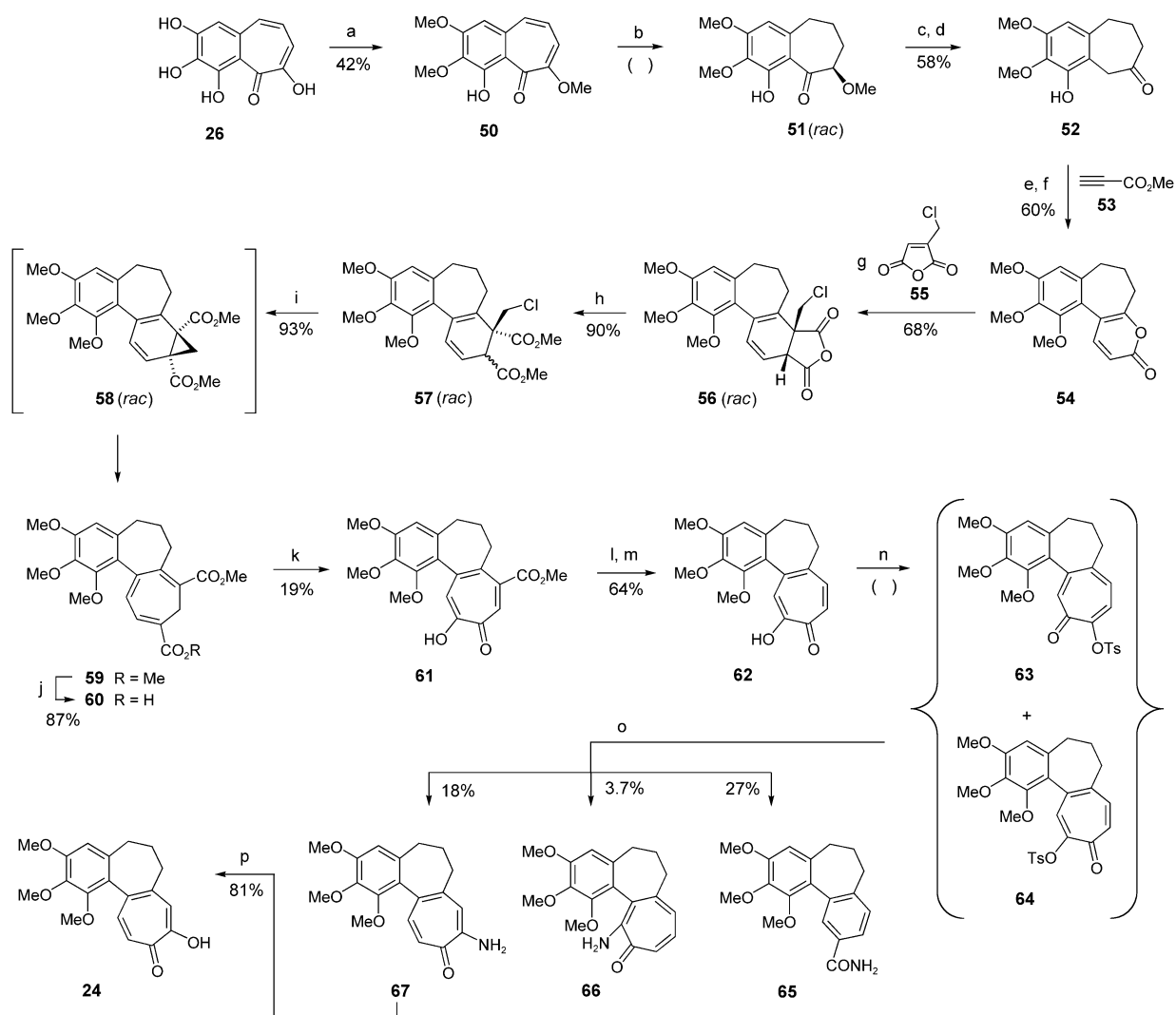
4.2. Die bahnbrechende Eschenmoser-Synthese

Die erste erfolgreiche Totalsynthese von Colchicin (**1**), eine richtungsweisende Arbeit von Eschenmoser und Mitarbeitern, wurde 1959 veröffentlicht.^[25] Wie in der zuvor diskutierten Synthese von Scott et al. wurde Purpurogallin (**26**) als Startmaterial genutzt – allerdings auf vollkommen andere Weise, nämlich als AB-Baustein (Schema 8). Eine solche Strategie machte die Entwicklung einer geeigneten Methode für die Anellierung des Tropolonrings erforderlich.

Der Tropolonring von Trimethylpurpurogallin (**50**) wurde reduziert, und aus dem Produkt *rac*-**51** wurde das Dimethoxybenzosuberon **52** hergestellt. Die freie Phenolfunktion erwies sich als unerlässlich, da Versuche, das entsprechende Trimethoxybenzosuberon zu alkylieren, fehlgeschlagen waren. Wie in Schema 9 gezeigt, geht die freie Phenolgruppe zunächst eine Michael-Addition mit dem elektrophilen Pro-



Schema 9. Intermediate bei der Umwandlung von **52** zum α -Pyrone **54** nach Eschenmoser.



Schema 8. Synthese von Desacetamidocolchicein (**24**) nach Eschenmoser und Mitarbeitern. Reagentien und Bedingungen: a) Me_2SO_4 , NaOH, H_2O , 0°C , 3 h, \rightarrow RT, 7 h; b) H_2 , Pd, THF, 45°C , 7,5 h; c) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 2,5 h; d) H_3PO_4 , EtOH, $60\text{--}70^\circ\text{C}$, 1 h 15 min; e) **53**, NEt_3 , Benzol, *tert*-Amylalkohol, Rückfluss, 45 min; f) MeI, K_2CO_3 , Aceton, RT, 18 h; g) **55**, 175°C , 1 h 40 min; h) H_2SO_4 , MeOH, Rückfluss, 40 min; dann CH_2N_2 ; i) KO^tBu , *t*BuOH, Benzol, RT, 2 h 45 min; j) NaOH, H_2O , MeOH, Rückfluss, 30 min; k) OsO_4 , Pyridin, Et_2O , RT, 10 h; dann KClO_3 , NaHCO_3 , MeOH, 100°C , 2,5 h; l) NaOH, H_2O , Rückfluss, 30 min; m) gepulvertes Quarzglas, $260\text{--}270^\circ\text{C}$, 9 min; n) TsCl, Pyridin, RT, 14 h; o) NH_3 , EtOH, $90\text{--}95^\circ\text{C}$, 15 h; p) wässr. KOH, EtOH, 130°C , 22 h.

piolester **53** ein (**52**→**68**), und in einer zweiten, nun intramolekularen, Michael-Addition wird der tricyclische Ketoester *rac*-**69** gebildet. Die β -Eliminierung der Phenolgruppe erfolgt im Anschluss daran, und letztlich kann das Cyclisierungsprodukt **71** isoliert werden.

Das Pyron **54**, das nach Methylierung vorlag, ergab nach Erhitzen mit Chlormethylmaleinsäureanhydrid (**55**) das Diels-Alder-Addukt *rac*-**56**, das als Ausgangsverbindung für die folgende Schlüsseltransformation, eine Norcaradien/Tropiliden-Valenztautomerisierung, diente. Die Behandlung des Diesters *rac*-**57** mit Base führte zur regioselektiven Bildung des Norcaradien-Derivats *rac*-**58**, das unmittelbar durch electrocyclische Ringöffnung den Tropilidendiester **59** lieferte. Die sterisch weniger gehinderte Estergruppe wurde selektiv hydrolysiert, bevor eine OsO_4 -Oxidation unter Decarboxylierung das Tropolon **61** hervorbrachte. Eine weitere Decarboxylierung führte zu **62**, einem Regioisomer des gewünschten Tropolons. Die notwendige Umwandlung von **62** in Desacetamidocolchicein (**24**), das an den Positionen C-9 und C-10 oxygeniert ist, gelang nach einer Methode von Nozoe et al.^[47] Zunächst wurde durch Tosylierung eine Mischung der Regioisomere **63** und **64** erhalten. Bei der anschließenden Ammonolyse erfolgte dann eine *tele*-Substitution. Dabei fiel erneut ein Gemisch an, aus dem das Aminotropon **67** isoliert und durch Verseifung in Desacetamidocolchicein (**24**) überführt werden konnte. Diese Verbindung wurde als Relaisverbindung genutzt, da sie nach einer Vorschrift von Woodward in vier Stufen aus natürlichem Colchicin zugänglich war (Privatmitteilung von Wood-

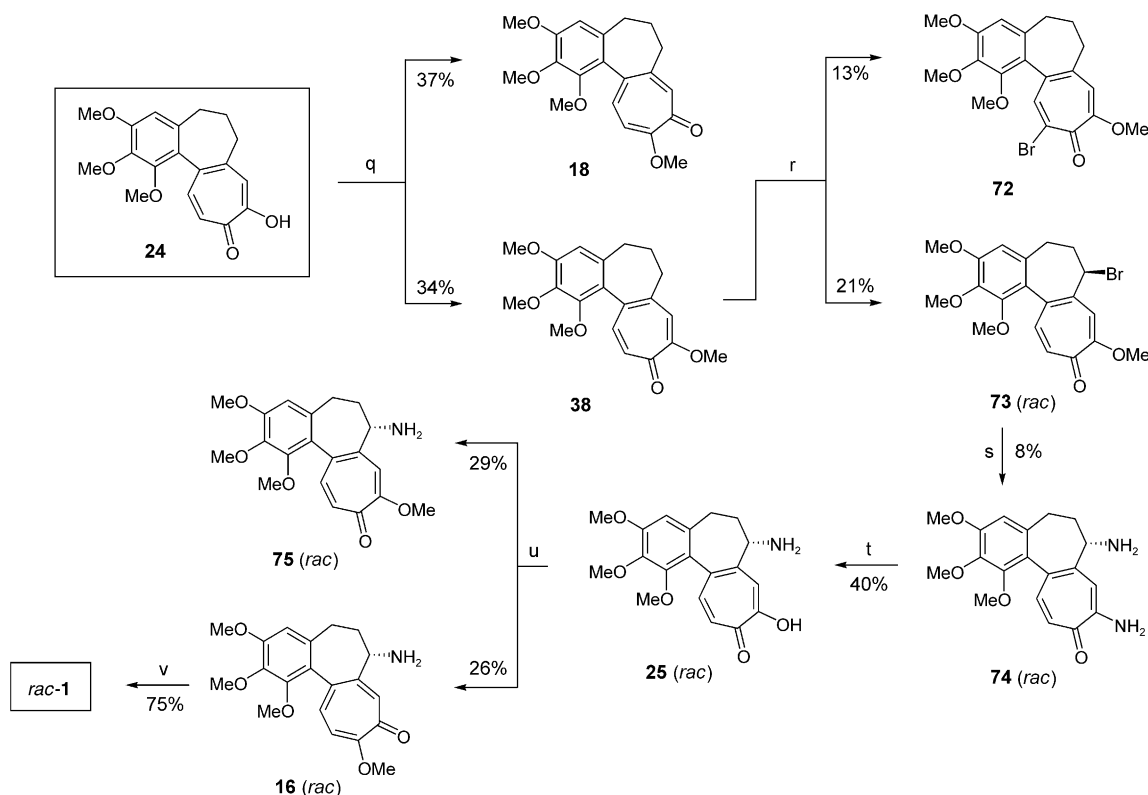
ward an Eschenmoser, obwohl beide zu diesem Zeitpunkt Konkurrenten im Wettlauf um die Erstsynthese waren!).

Die Methylierung von **24** führte zu einer Mischung aus **18** und **38** (Schema 10). Unter diesen Regioisomeren erwies sich nur das Isocolchicid-Isomer **38** als geeignetes Substrat für die radikalische Bromierung an Position C-7, da die Anordnung der Doppelbindungen in dieser Verbindung eine bessere Stabilisierung eines Radikalintermediats ermöglicht. Ammonolyse des Bromierungsprodukts *rac*-**73** ergab die Diaminoverbindung *rac*-**74**, wengleich in schlechter Ausbeute. Nach erneuter Methylierung des Hydrolyseprodukts *rac*-**25** und chromatographischer Trennung der Regioisomere lieferte die Acetylierung von *rac*-**16** schließlich racemisches Colchicin (*rac*-**1**), dessen Racematspaltung schon zuvor beschrieben worden war.^[48]

Die Eschenmoser-Synthese eröffnet einen hoch effizienten Zugang zum Colchicin-Ringgerüst mit einem ungesättigten Ring C (**59**). Dennoch treten die der Zielverbindung inhärenten Probleme hier offen zu Tage: Sowohl der regioselektive Aufbau des Tropolonrings als auch die Einführung der Acetamidogruppe an Position C-7 erfordern viele zusätzliche Stufen und verlaufen mit eher schlechter Ausbeute und Selektivität.

4.3. Die Synthese von van Tamelen

Ebenfalls 1959 berichteten van Tamelen et al. über eine Colchicin-Totalsynthese, die in Teilen der Synthese von



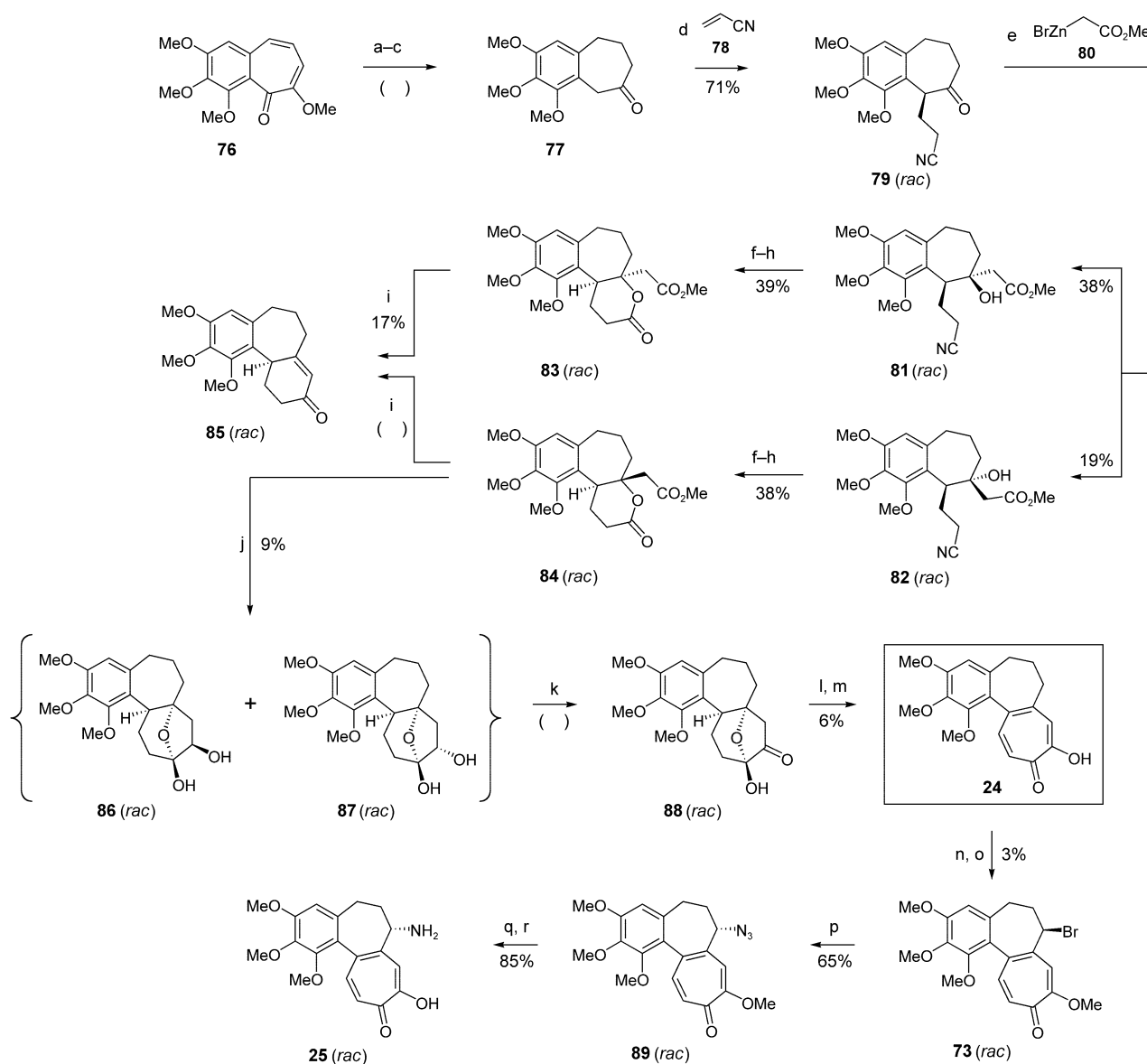
Schema 10. Abschließende Schritte der Synthese von (\pm)-Colchicin (*rac*-**1**) nach Eschenmoser et al. ausgehend von der Relaisverbindung **24**. Reagentien und Bedingungen: q) CH_2N_2 , Et_2O , MeOH , 0°C , 1 h; r) NBS, Benzoylperoxid, CCl_4 , $h\nu$, Rückfluss, 18 min; s) NH_3 , EtOH , H_2O , 95 – 100°C , 15 h; t) wässr. KOH , EtOH , 130°C , 23 h; u) CH_2N_2 , Et_2O , CH_2Cl_2 , MeOH , 0°C , 30 min; v) Ac_2O , Pyridin, 100°C , 15 min.

