

Di-[salicylaldehyd]-ferriäthylat wird analog dargestellt. In Büscheln vereinigte dunkel-purpurrote Prismen. Schmilzt unter Zersetzung bei 174°. Einigermaßen löslich in Pyridin, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, fast unlöslich in Alkohol und Petroläther.

0.0432 g Sbst.: 0.0882 g CO₂, 0.0160 g H₂O.

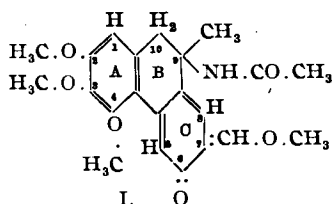
C₁₆H₁₅O₈Fe. Ber. C 55.98, H 4.41. Gef. C 55.68, H 4.15.

40. Konstantin Bursian: Über das Colchicin.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

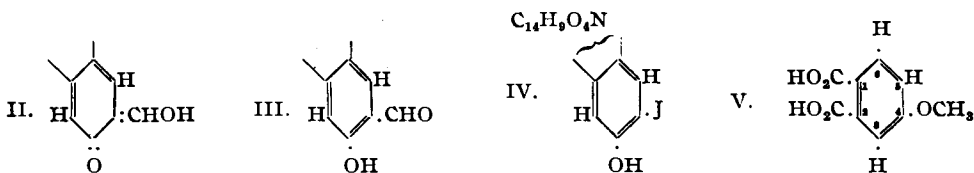
(Eingegangen am 16. Dezember 1937.)

Auf Grund seiner Untersuchungen stellte Windaus¹⁾ im Jahre 1924 für das Colchicin, das Alkaloid der Herbstzeitlose, folgende Formel (I) auf:



Demnach ist das Colchicin ein Derivat eines partiell hydrierten 9-Methylphenanthrens. Die Art und Stellung der Substituenten an den Ringen A und B stehen einwandfrei fest, unsicher ist hingegen noch die Konstitution des Ringes C.

Wird Colchicin mit angesäuertem Wasser gekocht, so wird Methylalkohol abgespalten, und es entsteht das Colchicein, das die Eigenschaften eines Enols hat; es müßte also am Ring C die Konstitution II haben. Von dieser Verbindung könnte man erwarten, daß sie sich in die isomere Oxyaldehydform (III) umlagert; daß dies in der Tat unter gewissen Bedingungen der Fall ist, zeigt einmal die Reaktion mit Brom in Eisessig²⁾, wobei unter gleichzeitiger Bromierung Oxydation zu einer echten Carbonsäure erfolgt. Eine zweite Reaktion, die auch von aromatischen *o*-Oxy-aldehyden gegeben wird, ist die mit Jod und Kalilauge³⁾; hierbei wird die Aldehydgruppe durch Jod ersetzt, und es entsteht das *N*-Acetyl-jod-colchicol, das sicher ein Phenol ist, und dem also Formel IV zukommen müßte.

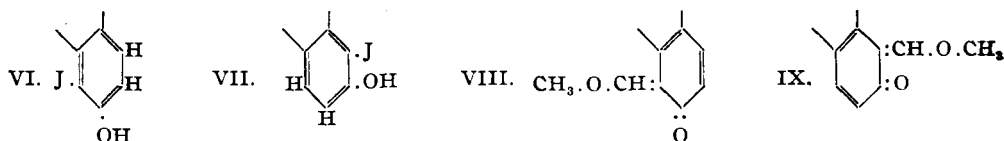


¹⁾ A. 439, 59 [1924].

²⁾ Windaus, Sitz.-Ber. Heidelberg. Akad. Wiss. 1919, 16. Abhandl., S. 4:

³⁾ Windaus, Sitz.-Ber. Heidelberg. Akad. Wiss. 1914, 18. Abhandl., S. 7.

Da der Methyläther des *N*-Acetyl-jod-colchinols bei der Oxydation mit Salpetersäure und Permanganat eine Jodmethoxy-*o*-phthalsäure liefert, so kann man, bei Kenntnis der Stellung der Substituenten an letzterer, gewisse Angaben über die Stellung der Substituenten am Ring C des *N*-Acetyl-jod-colchinols und damit auch letzten Endes des Colchicins machen. Nun liefert die Jodmethoxyphthalsäure bei der Reduktion mit Zinkstaub eine 4-Methoxyphthalsäure (V). Demnach müßte der Hydroxylgruppe im *N*-Acetyl-jod-colchinol bzw. der Carbonylgruppe im Colchicin und Colchicein Stellung 6 oder 7 im Ring C zukommen. Da das Jod im *N*-Acetyl-jod-colchinol sicher in *ortho*-Stellung zur Hydroxylgruppe steht, kommen für es in der Jodmethoxyphthalsäure nur noch die Stellungen 3 oder 5 in Frage. Die bisher als wahrscheinlich angenommene 5-Stellung des Jods hat sich aber als nicht zutreffend erwiesen, da die inzwischen von Grewe⁴⁾ synthetisch bereitete 5-Jod-4-methoxy-*o*-phthalsäure mit der Abbausäure nicht identisch ist. Demnach müßte die Abbausäure eine 3-Jod-4-methoxy-*o*-phthalsäure sein, und dem *N*-Acetyl-jod-colchinol käme am Ring C eine der Formulierungen VI und VII zu, und demnach müßte auch das Colchicin nicht Formel I sondern Formel VIII oder IX haben.



Was nun die Art der Substituenten am Ring C betrifft, so ist da zunächst zu sagen, daß die Ketogruppe als solche bisher weder am Colchicin noch am Colchicein nachgewiesen ist. Andererseits läßt sich im Colchicein aber auch mit den üblichen Aldehydreaktionen keine Aldehydgruppe nachweisen; das Colchicein geht beim Veräthern vielmehr wieder in das Colchicin über. Immerhin sprechen die eben angeführten Reaktionen für die Möglichkeit einer Umlagerung in die Oxyaldehydform (einen weiteren Beweis für diese Umlagerung bietet die Ultraviolettabsorption, s. weiter unten).

Zweck der vorliegenden Untersuchung war, einmal durch verschiedene Veränderungen am Molekül des Colchicins u. U. zu physiologisch wertvollen und interessanten Stoffen zu gelangen; daneben wurden noch Versuche durchgeführt, die zur Klärung der noch vorhandenen Unstimmigkeiten beitragen sollten.

Schon bei der Darstellung des Hydrocolchicins, das Bredenbeck⁵⁾ als Octohydro-colchicin formulierte, wurde festgestellt, daß die Hydrierung des Colchicins offenbar nicht einheitlich verläuft (statt Platinmohr wurde Platin-Katalysator nach Adams-Shriner benutzt). Bei sehr sorgfältiger Messung der aufgenommenen Wasserstoffmenge (Fig. 1) zeigte es sich, daß volle Sättigung bis vier Mol. nicht erreicht wurde; in allen Fällen kam die Wasserstoff-Aufnahme nach etwa $3\frac{1}{2}$ Mol. zum Stillstand. Trotzdem konnte bei der Aufarbeitung in etwa 75—80% Ausbeute ein Stoff isoliert werden, der in seinen Eigenschaften dem von Bredenbeck als Octohydro-colchicin bezeichneten entspricht. Die Analyse des sehr sorgfältig gereinigten Stoffes

4) bisher unveröffentlicht.

5) Dissertat. Göttingen 1928.

deutet auf die Formel $C_{22}H_{31}O_6N$ hin, was bedeuten würde, daß das Colchicin bei der Hydrierung nicht vier, sondern bloß drei Mol. Wasserstoff aufgenommen hat. Dieser Stoff gibt mit Benzoylchlorid in Pyridin nach mehrtägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur ein gut krystallisiertes Benzoat; beim Kochen des Hydrierungsproduktes mit Essigsäure-anhydrid konnte zwar kein Acetat gefaßt werden, aber bei 3-tägigem Aufbewahren mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin wurde ein gut krystallisierendes Acetylderivat erhalten.