Eschenmoser entliehen ist.^[26] Allerdings hebt sie sich im zentralen Schritt zum Aufbau des Rings C deutlich ab (Schema 11).

Die Synthese beginnt mit der Herstellung des Ketons **77** aus Tetramethylpurpurogallin (**76**) in Analogie zur oben diskutierten Synthese. Mit Acrylamid (**78**) als Michael-Acceptor konnte die Alkylierung des sterisch gehinderten Substrats Trimethoxybenzosuberon (**77**) erfolgreich durchgeführt werden. In einer Reformatzky-Reaktion wurde das Michael-Addukt *rac*-**79** in die diastereomeren Produkte *rac*-**81** und *rac*-**82** überführt, die sich durch Chromatographie und fraktionierende Kristallisation trennen ließen. Die Isomere wurden separat in die entsprechenden Lactonester *rac*-**83** und *rac*-**84** überführt, um den Lactonring als interne Schutzgruppe

bei der anschließenden Acyloin-Kondensation zu nutzen. Die Deprotonierung der Hydroxygruppe musste vermieden werden, um eine Basenkatalyse der konkurrierenden Dieckmann-Kondensation zu unterbinden. Unter den klassischen Bedingungen der Acyloin-Kondensation lieferten allerdings beide Lactone ausschließlich das Cyclohexenon *rac*-**85**, das sich vom Dieckmann-Kondensationsprodukt ableitet. Durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak konnte lediglich das in geringeren Mengen erhaltene Diastereomer *rac*-**84** in mäßiger Ausbeute (9%) in die Kondensationsprodukte *rac*-**86** und *rac*-**87** überführt werden.

Die Mischung der Halbacetale *rac*-**86** und *rac*-**87** wurde zu *rac*-**88** oxidiert, und die säurekatalysierte Öffnung der Sauerstoffbrücke gefolgt von einer weiteren Oxidation des re-



Schema 11. Synthese von (±)-Trimethylcolchicinsäure (*rac*-**25**) nach van Tamelen et al. unter Verwendung der Relaisverbindung **24**. Reagentien und Bedingungen: a) LiAlH₄; b) Zn, H₂SO₄; c) H₂, Pd/C; d) **78**, KO^tBu, MeCN, *t*BuOH, RT, 9 h; e) Zn, I₂, Bromessigsäuremethylester, Benzol, Rückfluss, 3 h; f) KOH, MeOH/H₂O, Rückfluss, 21 h; g) DCC, Pyridin, RT, 2 d; h) CH₂N₂, MeOH, Et₂O; i) Na, Xylol, Rückfluss, 4 h; j) Na, NH₃ liq., 20 min; k) Cu(OAc)₂, MeOH, Rückfluss, 3 h; l) TsOH·H₂O, Benzol, 5.5 h; m) NBS, CHCl₃, Rückfluss, 1 h, 15 min; n) CH₂N₂, MeOH; o) NBS, CCl₄, *hν*, Rückfluss, 23 min, →RT, 1 h; p) NaN₃, MeOH, 90–95 °C, 27 h; q) H₂ (1 atm), Pd/C, MeOH, RT; r) wässr. HCl (1 N), Rückfluss, 2 h.

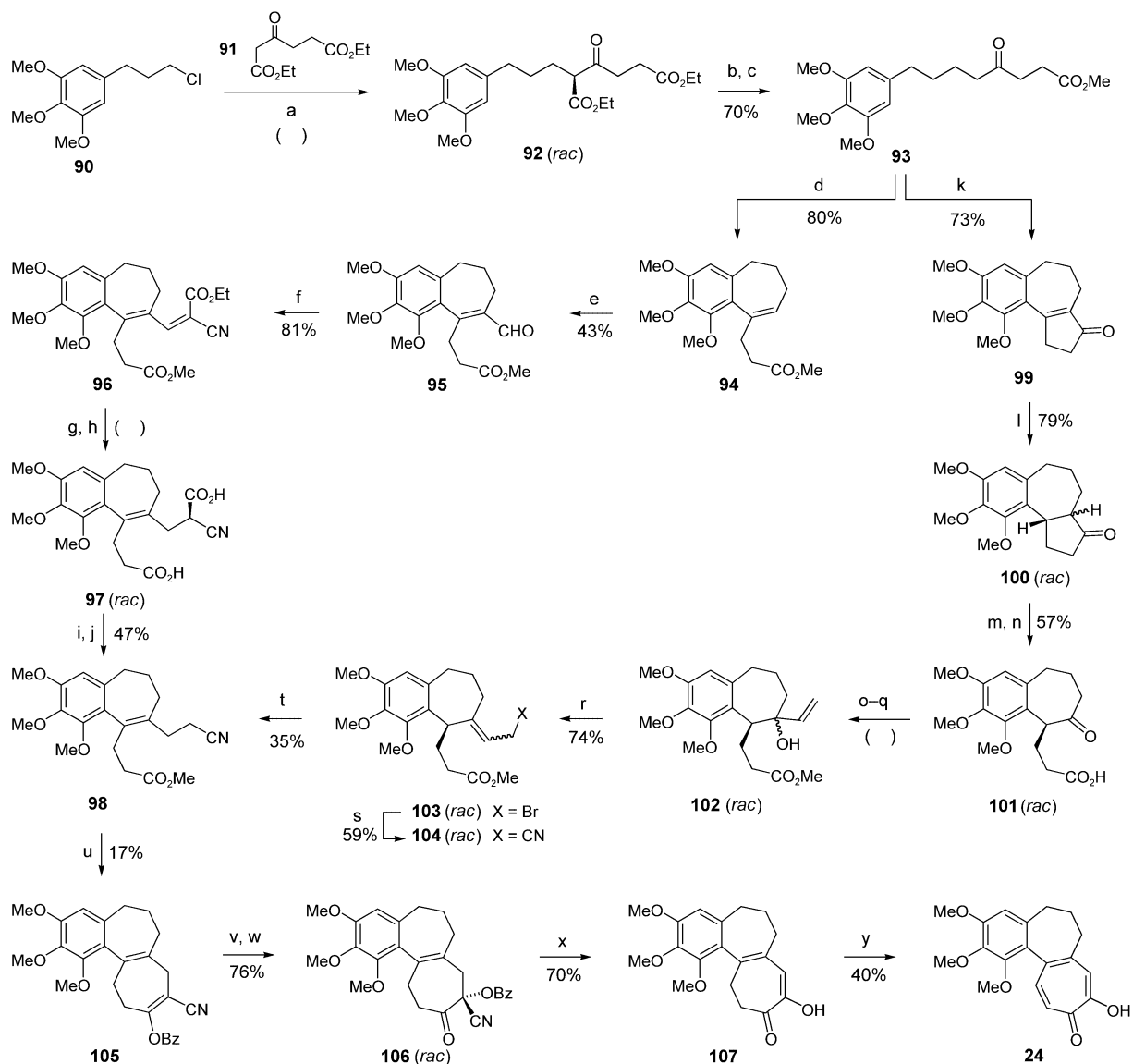
sultierenden Dihydrotropolon mit NBS ergab Desacetamidocolchicein (**24**). Auch in dieser Synthese wurde **24** als Relaisverbindung genutzt und nach der Methode von Eschenmoser benzylich zu *rac*-**73** bromiert. Die Einführung der Aminogruppe gelang jedoch über das Azid *rac*-**89** in deutlich besserer Ausbeute als durch direkte Ammonolyse. Auch die Hydrierung des Azids und Verseifung zu (\pm)-Trimethylcolchicinsäure (*rac*-**25**) verliefen in guter Ausbeute.

Während die Synthese auf die selektive Oxygenierung der Positionen C-9 und C-10 ausgerichtet ist, erhält man beim Aufbau des Rings C nur sehr niedrige Ausbeuten – sowohl im Schlüsselschritt, der Acyloin-Kondensation, als auch in den nachfolgenden Oxidationen.

4.4. Die Roussel-Uclaf-Synthese

Die Roussel-Uclaf-Synthese von Desacetamidocolchicein (**24**, Schema 12), die 1965 von Toromanoff und Mitarbeitern beschrieben wurde, ähnelt strategisch der Synthese von van Tamelen et al., bringt aber Verbesserungen in den zuletzt genannten Punkten.^[31] Die Anellierung des Rings B an den aromatischen Ring A wird hier durch eine Friedel-Crafts-Reaktion erreicht (A \rightarrow AB \rightarrow ABC).

Ausgehend von dem leicht zugänglichen Ketoester **93** kann in Gegenwart einer Brønstedt-Säure entweder das Friedel-Crafts-Produkt **94** oder die Verbindung **99** erhalten werden. Beide Verbindungen wurden in zufriedenstellenden



Scheme 12. Roussel-Uclaf-Synthese von Desacetamidocolchicein (**24**). Reagentien und Bedingungen: a) **91**, Na, Benzol, Rückfluss, 6 h, \rightarrow RT, 14 h; b) NaOH, MeOH/H₂O; dann wässr. HCl; c) CH₂N₂, CH₂Cl₂; d) TsOH, Benzol, Rückfluss, 16 h; e) *N*-Methylformanilid, POCl₃, 55–60 °C, 4 h; f) Cyanessigester, Piperidin, HOAc, Benzol, Rückfluss, 20 h; g) H₂ (1 atm), PtO₂, EtOH, RT, 1 h; h) KOH, MeOH, RT, 17 h; i) 180–200 °C; j) CH₂N₂, CH₂Cl₂; k) 85% H₃PO₄, 50 °C, 16 h; l) Na, NH₃, THF, –70 °C, 1 h 35 min; m) NaOEt, EtOH, Isoamylnitrit, 0 °C, 1 h 20 min; dann HOAc; n) Brenztraubensäure, HOAc/H₂O, < 100 °C, 2 h; o) C₂H₂, Na, NH₃, –70 °C, 2,5 h; dann Zugabe von *rac*-**101**, THF, –40 °C, 5,5 h; p) H₂ (1 atm), Pd/CaCO₃, Pyridin, DMF, RT; q) CH₂N₂; r) PBr₃, CHCl₃/Ligroin, –20 \rightarrow –10 °C, 5 h; s) CuCN, DMSO, 50 °C, 25 h; t) 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure, Benzol, Rückfluss, 2 h; u) K, Toluol, Rückfluss, 2 h; dann BzCl, Pyridin, 10 °C, \rightarrow RT, 2 h; v) Na, Benzol, Rückfluss, 15 h; dann Benzoylperoxid, RT, 14 h; x) wässr. NaHCO₃, EtOH/H₂O, Rückfluss, 10 min; y) NBS, Lit. [26]. (Bz = Benzoyl)

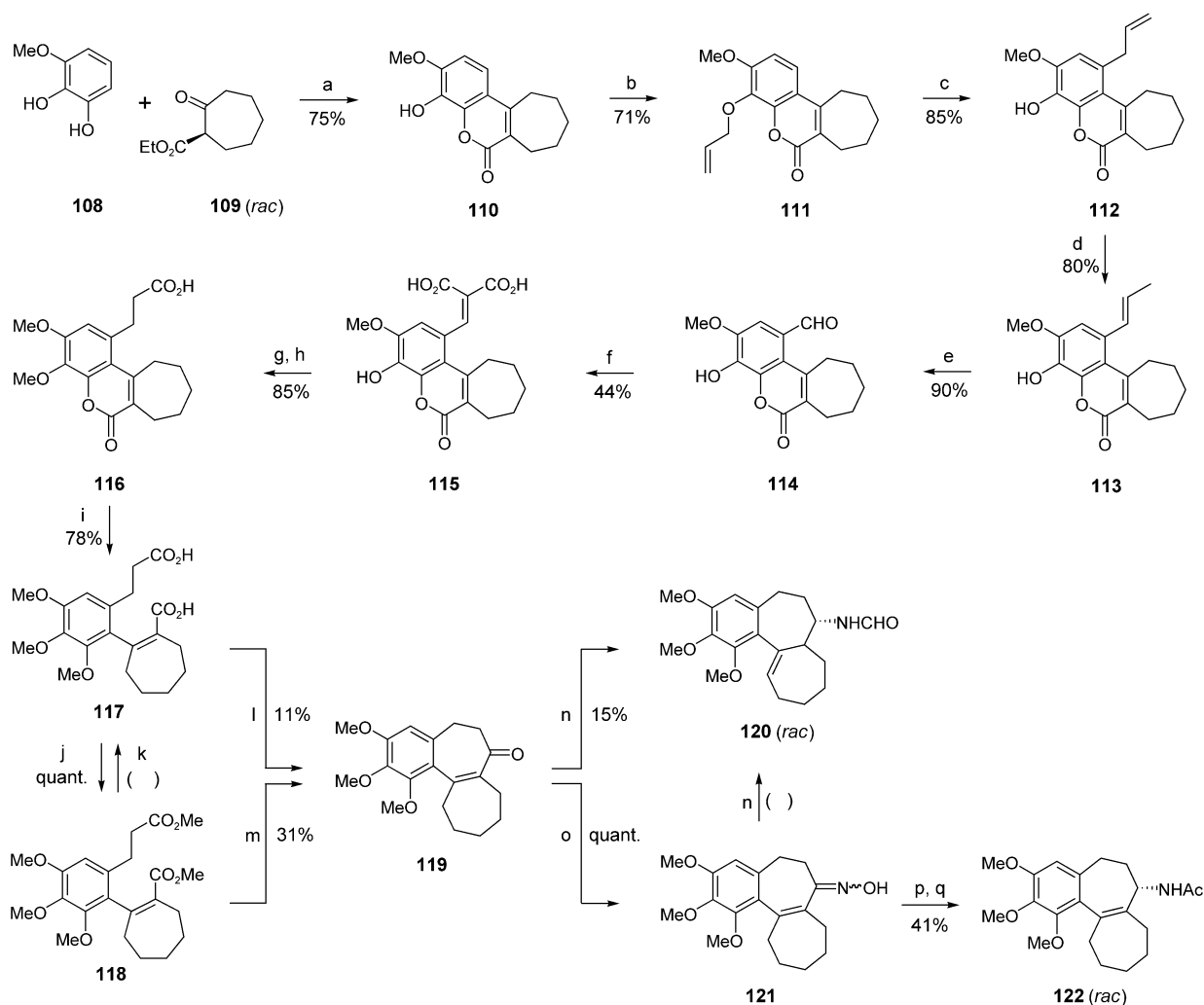
Ausbeuten in den Cyanoester **98** überführt, entweder in sechs Stufen ausgehend von **94** oder in neun Stufen aus **99**. Der Cyanoester **98** wurde einem entsprechenden Diester vorgezogen, da in der anschließenden Dieckmann-Kondensation kein Regioselektivitätsproblem auftritt. Als Produkt dieser Schlüsselreaktion wurde der Enolester **105** mit nur 17% Ausbeute isoliert. Das aus **105** freigesetzte Enolat-Anion wurde α -oxygeniert und anschließend in das Dihydro-tropolon **107** überführt, das aus der Synthese von van Tamelen et al. bekannt war. Die Oxidation von **107** zu Desacetamidocolchicein (**24**) erfolgte wie bei van Tamelen mit NBS. Somit war die formale Totalsynthese von **1** implementiert.

Insgesamt wurde in dieser Synthese zwar der selektive Aufbau des C-9- und C-10-oxygenierten Tropolonsystems verbessert, aber eine selektive Funktionalisierung der Position C-7 ist noch nicht gelungen.

4.5 Die Sankyo-Synthese

Das Problem der Funktionalisierung von Position C-7 wurde in der Sankyo-Synthese aufgegriffen, die 1962 von Nakamura und Mitarbeitern veröffentlicht wurde (Schema 13 und Schema 14).^[28] In dieser Synthese wird die Aminogruppe vor der Oxidation des Rings C zum Tropolon eingeführt. Diese Strategie basiert auf Arbeiten von Boekelheide et al.;^[24c] sie ist gänzlich auf die C-7-Funktionalisierung, durch Knüpfung der strategisch wichtigen Bindung (C-6)-(C-7) in Ring B, ausgerichtet (AC \rightarrow ABC).

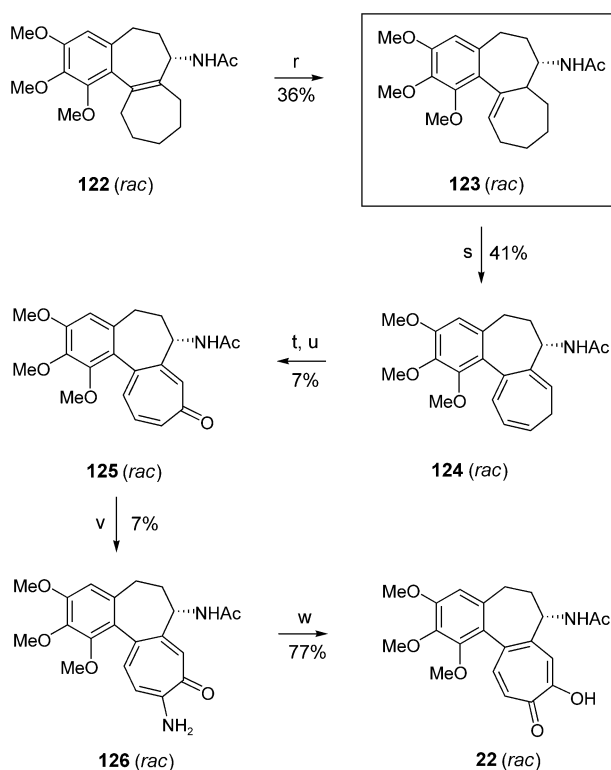
Wie in Schema 13 gezeigt, wurde Pyrogallolmonomethylether (**108**) zunächst mit dem Suberon *rac*-**109** in einer Pechmann-Kondensation zu dem Cumarin-Derivat **110** umgesetzt, dessen Siebenring als Vorstufe für Ring C diente. Das Cumarin-Derivat enthält zudem bereits die Carbonylgruppe, die für die folgende Cyclisierung des Rings B benötigt wird. Das freie Phenol wurde in den Allylether **111** überführt, bevor durch eine anschließende Claisen-Umlagerung die



Schema 13. Sankyo-Synthese des Colchicin-Intermediats *rac*-**122**. Reagentien und Bedingungen: a) MeSO_3H , RT, 20 h; b) Allylbromid, K_2CO_3 , NaI, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, Rückfluss, 16 h; c) *N,N*-Dimethylanilin, Rückfluss, 6 h; d) KOH, MeOH , 110–120°C, 6 h; e) O_3 , CH_2Cl_2 , –60°C, 1 h; f) Malonsäure, Pyridin, Anilin, 50°C, 22 h; g) H_2 , Pd/C, MeOH , 1 h; h) 180°C, 1 mm Hg, 8 h; i) Me_2SO_4 , KOH, <100°C, 3 h, \rightarrow RT, 14 h; j) CH_2N_2 , $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$, RT, 1 h; k) KOH, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, Rückfluss, 2 h; l) KOAc, Ac_2O , Rückfluss, 2 h, \rightarrow 138°C, 20 h; m) KO \dagger Bu, \dagger BuOH, Xylol, 139°C, 20 h; n) HCO_2H , $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, 110 \rightarrow 180°C über 6 h; o) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Pyridin, EtOH, Rückfluss, 20 h; p) LiAlH_4 , THF, Rückfluss, 6 h; q) Ac_2O , Pyridin, RT, 12 h.

selektive Einführung der Seitenkette für den Aufbau des Rings B gelang (\rightarrow **112**). Die Transformation in die Protonsäureseitenkette erforderte fünf Stufen, bevor durch Hydrolyse des Lactons **116** die Dicarbonsäure **117** freigesetzt wurde. Nach Methylierung erhielt man den Diester **118**, der sich als besseres Substrat für die entscheidende Cyclisierung (eine decarboxylierende Dieckmann-Kondensation) erwies als **117**. Das Produkt **119** enthält nun bereits das komplette 6-7-7-Ringsystem. Die Einführung einer Stickstoff-Funktionalität an C-7 gelang durch Leuckart-Wallach-Reaktion, wobei das Formamid *rac*-**120** unter Verschiebung der C-C-Doppelbindung erhalten wurde. Alternativ konnte das Oxim **121** hergestellt und zum Acetamid *rac*-**122** reduziert werden, das unter Einwirkung von BF_3 -Etherat eine Doppelbindungs-isomerisierung zu *rac*-**123** einging.

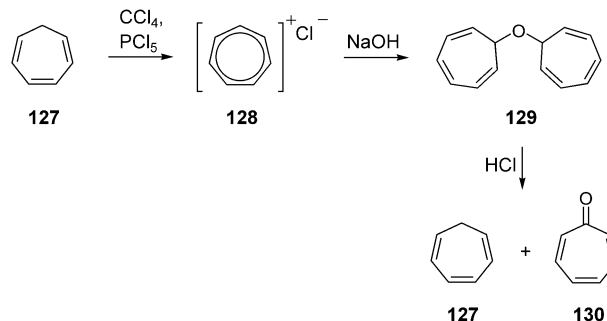
Bei den abschließenden Schritten der Synthese (Schema 14) wurde sowohl synthetisches *rac*-**123** als auch



Schema 14. Abschließende Schritte der Sankyo-Synthese von (\pm)-Colchicein (*rac*-**22**). Reagentien und Bedingungen: r) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Benzol, RT, 60 h; s) NBS, CCl_4 , Rückfluss, 5 min; dann Collidin, 160–180°C, 2 h; t) PCl_5 , CCl_4 , RT, 24 h; u) wässr. NaOH, 0°C; dann konz. HCl, RT, 3 d; v) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, Rückfluss, 7.5 h; w) wässr. NaOH.

enantiomerenreines Material eingesetzt, das als Relaisverbindung durch Abbau des Naturstoffs hergestellt wurde. Das Cyclohepten *rac*-**123** wurde in einer Bromierungs/Dehydrobromierungs-Sequenz in das Tropoliden *rac*-**124** überführt. Da eine direkte Oxidation zum Tropon unter verschiedenen Bedingungen gescheitert war, musste ein verschwendischer Umweg in Kauf genommen werden. Dabei wurde eine Methode von Nozoe zur Tropon-Synthese über einen Ditro-

pyleter angewendet (Schema 15):^[49] Zunächst wird durch Hydrid-Abstraktion von Cycloheptatrien (**127**, Tropoliden) ein intermediäres Tropyliumsalz **128** generiert, das mit NaOH zum Ditropyloether (**129**) reagiert. Bei der anschließenden Disproportionierung unter Einwirkung von HCl entstehen das Startmaterial **127** und das Oxidationsprodukt Tropon (**130**).



Schema 15. Synthese von Tropon (**130**) über Ditropyloether (**129**).

Die entsprechende Reaktion von *rac*-**124** lieferte das gewünschte Tropon *rac*-**125**, wenn auch in enttäuschend niedriger Ausbeute. Vermutlich fielen dabei neben dem gewünschten Colchicid *rac*-**125** auch regioisomere Produkte an. Ohne weitere Reinigung wurde *rac*-**125** mit Hydrazin umgesetzt, was sicherlich ebenfalls zur Bildung eines Gemischs von Regioisomeren führte, aus dem – in erwartungsgemäß schlechter Ausbeute – das reine Colchiceinamid *rac*-**126** isoliert werden konnte. Die Verseifung des Aminotropons lieferte schließlich (\pm)-Colchicein (*rac*-**22**).

4.5.1. Die Synthese einer fortgeschrittenen Colchicin-Zwischenstufe von Wenkert et al.

Wenkert et al. beschrieben eine alternative Synthese der Schlüsselverbindungen **119** und *rac*-**122** aus der Nakamura-Synthese.^[37] Der Ansatz von Wenkert unterscheidet sich von der Sankyo-Synthese in der Art und Weise, wie die Vorstufe für die Dieckmann-Kondensation, in diesem Fall der Diester *rac*-**137**, hergestellt wird (Schema 16). Der siebengliedrige Ring C wurde hier mithilfe einer Divinylcyclopropan-Umlagerung aufgebaut.

Als Ausgangsmaterial diente das Hydrozimsäure-Derivat **131**. Die Vorstufe *rac*-**135** für die Cyclisierung von Ring C wurde durch Wittig-Reaktion von *rac*-**134** mit dem aus dem Phosphoniumsalz **133** erzeugten Phosphoran hergestellt. Die anschließende [3,3]-sigmatrope Umlagerung gelang mit sehr hoher Ausbeute, und nach der Verseifung, die mit der Verschiebung der isolierten Doppelbindung einherging, und erneuter Veresterung wurde der Dimethylester *rac*-**137** isoliert. Bei der weiteren Umsetzung zum Keton **139** durch Dieckmann-Kondensation und Demethoxycarbonylierung wurde eine vergleichbare Ausbeute erzielt, wie sie in der analogen Transformation von Nakamura beschrieben worden war (32%). Zur Einführung der Stickstoff-Funktionalität an C-7 wurde das Keton **139** in das Oxim umgewandelt. Dabei entstanden die Diastereomere **140** und **141**, die chromato-

graphisch getrennt werden konnten. Das bevorzugte Z-konfigurierte Diastereomer **141** wurde durch katalytische Hydrierung unter gleichzeitiger Acetylierung in das Acetamid *rac*-**122** überführt. Die Herstellung der Zwischenstufe **119** durch katalytische Hydrierung von **139** führte zu einem zweiten Überschneidungspunkt mit der Sankyo-Synthese. Aus **119** wurde das Oxim **142** als Mischung von Diastereomeren erhalten, deren Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) und nachfolgende Acetylierung ebenfalls *rac*-**122** ergab. An diesem Punkt wurde die Synthesestudie als formale Totalsynthese abgeschlossen.

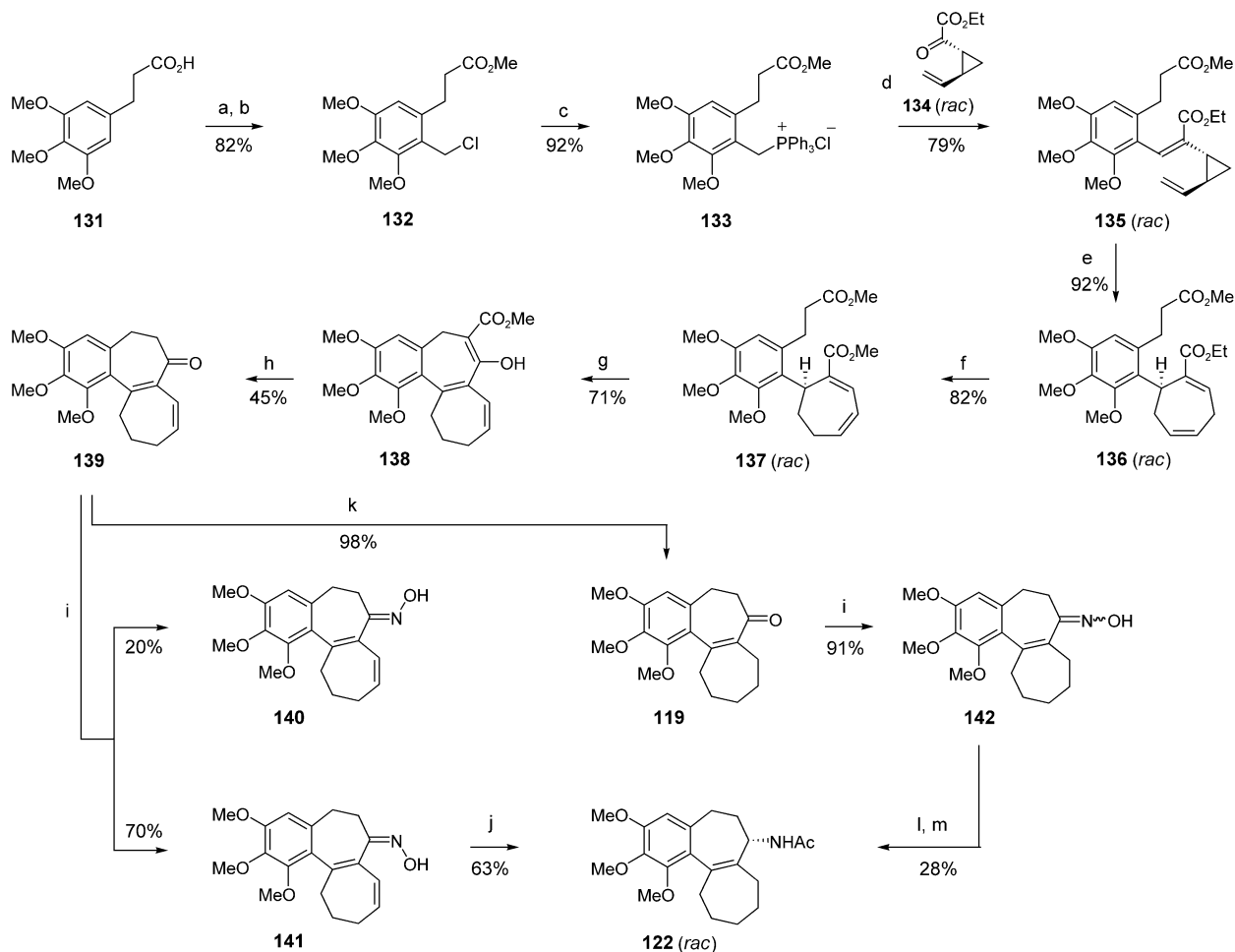
Sowohl die Synthese von Wenkert (Schema 16) als auch die Sankyo-Synthese (Schema 13 und Schema 14) bieten eine verbesserte Lösung für die C-7-Funktionalisierung. Mit dem Fokus auf dieses Teilproblem wird jedoch der regioselektive Aufbau des Tropolonrings strategisch vernachlässigt, was die Gesamteffizienz der Synthese beeinträchtigt. Besonders schwer ins Gewicht fällt dabei die vollkommen unselektive Funktionalisierung des Rings C nach der Methode von Nakamura et al., bei der erhebliche Mengen an Material vergeudet werden.

4.6. Die Synthese von Desacetamidocolchicein durch [4+3]-Cycloaddition nach Boger und Brotherton

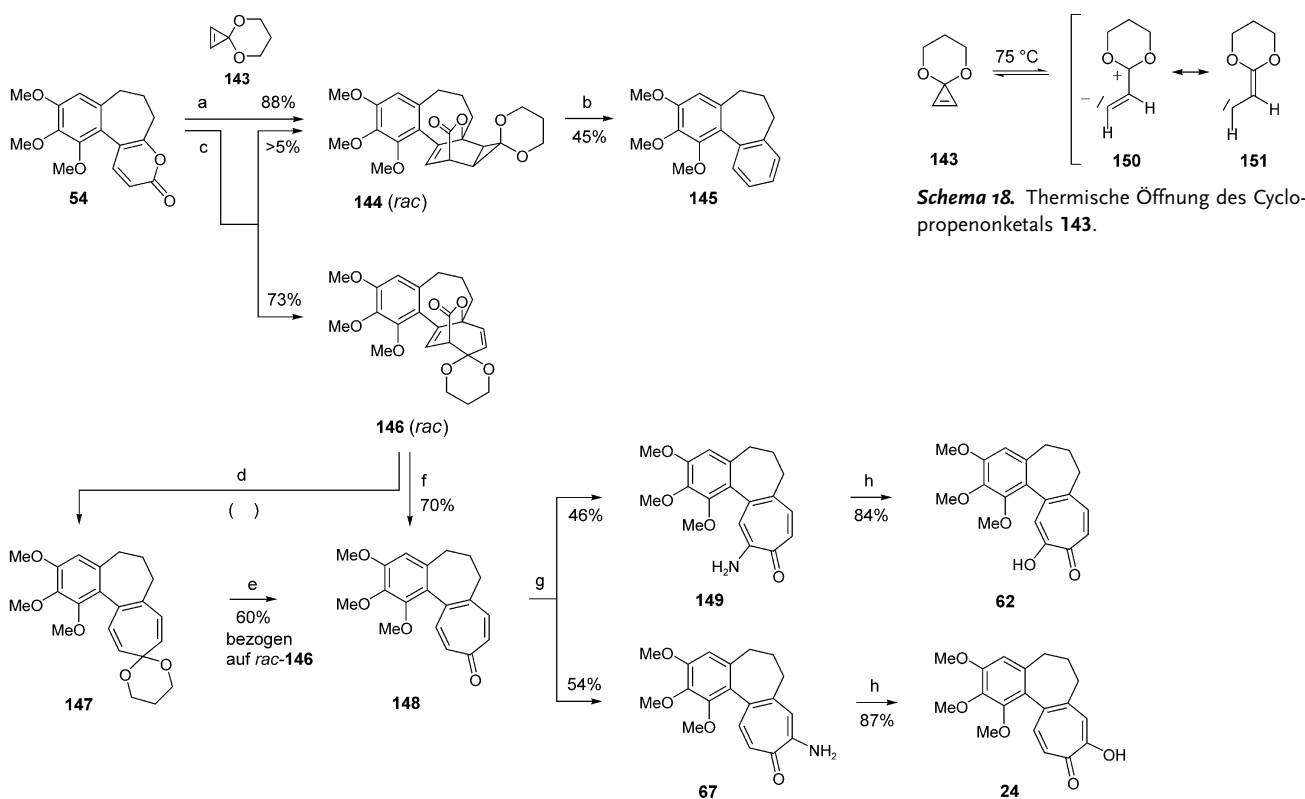
Im Gegensatz zum eben diskutierten Ansatz zeichnet sich die Synthese von Boger und Brotherton durch einen äußerst direkten Zugang zu anellierten Tropolon-Strukturen aus, und zwar über eine Cycloadditionsstrategie ABC'→ABC (Schema 17).^[36]

Ausgehend von Eschenmosers α -Pyrone **54** wurde eine Cycloaddition mit dem Cyclopropenonketal **143** durchgeführt. Je nach Reaktionsbedingungen wurde hierbei entweder das Diels-Alder-Addukt *rac*-**144** (das nicht in das gewünschte Tropon **148** überführt werden konnte) oder aber das [4+3]-Cycloadditionsprodukt *rac*-**146** erhalten. Das Cyclopropenonketal **143** steht beim Erhitzen im Gleichgewicht mit einer reaktiven offenkettigen Spezies, die nach Boger am besten als nucleophiles delokalisiertes Vinylcarben zu beschreiben ist (**150/151**, Schema 18).

Das [4+3]-Cycloadditionsprodukt **146** konnte in guter Ausbeute durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion mit anschließender Hydrolyse des Acetals **147** in das Tropon



Schema 16. Synthese der Colchicin-Zwischenstufen **119** und *rac*-**122** nach Wenkert et al. Reagentien und Bedingungen: a) Me₂SO₄, K₂CO₃, Aceton, Rückfluss, 2 h; b) MeOCH₂Cl, CHCl₃/HOAc, 20 °C, 18 h; c) PPh₃, Benzol, Rückfluss, 24 h; d) LDA, THF, -10 °C, ->20 °C, 3 h; dann *rac*-**134**, THF, -10 °C, ->RT, 3 h; e) Xylol, Rückfluss, 24 h; f) NaOMe, MeOH, Rückfluss, 12 h; dann CH₂N₂, Et₂O; g) NaOMe, Xylol, Rückfluss, 12 h; h) 5 % HCl, HOAc, H₂O, Dioxan, Rückfluss, 4 h; i) NH₂OH·HCl, Pyridin, EtOH, Rückfluss, 2 h; j) H₂, Pd/C, Ac₂O; k) H₂ (3 atm), Pd/C, EtOAc, RT, 2 h; l) LiAlH₄, THF, Rückfluss, 12 h; m) Ac₂O, Pyridin, RT, 16 h.



Scheme 17. Synthese von Desacetamidocolchicin (**24**) nach Boger und Brotherton. Reagentien und Bedingungen: a) **143**, 6,2 kbar, 25 °C, 5 d, b) Mesitylen, 200 °C, 50 min; c) **143**, Benzol, 75 °C, 36 h; d) 200 °C, 2 min; e) HOAc, H₂O, THF, 25 °C, 5 min; f) HOAc, H₂O, THF, 100 °C, 3,5 h; g) N₂H₄·H₂O, EtOH, 0 °C, →25 °C, 4,5 h; h) wässr. KOH (2 N), EtOH, 100–110 °C, 21 h.

148 umgewandelt werden. Bei höheren Temperaturen gelang die Transformation *rac*-**146**→**148** in einem Schritt, wobei die Ausbeute auf 70 % gesteigert wurde. Die α -Funktionalisierung von **148** mit Hydrazin nach Nozoe et al. ergab die regioisomeren Aminotroponone **149** und **67**, die separat zu den regioisomeren Tropolonen **62** und **24** (Desacetamidocolchicin) verseift wurden.

Diese sehr effiziente Reaktionssequenz **54**→**24** verkürzt die Eschenmoser-Synthese deutlich, ein strategischer Makel bleibt jedoch die unselektive α -Oxygenierung der Tropon-Zwischenstufe **148**.

4.7. Die Tobinaga-Synthese von Desacetamidoisocolchicin durch Gerüstumlagerung

Tobinaga et al. haben eine verblüffende Strategie entwickelt, die sich von den bisherigen Synthesen vollkommen unterscheidet (Schema 19).^[34] Ihre Synthese von Desacetamidoisocolchicin (**38**) folgt einer Umlagerungsstrategie AB'C'→ABC und basiert – wie die Scott-Synthese – auf einer Hypothese zur Biosynthese des Naturstoffs, die sich später als unzutreffend erwies.^[50]

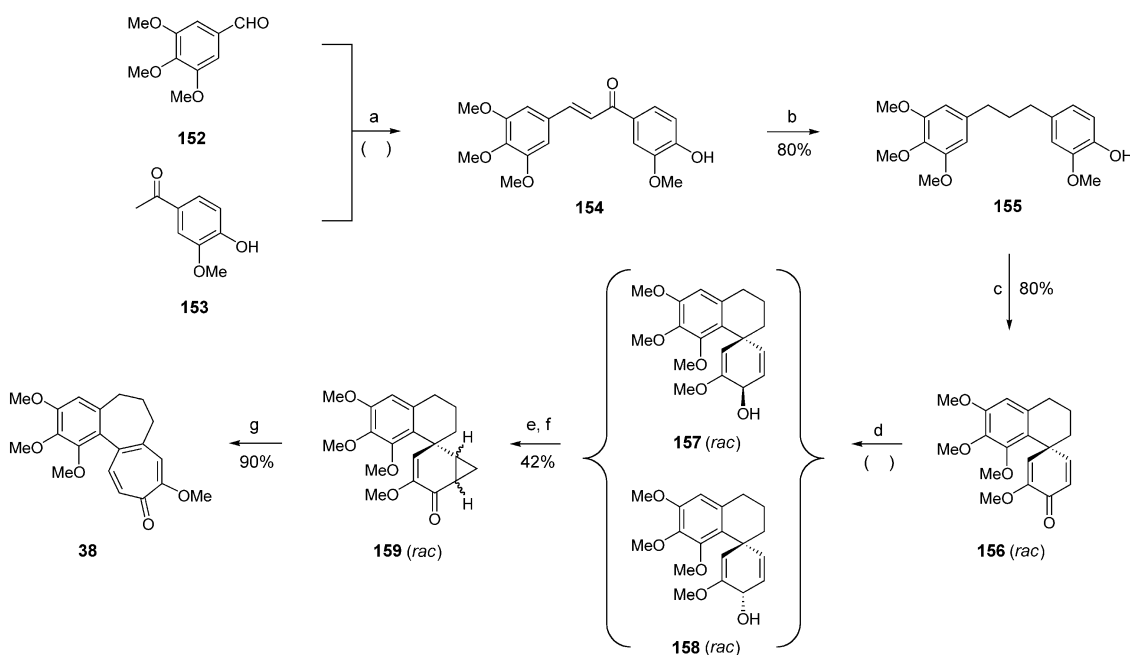
Die Synthese beginnt mit der Hydrierung des Chalkons **154** zu **155**, das durch elektrochemische Oxidation zum spirocyclischen Dienon *rac*-**156** cyclisiert wurde. Reduktion mit Natriumborhydrid ergab ein Gemisch der diastereomeren

Alkohole *rac*-**157** und *rac*-**158**, das durch Simmons-Smith-Cyclopropanierung und anschließende Jones-Oxidation in die Cyclopropan-Zwischenstufe *rac*-**159** überführt wurde, deren Stereostruktur nicht aufgeklärt wurde. Unter Einwirkung von Ac₂O/H₂SO₄ entstand aus *rac*-**159** direkt das avisierte Desacetamidoisocolchicin (**38**). Offensichtlich wurde die Öffnung des Cyclopropanrings von einer Wanderung der Arylgruppe begleitet, auf die eine Dehydrierung zum Tropolonmethylether folgte (die Wanderung der Alkylgruppe hätte zur Bildung eines regioisomeren Produkts geführt).

Diese eine Reaktion entfaltet das komplette 6-7-7-Ringgerüst und liefert in hervorragender Ausbeute den Ring C in der Oxidationsstufe des Tropolons. Zudem entsteht genau das Methyletherisomer, das für die C-7-Funktionalisierung nach Eschenmoser erforderlich ist. Dennoch sind beide Ansätze, der von Boger und Brotherton und der von Tobinaga, unzureichend effizient, da sie auf eine nicht stereoselektive und mit schlechten Ausbeuten verbundene Einführung der Amidogruppe zurückgreifen.

4.8. Die Evans-Synthese von (\pm)-Trimethylcolchicinsäure

Offensichtlich inspiriert durch die Arbeit von Tobinaga et al. berichteten Evans et al. 1978 über eine Synthese der Zwischenstufe **38** aus der Eschenmoser-Synthese, bei der sie die oben besprochene Umlagerung genauer untersuchten.^[35a]



Schema 19. Synthese von Desacetamidisocolchicin (**38**) nach Tobinaga et al. Reagentien und Bedingungen: a) Kondensation, keine Bedingungen angegeben; b) katalytische Hydrierung, keine Bedingungen angegeben; c) anodische Oxidation, HBF₄, MeCN, 20 min; d) NaBH₄; e) CH₂I₂, Zn/Cu; f) Jones-Oxidation; g) Ac₂O, H₂SO₄, RT.

Drei Jahre später stellten sie eine überzeugende Umlagerungsstrategie zur Totalsynthese von Trimethylcolchicinsäure (*rac*-**25**) vor (AC'→ABC), in der der Aufbau des Tropolonrings und die Einführung der C-7-Funktionalität gleichermaßen berücksichtigt wurden (Schema 20).^[35b]

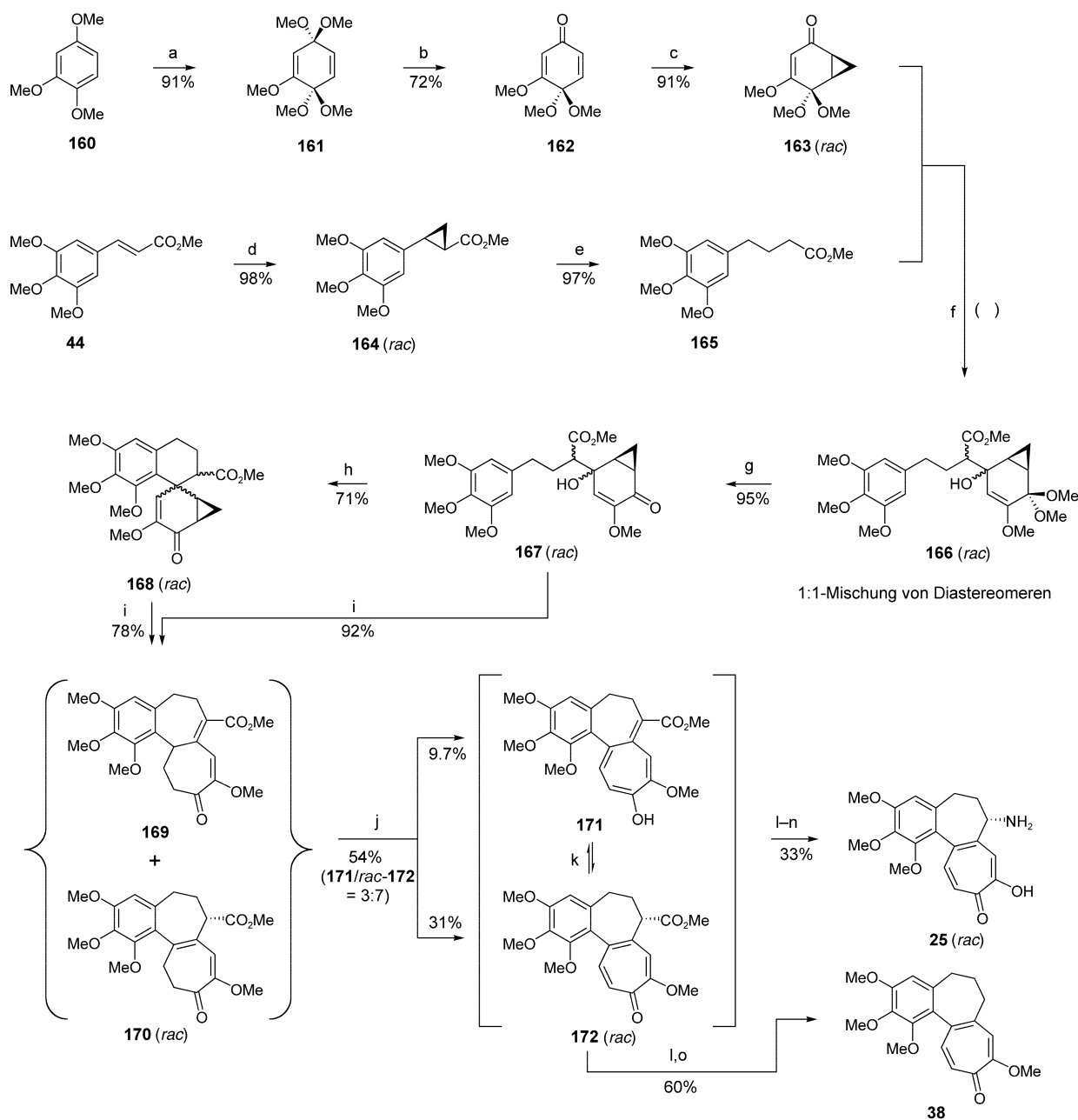
Die wesentliche Neuerung bestand darin, dass die Vorstufe *rac*-**167** für die Schlüsseltransformation, d. h. die Gerüstumlagerung, nur den Ring A und eine sechsgliedrige C-Ringvorstufe enthält. Das Schlüsselintermediat *rac*-**167** wurde in hoher Ausbeute und auf konvergente Weise aus dem Cyclohexanonketal *rac*-**163** und dem Arylbuttersäureester **165** synthetisiert. Die Synthese von *rac*-**163** beginnt mit der elektrochemischen Oxidation von Trimethoxybenzol **160** zu **161**, das selektiv zum Chinonmonoketal **162** hydrolysiert wurde. Die anschließende Methylierung mit Dimethylsulfoxoniummethylid ergab *rac*-**163**. Der Arylbuttersäureester **165** wurde durch Kettenverlängerung ausgehend von dem Trimethoxyzimtsäureester **44** erhalten. Die Verknüpfung des aus **165** erzeugten Esterenolats mit dem Baustein *rac*-**163** lieferte eine Diastereomerenmischung (*rac*-**166**), die unmittelbar zur Cyclisierungsvorstufe *rac*-**167** hydrolysiert wurde. Die nun folgende Schlüsseltransformation wurde mit hoher Ausbeute als Eintopfreaktion durchgeführt, konnte aber auch unter mildereren Bedingungen in zwei Stufen erreicht werden. Die entscheidende Umlagerung verlief analog zu der von Tobinaga entwickelten Transformation, allerdings bewirkte die zusätzliche Estergruppe die Bildung von **169** neben dem erwarteten Produkt *rac*-**170**. Die Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) lieferte eine 3:7-Mischung aus dem Heptafulven **171** und dem gewünschten Tropolonmethylether *rac*-**172**. Diese

Produkte konnten getrennt werden, und hierbei zeigte sich, dass sie leicht zu der ursprünglichen 3:7-Mischung äquilibrieren. Das Intermediat **38** aus der Eschenmoser-Synthese wurde durch Verseifung und Decarboxylierung von *rac*-**172** erhalten. Zum Abschluss der formalen Totalsynthese des Naturstoffs wurde die Mischung **171**/*rac*-**172** durch Verseifung des Esters, Curtius-Abbau und Demethylierung in (±)-Trimethylcolchicinsäure (*rac*-**25**) überführt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Evans-Synthese eine hervorragende Lösung für die Konstruktion des 6-7-7-Ringsystems bietet, die eine selektive Funktionalisierung der Ringe B und C einschließt. Als Nachteile zu nennen bleibt, dass die Oxidation zum Tropolon mit nur unzureichender Ausbeute verläuft und dass die Entwicklung einer enantioselektiven Variante erschwert würde durch die rasche Äquilibrierung zwischen **172** und dem Isomer **171**.

4.9. Die Woodward-Synthese

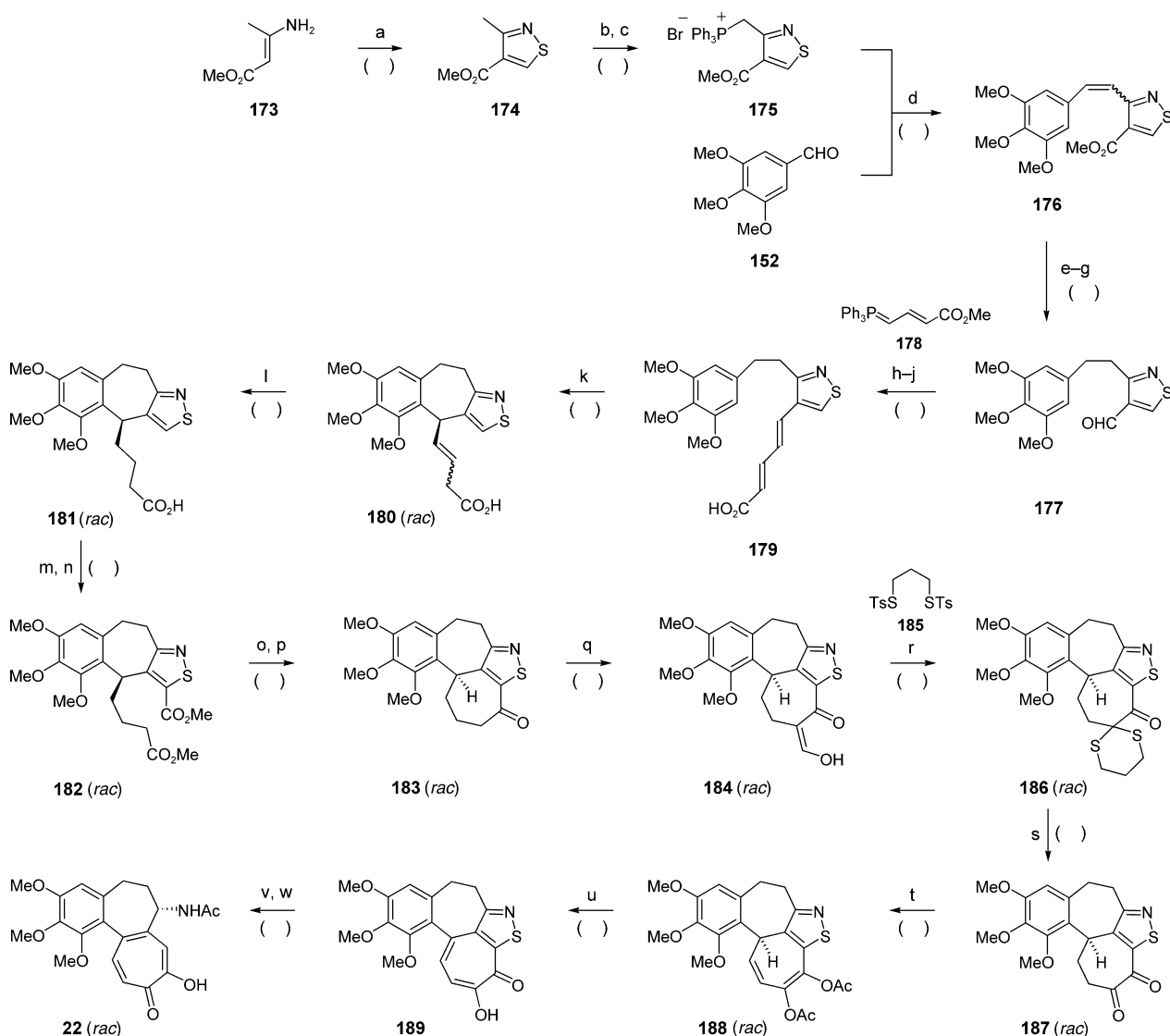
Eine der innovativsten Studien zur Colchicin-Synthese stellte Woodward 1963 als Harvey Lecture vor.^[29] Ein bemerkenswertes Merkmal dieser Synthese ist die extrem frühe (strategische) Implementierung der Stickstoff-Funktionalität an C-7. Die zentrale Rolle in diesem klaren Synthesekonzept spielt der Isothiazolring, ein Heterocyclus, der erstmalig im Zuge dieser Synthese beschrieben wurde. Er dient zum einen als maskierte Aminogruppe und zum anderen als Basis für die Cyclisierungen der Ringe B und C (Schema 21).



Scheme 20. Synthese von (\pm)-Trimethylcolchicinsäure (*rac*-**25**) nach Evans et al. Reagentien und Bedingungen: a) KOH, MeOH, anodische Oxidation, 0°C, 25 h; b) (CO₂H)₂, THF/H₂O, RT, 12 min; c) Me₃S(O)I, NaH, DMSO, 0°C, 15 min, \rightarrow RT, 30 min; dann **162**, DMSO, RT, 2 h; d) CH₂N₂, Pd(OAc)₂, Et₂O/CH₂Cl₂, 0°C, 15 min; e) H₂ (51 psi), Pd/C, MeOH; f) **165**, LDA, THF, -78°C, 35 min; dann *rac*-**163**, \rightarrow 0°C, 30 min; g) wässr. (CO₂H)₂, THF, RT, 5 h; h) CF₃CO₂H, RT, 20 min; i) CF₃CO₂H, Rückfluss, 35 min; j) DDQ, Benzol, Rückfluss, 18 h; k) CDCl₃, RT, 24 h, Äquibrierung zu einer 3:7-Mischung von **171**/*rac*-**172**; l) NaH, MeOH/H₂O, 75°C, 45 min; m) (PhO)₂P(O)N₃, NEt₃, *t*BuOH, Rückfluss, 17 h; n) wässr. HCl (3 N), 110°C, 90 min; o) 180°C, 1–2 min.

Das disubstituierte Isothiazol **174** wurde durch Umsetzung des β -Aminocrotonesters **173** mit Thiophosgen erhalten. Photobromierung und Reaktion mit Triphenylphosphan ergab das Phosphoniumsalz **175**, das für die Wittig-Olefinierung von Trimethoxybenzaldehyd **152** eingesetzt wurde. Nach Diimin-Reduktion der C-C-Doppelbindung in **176** (das Isothiazol-Schwefelatom verhinderte eine katalytische Hydrierung) wurde durch Umwandlung des Esters der entspre-

chende Aldehyd **177** hergestellt. Dieser wurde in einer zweiten Wittig-Reaktion mit dem Phosphoran **178** umgesetzt. Nach Verseifung und Isomerisierung der erhaltenen *E/Z*-Isomerenmischung wurde die *E,E*-Dien-carbonsäure **179** als einziges Stereoisomer isoliert. Die Cyclisierung zum Ring B gelang durch eine Friedel-Crafts-Alkylierung, und eine Diimin-Reduktion ergab anschließend *rac*-**181**. Im Folgenden wurde der Heterocyclus lithiiert und mit CO₂ carboxyliert.



Schema 21. Synthese von (±)-Colchicin (*rac*-22) nach Woodward et al. Reagentien und Bedingungen: a) CSCl_2 , NEt_3 , Et_2O ; b) NBS , CCl_4 , $h\nu$; c) PPh_3 ; d) NaOMe ; dann 152; e) N_2H_4 , H_2O_2 , Cu^{II} ; f) LiAlH_4 ; g) MnO_2 ; h) Wittig-Olefinierung; i) wässr. NaOH ; j) I_2 , $h\nu$; k) 70% HClO_4 , 60°C ; l) N_2H_4 , H_2O_2 , Cu^{II} ; m) *o*-Lithiobiphenyl, THF; dann CO_2 ; n) Veresterung; o) NaH , Dioxan; p) HOAc , H_2SO_4 , Erhitzen; q) NaH , HCO_2Et , EtOH , THF; r) 185, KOAc , *i*PrOH, Rückfluss; s) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, wässr. HClO_4 , HOAc , Erhitzen; t) Ac_2O , Pyridin; u) NaOH , Luftsauerstoff; v) Raney-Nickel, wässr. NaOH ; w) Ac_2O , Pyridin; dann wässr. NaOH .

Der entsprechende Diester *rac*-182 diente dann als Vorstufe für die Cyclisierung von Ring C durch Dieckmann-Kondensation. Nach anschließender Decarboxylierung wurde das tetracyclische Keton *rac*-183 erhalten. Für die Funktionalisierung von Position C-10 wurde die Woodward-Methode zur Einführung eines 1,3-Dithianrings verwendet. Zu diesem Zweck wurde die α -Carbonyl-Position zunächst aktiviert durch Formylierung zu *rac*-184, bevor die Umsetzung mit dem Bis-thiotosylat 185 das Dithian *rac*-186 lieferte. Die Hydrolyse des Dithianrings ergab das α -Diketon *rac*-187, welches in das Dienoldiacetat *rac*-188 überführt wurde. Bemerkenswerterweise trat unter basischen Bedingungen eine spontane Luftoxidation ein, sodass das gewünschte Tropolon 189 auf denkbar einfache Weise gebildet wurde. Zur Freisetzung der Aminogruppe wurde mit Raney-Nickel

entschwefelt, und die nachfolgende Acetylierung führte schließlich zu (±)-Colchicin (*rac*-22).

Obwohl diese Synthese 40 Jahre alt ist, zeigt sie, wie Selektivitätsprobleme mit konzeptioneller Kreativität meisterhaft bewältigt werden können. Leider werden in der Publikation keine Ausbeuten angegeben, sodass die Gesamteffizienz und etwaige präparative Schwierigkeiten rückblickend nicht beurteilt werden können.

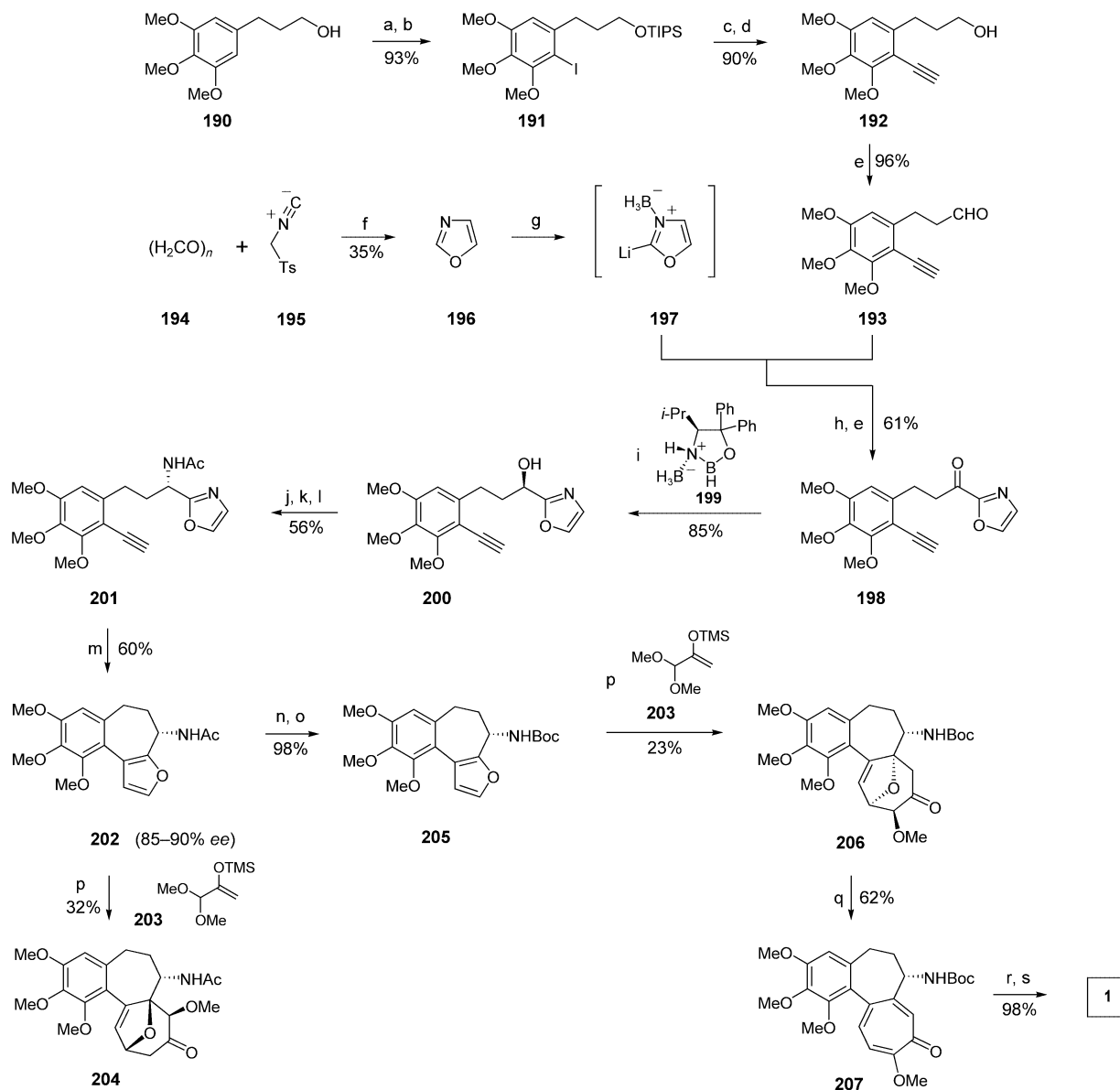
4.10. Die Cha-Synthese von (–)-Colchicin durch [4+3]-Oxyallyl-Cycloaddition

In einer viel jüngeren Arbeit von Cha et al. wurde ebenfalls intensiver Gebrauch von der Heterocyclenchemie

gemacht. Als Schlüsselverbindung nutzten diese Autoren das anellierte Furan **202** gemäß einer Strategie A→ABC'→ABC (Schema 22).^[39]

Die Synthese beginnt mit dem Alkohol **190**, der zunächst geschützt, dann iodiert und mit Trimethylsilylacetylen in einer Sonogashira-Kupplung umgesetzt wurde. Die Desilylierung zu **192** und die anschließende Swern-Oxidation lieferten den Aldehyd **193** in hoher Gesamtausbeute. Als zweiter Baustein fungierte Oxazol (**196**), das durch Kondensation von Formaldehyd mit Toluolsulfonylmethylisocyanid (**195**, TosMIC)

hergestellt wurde. Um sicherzustellen, dass die nachfolgende Lithiierung regioselektiv erfolgt, und um eine Ringöffnung des Heterocyclus zu vermeiden, wurde das Boranaddukt von **196** verwendet. Das Produkt der Reaktion des lithiierten Intermediats **197** mit dem Aldehyd **193** wurde unter Swern-Bedingungen oxidiert und das resultierende Keton **198** wurde nach Itsuno mit dem (*S*)-Diphenylvalinol-Derivat **199** enantioselectiv zu **200** reduziert. Die Umwandlung von **200** in **201** erfolgte durch Mitsunobu-Reaktion mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) als Azidquelle, Staudinger-Reduktion zum



Schema 22. Synthese von (-)-Colchicin (**1**) nach Cha et al. Reagentien und Bedingungen: a) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0°C, →RT, 5 h; b) I₂, Ag(CF₃CO₂), NaHCO₃, CHCl₃, 3 h; c) HC≡TMS, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], CuI, Et₃NH, DMSO, 90°C, 20 h; d) TBAF, THF, 0°C, →RT, 7 h; e) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 1 h 15 min; dann NEt₃, -78→0°C; f) (CH₂O)_n, **195**, K₂CO₃, DMSO, RT, 5 h; dann KOH, Ethylenglycol, RT, 5 h; g) BH₃·THF, THF, RT, 1 h; dann *t*BuLi, -78°C, 40 min; h) THF, -78°C, 3 h; i) BH₃·THF, (*S*)-(-)-Diphenylvalinol, THF, -78°C, 20 min, →RT; dann **198**, THF, 6 h; j) (PhO)₂P(O)N₃, PPh₃, DIAD, THF, RT, 12 h; k) PPh₃, H₂O, THF, RT, 50 h; l) Ac₂O, NEt₃, DMAP, Et₂O, RT, 7 h; m) *o*-Dichlorbenzol, Rückfluss, 66 h; n) Boc₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, 35°C, 10 h; o) LiOH, THF, 12 h; p) **203**, TMSOTf, EtNO₂, -78°C, 1 h, →-60°C, 12 h; q) TMSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C, 2 h; r) 1 N HCl, Et₂O, RT, 1 h; s) Ac₂O, NEt₃, DMAP, Et₂O, 25°C, 10 h. (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl; DIAD = Diisopropylazodicarboxylat; DMAP = *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; TIPS = Triisopropylsilyl; TMS = Trimethylsilyl)

Amin und *N*-Acetylierung. Erhitzen von **201** ergab das Furan **202** in einer Diels-Alder/Retro-Diels-Alder-Reaktionskaskade unter Abspaltung von HCN. Während die nun folgende Schlüsselreaktion, eine Cycloaddition von **202** mit dem aus **203** erzeugten Oxyallyl, das unerwünschte Regioisomer **204** lieferte, reagierte die Boc-geschützte Verbindung **205** in einer analogen [4+3]-Cycloaddition mit umgekehrter Regioselektivität. Das gewünschte Produkt **206** wurde allerdings in einer mageren Ausbeute von 23 % erhalten.

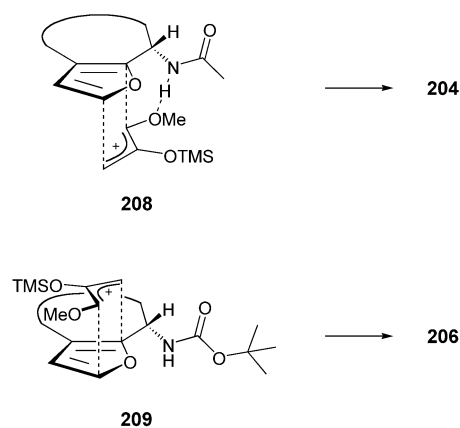
Als Erklärung für die beobachtete Selektivität vermuten die Autoren im Fall von **202** die Beteiligung einer Wasserstoffbrücke (Struktur **208** in Schema 23). Bei der Reaktion mit dem *N*-Boc-geschützten Substrat scheint eine solche Wasserstoffbrücke keine Rolle zu spielen, sodass sterische Wechselwirkungen die Selektivität bestimmen (Struktur **209**).

Die Verwendung von solchen Oxa-verbrückten [4+3]-Cycloaddukten geht zurück auf eine breit anwendbare Tropon-Synthese von Föhlich et al.^[51] Die Sauerstoffbrücke von **206** wurde durch Reaktion mit TMSOTf/NEt₃ geöffnet, wobei die korrekte Platzierung des Methylethers im Tropon **207** erreicht wurde. Nach Entschützung der Aminofunktion und *N*-Acetylierung wurde (–)-Colchicin (**1**) mit ca. 90 % *ee* erhalten.

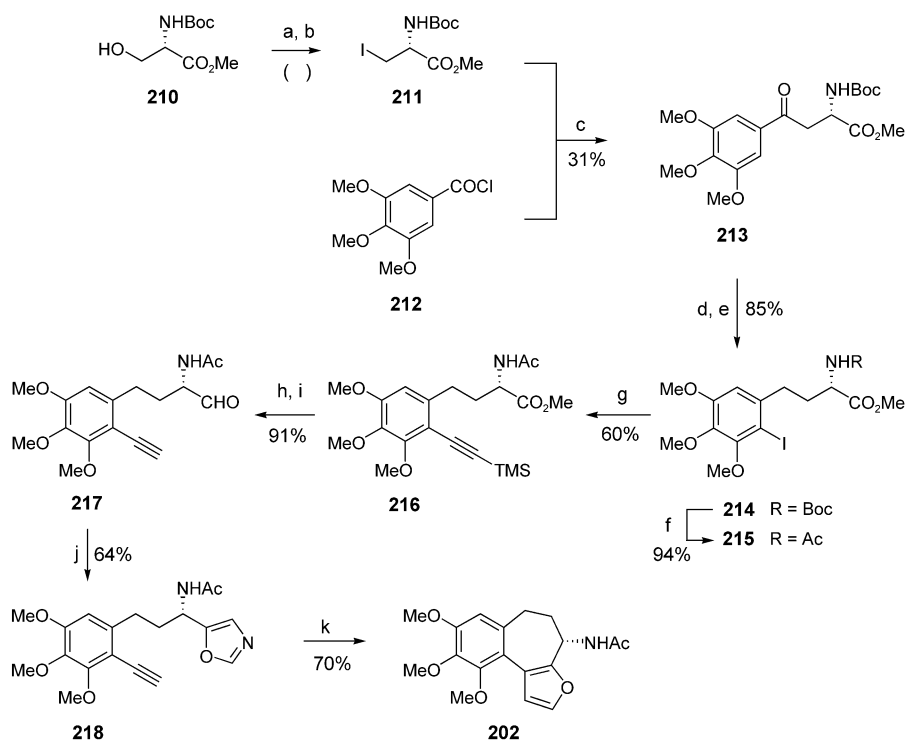
Somit gelang die Synthese von nichtracemischem Colchicin in einer vergleichsweise kurzen Sequenz. Die Stärke dieser Synthese liegt in der hohen Effizienz, mit der die Schlüsselverbindung **202** bereitgestellt wird. Allerdings vermindert die schlechte Ausbeute der entscheidenden Cycloaddition die Gesamteffizienz (**205**→**206**, 23 %, bzw. 45 % bezogen auf 50 % zurückgewonnenes Edukt).

Cha und Mitarbeiter entwickelten eine weitere Methode für die Herstellung der fortgeschrittenen Furan-Zwischenstufe **202** ausgehend von Reagentien aus dem Chiral Pool (Schema 24).^[39b]

Das geschützte L-Serin-Derivat **210** wurde zu **211** iodiert, und die daraus generierte Organozinkverbindung wurde in einer Pd-katalysierten Kupplungsreaktion mit dem Säurechlorid **212** umgesetzt. Dabei entsteht das Arylketon **213**, das durch benzyliche Hydrogenolyse und Iodierung am aromatischen Ring in **214** überführt wurde. Sonogashira-Kupplung des Acetamids **215**, Desilylierung und Reduktion mit Diisobutylaluminumhydrid (DIBAH) ergaben den Aldehyd **217**. Dieser lieferte mit TosMIC das Oxazol **218**, das isomer zu **201** ist. Das Erhitzen von **218** unter Rückfluss in *ortho*-Dichlorbenzol lieferte ebenfalls das Furan **202**.



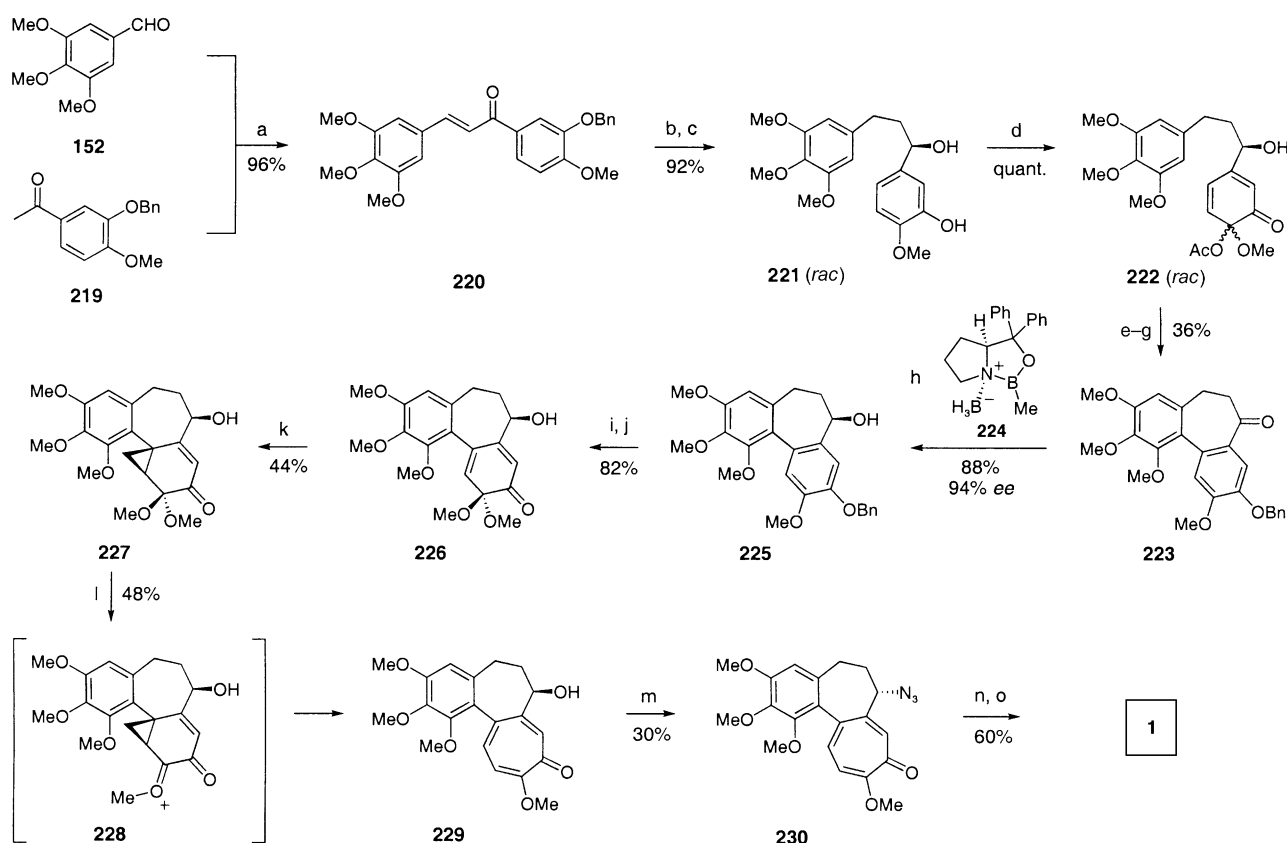
Schema 23. Einfluss der Amidofunktion auf die Regio- und Diastereoselektivität der Cycloadditionen zu **204** und **206**.



Schema 24. Ein alternativer Zugang zum Colchicin-Intermediat **202** nach Cha et al. Reagentien und Bedingungen: a) MsCl, keine Details angegeben; b) NaI, keine Details angegeben; c) **211**, Zn/Cu, Benzol, Ultraschall, RT, 3 h; dann [Pd(PPh₃)₂Cl₂], **212**, Ultraschall, 2 h; d) H₂ (60 psi), Pd/C, EtOH, H₂O, 22 h; e) I₂, Ag(CF₃CO₂), NaHCO₃, CHCl₃, 0 °C, 2 h; f) CF₃CO₂H, Et₂O, RT, 3 h; dann Ac₂O, NEt₃, DMAP, Et₂O, 10 h; g) HC≡CTMS, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], CuI, Et₃NH, DMSO, 90 °C, 15 h; h) K₂CO₃, MeOH, RT, 11 h; i) DIBAH, CH₂Cl₂, –78 °C, 1 h; j) TosMIC, K₂CO₃, MeOH, Rückfluss, 1 h; dann KOH, Rückfluss, 3 h; k) *o*-Dichlorbenzol, Rückfluss, 40 h. (DIBAH = Diisobutylaluminumhydrid; Ms = Methansulfonyl)

4.11. Die Banwell-Synthese von (–)-Colchicin durch biomimetische Ringerweiterung

Banwell berichtete 1996 über eine effiziente enantioselektive Colchicin-Synthese, die strategische Gemeinsamkeiten mit den Synthesen von Tobinaga und Evans aufweist und einer Ringerweiterung gemäß AC'→ABC'→ABC folgt (Schema 25).^[38] Diese Synthese krönt die umfassenden



Scheme 25. Banwell-Synthese von (–)-Colchicin (**1**). Reagentien und Bedingungen: a) NaOH, MeOH, RT, 48 h; b) H₂, Pd/C, EtOAc, 15 °C, 10 h; c) NaBH₄, THF/MeOH, 15 °C, 1.5 h; d) Pb(OAc)₂, 3 Å Molsieb, CH₂Cl₂, 15 °C, 1 h; e) CF₃CO₂H, 3 Å Molsieb, THF/Benzol, 0 °C, 1 h; f) BnBr, K₂CO₃, MeCN, 82 °C, 4 h; g) NMO, TPAP, 4 Å Molsieb, CH₂Cl₂, 15 °C, 43 h; h) **224**, THF, 15 °C, 6 h; i) H₂, Pd/C, EtOAc, 15 °C, 9 h; j) Tl(NO₃)₃, MeOH, –20 °C, 30 min; k) Me₃S(O)I, NaH, DMSO, 15 °C, 7 h; l) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 15 °C, 3 h; m) Zn(N₃)₂·py₂, DIAD, PPh₃, THF, 15 °C, 38 h; n) PPh₃, H₂O, THF, 15 °C, 63 h; o) Ac₂O, Pyridin, 15 °C, 15 min. (Bn = Benzyl; NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid; TPAP = Tetra-*n*-propylammonium-perruthenat)

Untersuchungen von Banwell et al.^[38,41,52] Sie orientiert sich ebenfalls an der Biosynthese des Naturstoffs, die gemäß unserem heutigen Kenntnisstand über die Ringerweiterung einer Norcaran-Vorstufe zum Ring C verläuft.

Ausgehend vom einfach herstellbaren Chalkon **220** führte die schrittweise Reduktion der C-C-Doppelbindung und der Ketogruppe unter Spaltung des Benzylethers zum racemischen Diarylpropanol *rac*-**221**. Durch Wessely-Oxidation wurde das Cyclohexadienon *rac*-**222** erhalten, das durch kationische Cyclisierung, Benzylierung der entstandenen Phenolfunktion und Oxidation des Alkohols in das Arylketon **223** überführt wurde. Die Ketogruppe wurde nun mit stöchiometrischen Mengen an CBS-Reagens **224** enantioselectiv reduziert (**223**→**225**, 94 % *ee*). Die Freisetzung des benzylgeschützten Phenols wurde gefolgt von einer zweiten Oxidation der aromatischen C-Ring-Vorstufe, in diesem Fall mit Tl(NO₃)₃ nach Taylor und McKillop. Die Methylierung von **226** mit Dimethylsulfoxoniummethylid zum Schlüsselintermediat **227** ergab nur eine bescheidende Ausbeute. Die entscheidende Ringerweiterung zur Bildung des 6-7-7-Ringsystems (**227**→**229**) wurde schließlich durch Behandlung von **227** mit CF₃CO₂H eingeleitet. Auf diese Weise wurde Ring C

auf der Oxidationsstufe des Tropolons gebildet, in dem die Sauerstoff-Funktionalitäten wie im Naturstoff selbst angeordnet sind. Unerwarteterweise gestaltete sich die S_N2-artige Umwandlung der Hydroxygruppe von **229** relativ schwierig. Zunächst wurde eine Azidogruppe mithilfe einer Mitsunobu-Reaktion eingeführt, wobei das Produkt **230** mit nur geringer Ausbeute erhalten wurde. Zudem trat bei der nachfolgenden Staudinger-Reduktion eine partielle Racemisierung ein, sodass Colchicin (**1**) nach Acetylierung mit nur 81 % *ee* erhalten wurde.

Insgesamt sind die Probleme der Synthese von Banwell in einer kurzen Sequenz „einfacher“ Transformationen gelöst worden, und die eher niedrigen Ausbeuten einiger Stufen stören kaum das schöne Gesamtbild.

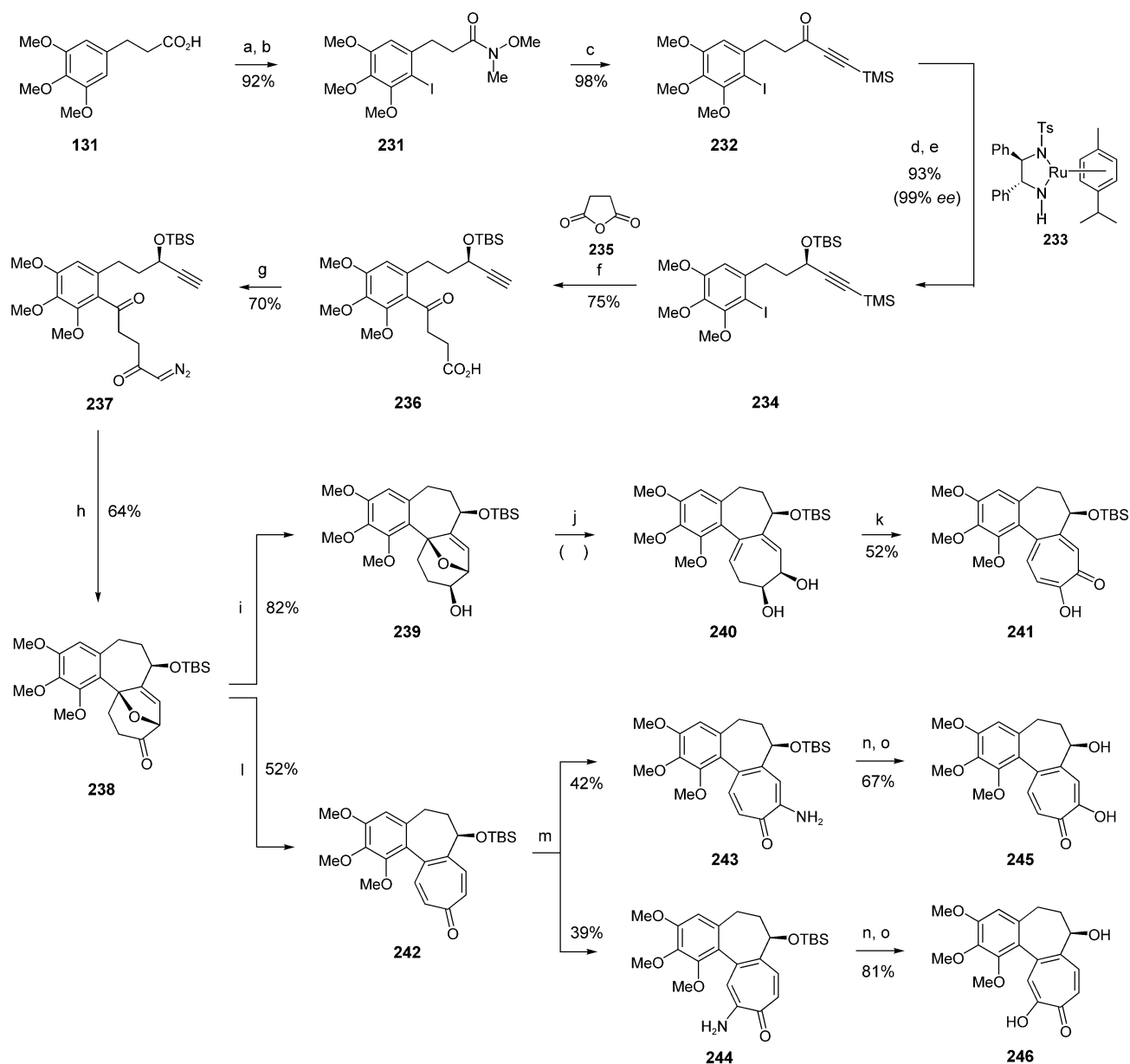
4.12. Unsere Synthese einer fortgeschrittenen Colchicin-Vorstufe über eine Rh-katalysierte Cyclisierungskaskade

Ein konzeptionell sehr direkter Zugang zu Colchicin (**1**) beruht auf einer retrosynthetischen Überlegung, nach der das Oxa-verbrückte Schlüsselintermediat **238** auf die offenkettige

Cyclisierungsvorstufe **237** zurückgeführt wird (A → ABC).^[40,53] Diese Strategie wurde in Anlehnung an eine Benzotropolonsynthese von Friedrichsen und Plüg entworfen.^[54] Im entscheidenden Schritt, einer Rh-katalysierten Cyclisierungskaskade (**237** → **238**), wird nicht nur das 6-7-7-Ringsystem aufgebaut, sondern es werden auch die beiden Sauerstoffsubstituenten an den Positionen C-9 und C-10 im neu gebildeten Ring C regioselektiv platziert (Schema 26).

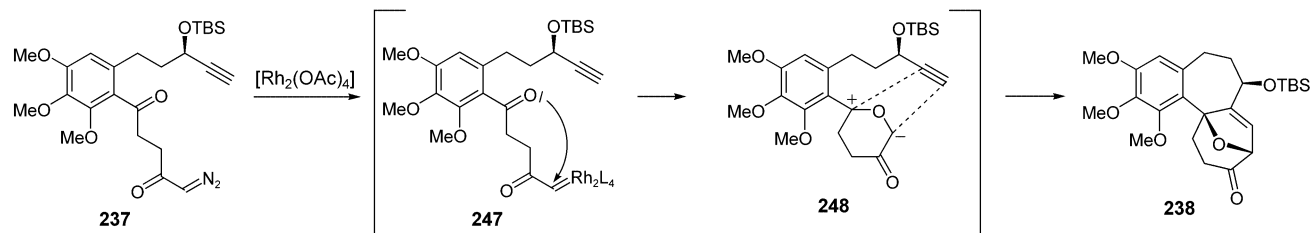
Beginnend mit der Hydrozimsäure **131** wurde das bifunktionelle Weinreb-Amid **231** synthetisiert, das durch Umsetzung mit Lithium-trimethylsilylacetylid das Alkinon

232 ergab. Diese Verbindung erwies sich als ein hervorragendes Substrat für die enantioselective Transferhydrierung nach Noyori. Mit dem Ru-Katalysator **233** wurde der entsprechende Propargylalkohol praktisch enantiomerenrein erhalten. Eine Silylierung lieferte das geschützte Derivat **234** in 93% Ausbeute über zwei Stufen. Zur Acylierung von **234** zur Ketocarbonsäure **236** wurde zunächst ein Iod-Magnesium-Austausch nach der Methode von Knochel durchgeführt, und die resultierende Grignard-Verbindung wurde mit Bernsteinsäureanhydrid (**235**) umgesetzt. Erwähnt sei, dass auf diese Weise die Deprotonierung in propargylicher Posi-



Scheme 26. Synthese der fortgeschrittenen Colchicin-Vorstufen **241** und **245** nach Graening und Schmalz. Reagentien und Bedingungen:

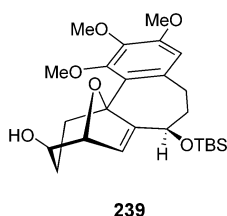
a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h; dann $\text{NHMeOMe}\cdot\text{HCl}$, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h; b) $\text{Ag}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$, I_2 , CHCl_3 , RT, 4 h; c) $\text{LiC}\equiv\text{TMS}$, THF, -78°C , $\rightarrow -10^\circ\text{C}$, 45 min; d) **233** (1 Mol-%), *i*PrOH, 16 h; e) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 18 h; f) *i*PrMgCl, THF, -25°C , 4.5 h; dann **235**, THF, -40°C , 30 min; dann K_2CO_3 , MeOH, RT, 3 h; g) *i*BuOCOCl, NEt_3 , THF/ Et_2O , $-20 \rightarrow -15^\circ\text{C}$; dann CH_2N_2 , Et_2O , -5°C , 16 h; h) $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$, Toluol, Rückfluss, 4 h; i) L-Selectride, THF, -78°C , 3 h; j) TMSOTf, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-50 \rightarrow -10^\circ\text{C}$, 45 min; dann K_2CO_3 , MeOH, 0°C , 45 min; k) DMSO, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -60°C , 1.5 h; dann NEt_3 , -60°C , 1.5 h; l) Et_2AlCl , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 2.5 h; m) $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4.5 h; n) TBAF, THF, 0°C , 45 min; o) 2 N KOH, EtOH, 110°C , 16 h. (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl)



Scheme 27. Die Rh-katalysierte Cyclisierungskaskade zum Schlüsselintermediat **238**.

tion verhindert werden konnte, die bei der Erzeugung einer entsprechenden Organolithiumverbindung mit der stärkeren Base $n\text{BuLi}$ beobachtet worden war. Erhitzen des aus **236** hergestellten α -Diazoketons in siedendem Toluol in Gegenwart des Katalysators $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ lieferte die tetracyclische Schlüsselverbindung **238** mit vollständiger Diastereoselektivität. Der Mechanismus und die Anwendungsmöglichkeiten ähnlicher Transformationen, die von Iyata entdeckt worden waren,^[55a] sind von Padwa et al. eingehend untersucht worden.^[55b] Wie in Schema 27 gezeigt, wird die Cyclisierungskaskade durch Generierung eines elektrophilen Rh-Carbens (**247**) in Gang gesetzt. Das Carbenkohlenstoffatom wird von der benachbarten Lewis-basischen Carbonylgruppe intramolekular angegriffen, wobei ein reaktives Carbonylylid **248** entsteht, das in einem weiteren intramolekularen Reaktionsschritt – einer 1,3-dipolaren Cycloaddition – von der Alkynylfunktion abgefangen wird.

Das in 64 % Ausbeute erhaltene Cycloadditionsprodukt **238** hat ein starres Ringsystem, in dem die benzyliche C-O-Bindung mit dem benachbarten p-Orbital im aromatischen



239

Ring in einer Ebene liegt. Unter Ausnutzung stereoelektronischer Effekte sollte daher eine selektive Öffnung der Oxa-Brücke möglich sein.

Der Alkohol **239**, der durch Reduktion von **238** mit L-Selectride erhältlich ist, lässt sich dann auch leicht in das Diendiol **240** überführen, und zwar durch Behandlung mit TMSOTf/ NEt_3 und sofortige Hydro-

lyse des primär gebildeten Bis-silylethers (um einer Doppelbindungsisomerisierung durch [1,5]-H-Verschiebung vorzubeugen). Die Oxidation von **240** mit DMSO/ $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ liefert unmittelbar das stabile Tropolon **241**. Eine Alternative zur Umwandlung der Schlüsselverbindung **238** in ein Tropolon beginnt mit der Lewis-Säure-vermittelten Dehydratisierung zum Tropon **242**. Mit Rückgriff auf die von Boger genutzten Bedingungen führte die Reaktion von **242** mit Hydrazin zu den beiden regioisomeren Aminotroponen **243** und **244**. Diese lassen sich leicht trennen und separat durch Desilylierung und alkalische Hydrolyse in die regioisomeren Tropolone **245** und **246** überführen. Da sich **241** und **245** leicht in die Zwischenstufe **229** aus der Synthese von Banwell umwandeln lassen, gelang somit eine formale Totalsynthese von Colchicin. Zudem eröffnet die alternative Route über das Tropolon **246** einen leichten Zugang zu Pseudocolchicin-Derivaten.

Mit einer Gesamtausbeute von 12% für die Überführung der einfachen Ausgangsverbindung **131** in die fortgeschrittene Colchicin-Vorstufe **241** bietet unsere Synthese einen hoch effizienten Zugang zu colchicinoiden Strukturen (Schema 26). Die Strategie sollte ausreichend flexibel sein, um auch die Synthese strukturell modifizierter Colchicin-Analoga zu ermöglichen. Dies allerdings muss in der Zukunft noch unter Beweis gestellt werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

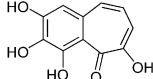
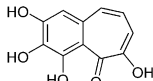

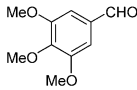
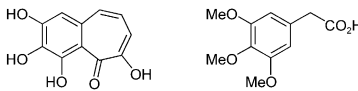
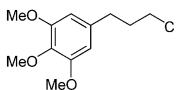
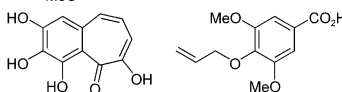
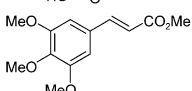
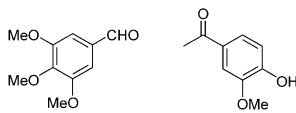
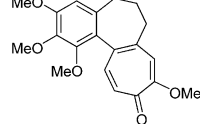
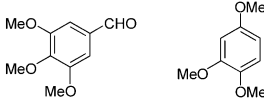
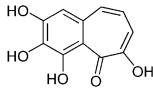
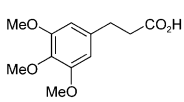
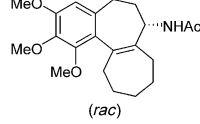
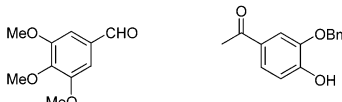
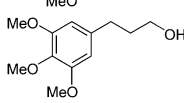
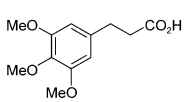
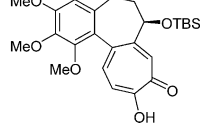
Wie kaum ein anderes Zielmolekül hat Colchicin die Synthesechemiker über einen Zeitraum von 50 Jahren immer wieder vor neue Herausforderungen gestellt. Die Synthesebemühungen vieler Arbeitsgruppen haben zu faszinierenden und facettenreichen Lösungen geführt (Tabelle 1). Diese Arbeiten schufen nicht nur den Rahmen für die Entwicklung neuer Tropolon-Synthesen, sondern sie dienten auch als Prüfstand für die allgemeine Methodik zur Synthese sieben-gliedriger Ringe. Während die frühen Synthesen als Kulturleistungen höchsten Ranges zu werten sind, ist ihre Gesamteffizienz nach heutigen Maßstäben natürlich unzureichend. Wie die vergleichende Betrachtung der vielen Strategien zeigt, haben sich Lösungen für das Problem Colchicin-Synthese nur langsam entwickelt, und Colchicin muss noch immer als „schwierige“ Zielverbindung angesehen werden. Trotz des schlagkräftigen Arsenal der modernen Synthesetechnologie sind auch heute noch ein hohes Maß an Kreativität und die Fähigkeit, subtile Struktur- und Reaktivitäts-Aspekte zu integrieren, unerlässlich, um eine so widerspenstige Zielverbindung zu zähmen.

Wie andere Tubulin-bindende Moleküle, z. B. Taxol und Epothilone, verfügt Colchicin über ein großes pharmazeutisches Potenzial, und seine Anwendung hat in den letzten Jahren eine Art Renaissance erfahren. Um das Potenzial von Colchicin als Leitstruktur und die Details seiner biologischen Funktion weiter zu erforschen, bedarf es der Entwicklung flexibler und effizienter Synthesestrategien, die auch eine diversitätsorientierte Synthese von Strukturanaloga ermöglichen. Erst in jüngster Zeit konnten Synthesen entwickelt werden, die diesen Anforderungen zumindest annäherungsweise genügen. Man kann daher erwarten, dass Colchicin auch in Zukunft ein wichtiges Syntheseziel bleiben wird, das zu kreativer Synthesechemie Anlass gibt.

Eingegangen am 13. Juni 2003 [A615]

Online veröffentlicht am 19. April 2004

Tabelle 1: Zusammenfassung der Colchicin-Synthesen.^[a]

Autoren	Jahr	Startverbindungen	Zielverbindung	Stufenzahl	Ausbeute [%]
Eschenmoser und Mitarbeiter	1959		(±)-Colchicin (<i>rac</i> - 1)	22	0.00006
van Tamelen et al.	1959		Trimethylcolchicinsäure (<i>rac</i> - 25)	18	0.0005
Nakamura et al.	1962		(±)-Colchicein (<i>rac</i> - 21)	20	0.0007 ^[b]
Woodward	1963		(±)-Colchicein (<i>rac</i> - 21)	23	— ^[c]
Scott et al.	1965		Desacetamidocolchicein (24)	11	0.1
Toromanoff und Mitarbeiter	1965		Desacetamidocolchicein (24)	15 ^[d]	0.3 ^[d]
Kaneko et al.	1968		Desacetamidocolchicein (24)	11	0.5 ^[e]
Kato et al.	1974		Desacetamidocolchicein (24)	9	~1
Tobinaga et al.	1974			7	24
Evans et al.	1984		Trimethylcolchicinsäure (<i>rac</i> - 25)	12	5
Boger und Brotherton	1985		Desacetamidocolchicein (24)	10 ^[f]	3.5 ^[f]
Wenkert et al.	1989		 (<i>rac</i>)	10	6.3
Barwell	1996		(-)-Colchicin (1) ~81% <i>ee</i>	15	0.9
Cha und Mitarbeiter	1998		(-)-Colchicin (1) ~90% <i>ee</i>	18	1.9
Graening und Schmalz	2004		 OTBS	11	12

[a] Die Gesamtausbeuten und Gesamtstufenzahlen sollen lediglich zum Vergleich dienen, da sie in vielen Fällen eine Sache der Interpretation sind.
 [b] Für die racemische Reihe. [c] Keine Ausbeuten angegeben. [d] Für den kürzeren und effizienteren Zugang über **94**. [e] Basierend auf den Ausbeuten für **26** → **35** gemäß Scott et al. [f] Basierend auf den Ausbeuten zur Herstellung des Pyrons **54** nach Eschenmoser und Mitarbeitern.

- [1] Übersichtsartikel zur Chemie des Colchicins: a) J. W. Cook, J. D. Loudon in *The Alkaloids*, Vol. 2 (Hrsg.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes), Academic Press, New York, **1952**, S. 261; b) W. C. Wildman in *The Alkaloids*, Vol. 6 (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1960**, S. 247; c) A. Brossi in *The Alkaloids*, Vol. 23 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 1; d) W. C. Wildman in *The Chemistry of the Alkaloids* (Hrsg.: S. W. Pelletier), Van Nostrand-Reinhold, New York, **1970**, Kap. 8; e) O. Boyé, A. Brossi in *The Alkaloids*, Vol. 41 (Hrsg.: A. Brossi, G. A. Cordell), Academic Press, San Diego, **1992**, S. 125. f) Das Bild der Herbstzeitlosen stammt aus B. Besler, *Hortus Eystettensis*, Eichstätt, **1613**.
- [2] a) C. Bryan, *The Papyrus Ebers*, Appleton, New York, **1931**; b) P. Dioscorides, *De Materia Medica*, **78 n.Chr.**
- [3] P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *14*, 69.
- [4] a) S. Zeisel, *Monatsh. Chem.* **1883**, *4*, 162; b) S. Zeisel, *Monatsh. Chem.* **1886**, *7*, 557; c) S. Zeisel, K. R. von Stockert, *Monatsh. Chem.* **1913**, *34*, 1339.
- [5] A. Windaus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *439*, 59.
- [6] a) M. J. S. Dewar, *Nature* **1945**, *155*, 141; b) M. J. S. Dewar, *Nature* **1945**, *155*, 50.
- [7] M. V. King, J. L. De Vries, R. Pepinsky, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1952**, *5*, 437.
- [8] H. Corrodi, E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 2030.
- [9] a) E. Leete, P. E. Nemeth, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2192; b) E. Leete, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 333; c) E. McDonald, R. Ramage, R. N. Woodhouse, E. W. Underhill, L. R. Wetter, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2979; c) A. C. Barker, D. R. Julian, R. Ramage, R. N. Woodhouse, G. Hardy, E. McDonald, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2989; d) R. N. Woodhouse, E. McDonald, R. Ramage, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2995; e) P. W. Sheldrake, K. E. Suckling, R. N. Woodhouse, A. J. Murtagh, R. B. Herbert, A. C. Barker, J. Staunton, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3003 und frühere Arbeiten in diesem Journal.
- [10] C. Le Hello in *The Alkaloids*, Vol. 53 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, San Diego, **2000**, Kap. 5.
- [11] Strukturbestimmung des α -Tubulin-Dimers durch Elektronen-kristallographie: E. Nogales, S. G. Wolf, K. H. Downing, *Nature* **1998**, *391*, 199.
- [12] Übersicht über die Struktur und Dynamik der Mikrotubuli: a) P. Dustin, *Microtubules*, 2. Aufl., Springer, Berlin, **1984**; b) R. H. Wade, A. A. Hyman, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1997**, *9*, 12; c) S. Guha, B. Bhattacharyya, *Curr. Sci.* **1997**, *73*, 351.
- [13] Tubulin als Target für Tumorthapeutika und andere Verbindungen, die mit der mitotischen Spindel wechselwirken: A. Jordan, J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, A. T. McGown, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259.
- [14] S.-X. Zhang, J. Feng, S.-C. Kuo, A. Brossi, E. Hamel, A. Tropsha, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 167, zit. Lit. Im Zuge dieser Arbeiten sind vor allem Verbindungen gezielt entworfen worden, die mit Colchicin kaum strukturelle Gemeinsamkeiten aufweisen.
- [15] a) L. Velluz, G. Müller, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 755; b) L. Velluz, G. Müller, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1072.
- [16] a) A. C. Banerjee, B. Bhattacharyya, *FEBS Lett.* **1979**, *99*, 333; b) A. S. Sherpinskaya, V. I. Gelfand, B. P. Kopnin, *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, *673*, 86.
- [17] Siehe z.B.: L. M. Leoni, E. Hamel, D. Genini, H. Shih, C. J. Carrera, H. B. Cottam, D. A. Carson, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 217.
- [18] R. Bai, D. G. Covell, X.-F. Pei, J. B. Ewelli, N. Y. Nguyeni, A. Brossi, E. Hamel, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 40443, zit. Lit.
- [19] J. M. Andreu, S. N. Timasheff, *Biochemistry* **1982**, *21*, 6465.
- [20] a) H. W. Detrich III, R. C. Williams, Jr., T. L. Macdonald, L. Wilson, D. Puett, *Biochemistry* **1981**, *20*, 5999; b) B. Bhattacharyya, J. Wolff, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 11836; c) R. P. Rava, S. B. Hastie, J. C. Myslik, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2202; d) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7409.
- [21] Bis zur Korrektur im Jahre 1999 wurde in der Literatur der falsche Deskriptor aS angegeben: a) U. Berg, H. Bladh, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 323; b) K.-H. Lee, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1223.
- [22] U. Berg, J. Deinum, P. Lincoln, J. Kvassman, *Bioorg. Chem.* **1991**, *19*, 53.
- [23] a) D. J. Chaplin, G. R. Pettit, S. A. Hill, *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 189; b) M. C. Bibby, *Drugs Future* **2002**, *27*, 475.
- [24] Frühe Arbeiten zur Colchicin-Synthese: a) H. Rapoport, A. R. Williams, M. E. Cisney, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1414; b) J. W. Cook, J. Jack, J. D. Loudon, G. L. Buchanan, J. MacMillan, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1397; c) V. Boekelheide, F. C. Pennington, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1558; d) H. J. E. Loewenthal, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3962; e) H. J. E. Loewenthal, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1367; f) C. D. Gutsche, F. A. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1771; g) H. J. E. Loewenthal, P. Rana, *Proc. Chem. Soc. London* **1958**, 114.
- [25] a) J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 637; b) J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 540.
- [26] a) E. E. van Tamelen, T. A. Spencer, Jr., D. S. Allen, Jr., R. L. Ovis, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6341; b) E. E. van Tamelen, T. A. Spencer, Jr., D. S. Allen, Jr., R. L. Ovis, *Tetrahedron* **1961**, *8*.
- [27] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, **2003**.
- [28] a) T. Nakamura, Y. Murase, R. Hayashi, Y. Endo, *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 281; b) G. Sunugawa, T. Nakamura, J. Nakazawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 291; c) T. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 299.
- [29] R. B. Woodward, *The Harvey Lecture Series* **1963**, *59*, 31.
- [30] a) A. I. Scott, F. McCapra, R. L. Buchanan, A. C. Day, D. W. Young, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3605.
- [31] J. Martel, E. Toromanoff, C. Huynh, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1752.
- [32] S.-i. Kaneko, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 995.
- [33] M. Kato, F. Kido, M.-D. Wu, A. Yoshikoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1516.
- [34] E. Kotani, F. Miyazaki, S. Tobinaga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 300.
- [35] a) D. A. Evans, D. J. Hart, P. M. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4593; b) D. A. Evans, S. P. Tanis, D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5813.
- [36] a) D. L. Boger, C. E. Brotherton, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3425; b) D. L. Boger, C. E. Brotherton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6713.
- [37] E. Wenkert, H.-S. Kim in *Studies in Natural Products Chemistry (Part B)*, Vol. 3 (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 287.
- [38] M. G. Banwell, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 539.
- [39] a) J. C. Lee, S.-j. Jin, J. Cha, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2804; b) J. C. Lee, S.-j. Jin, J. Cha, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10175.
- [40] a) T. Graening, W. Friedrichsen, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1524; b) T. Graening, H.-G. Schmalz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [41] Synthese von Secocolchicin: M. G. Banwell, J. N. Lambert, G. L. Gravatt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2817.
- [42] Übersichtsartikel zur Chemie der Tropolone: a) P. L. Pauson, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 9; b) T. Nozoe in *Non-Benzenoid Aromatic Compounds* (Hrsg.: D. Ginsburg), Interscience, New York, **1959**, S. 339; c) D. Lloyd, *Carbocyclic Non-Benzenoid Aromatic*

- Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1966**; d) T. Nozoe, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 28, 239; e) F. Pietra, *Chem. Rev.* **1973**, 73, 293; f) F. Pietra, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 132; siehe auch: g) M. G. Banwell, *Aust. J. Chem.* **1991**, 44, 1.
- [43] M. Sorkin, *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 246.
- [44] Schematische Zusammenfassungen von Colchicin-Synthesen: a) N. Anand, J. S. Bindra, S. Ranganathan, *Art in Organic Synthesis*, Holden-Day, San Francisco, **1970**, S. 103; b) S. Ito in *Natural Products Chemistry, Vol. 2* (Hrsg.: K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe), Kodansha, Tokyo, Academic Press, New York, **1975**, S. 349; c) G. Quinkert, *Synform* **1990**, 8, 207; Eine hervorragende Diskussion einiger Synthesen findet sich in d) I. Fleming, *Selected Organic Syntheses*, Wiley, London, **1973**, S. 183.
- [45] A. I. Scott, *Nature* **1960**, 186, 556.
- [46] Übersicht: W. T. Brady, *Synthesis* **1971**, 3, 415.
- [47] T. Nozoe, T. Seto, T. Sato, *Proc. Jpn. Acad.* **1954**, 30, 473.
- [48] Die Racematspaltung verläuft über Trimethylcolchicinsäure (*rac*-**25**): H. Corrodi, E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 193.
- [49] T. Ikemi, T. Nozoe, H. Sugiyama, *Chem. Ind.* **1960**, 932.
- [50] R. Robinson, *The Structural Relations of Natural Products*, Clarendon, Oxford, **1954**, S. 46.
- [51] B. Föhlich, S. Sendelbach, H. Bauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1.
- [52] Synthese des Colchicin-Ringerüsts: a) M. G. Banwell, M. Berak, D. C. R. Hockless, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2217; Synthese von Desacetamidoisocolchicin: b) M. G. Banwell, J. N. Lambert, M. Corbett, R. J. Greenwood, J. L. Gulbis, M. F. Mackay, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1415; Synthese von (\pm)-Colchicin: c) M. G. Banwell, J. N. Lambert, M. Mackay, R. J. Greenwood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 974.
- [53] Über die Absicht, eine solche Strategie zu nutzen, wurde nach unserer Veröffentlichung^[40a] berichtet: M. C. McMills, D. L. Wright, R. M. Weekly, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2417.
- [54] C. Plüg, W. Friedrichsen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7509–7510.
- [55] a) K. Ueda, T. Ibata, M. Takebayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 2779; b) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223, zit. Lit.