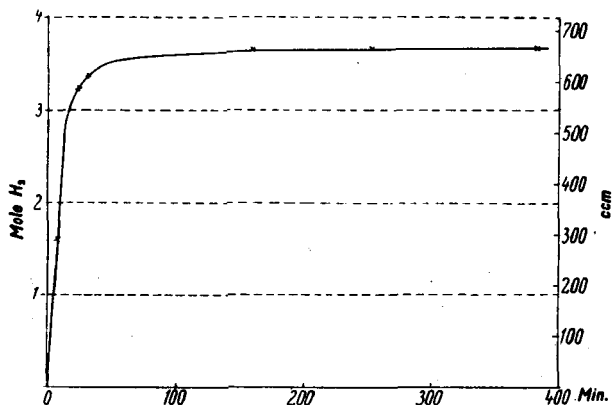
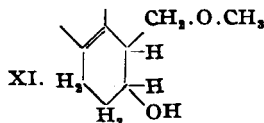
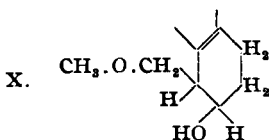


Fig. 1. Hydrierung von Colchicin in Eisessig.

Diese beiden Reaktionen beweisen also, daß die Ketogruppe des Colchicins zur sekundären Alkoholgruppe hydriert worden ist. Wenn aber bei der Hydrierung nur drei Mol. Wasserstoff aufgenommen worden sind, worauf der Verlauf der Hydrierung und die Analyse hindeuten, so muß sich in dem Stoff außer dem stabilen aromatischen Ring A noch eine Doppelbindung befinden, die nicht hydrierbar ist. Bei der Titration mit Bromlösung in Chloroform wurde ein Mol. Brom verbraucht, wobei sich gleichzeitig Bromwasserstoff entwickelte; das deutete auf Substitution von Brom hin, was die Analyse des gut krystallisierten Bromderivates auch bestätigte. Daß die Doppelbindung, die durch katalytisch erregten Wasserstoff nicht hydriert wird, auch kein Brom addiert, ist aber durchaus nicht überraschend. Auf einem anderen Wege ist es aber dann doch gelungen, diese Doppelbindung einwandfrei nachzuweisen. Bei der Titration mit Benzopersäure nimmt das hydrierte Colchicin nämlich ein Atom Sauerstoff auf und gibt ein krystallisiertes Oxyd, dem die Formel $C_{22}H_{31}O_7N$ zukommt. Somit kann als gesichert gelten, daß das bei der Hydrierung von Colchicin in Eisessig mit Platin gewonnene Produkt das Hexahydrocolchicin ist. Die Doppelbindung in diesem Stoff liegt vermutlich zwischen den Ringen B und C; dem Stoff dürfte wohl eine der beiden folgenden Formeln (X u. XI) zukommen.



Die Erklärung für die Tatsache, daß bei der Hydrierung trotzdem immer über drei Mol. Wasserstoff verbraucht wurden, konnte darin gefunden werden, daß sich in den Mutterlaugen des Hexahydro-colchicins ein Stoff vom Schmp. 182—183° befand, der offenbar stärker hydriert und zum Teil abgebaut war; er dürfte wohl die Zusammensetzung $C_{21}H_{29}O_4N$ haben; eine Abspaltung des Acetylrestes vom Stickstoff ist aber nicht erfolgt, da der Stoff neutral ist.

Das Hexahydro-colchicin liefert beim Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure ein Amin der Zusammensetzung $C_{20}H_{29}O_3N$, es ist also die am Stickstoff haftende Acetylgruppe abgespalten worden. Sowohl die Analyse des freienamins als auch die der dargestellten Salze (salzsaures Salz, jodwasserstoffsäures Salz und Pikrat) sprechen einwandfrei dafür, daß 29 und nicht 31 Wasserstoffatome im Amin enthalten sind, und daß also der Stoff außer dem aromatischen Ring A noch eine Doppelbindung enthält.

Das Amin liefert beim Behandeln mit Benzoylchlorid in Pyridin glatt ein Benzoat; der eine Benzoylrest haftet dabei sicher am Stickstoff, der andere an der sekundären Hydroxylgruppe. Auch ein Diacetylderivat läßt sich mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin gewinnen; dieses ist, wie nicht anders zu erwarten, identisch mit dem Acetylderivat des Hexahydro-colchicins. Läßt man das Amin mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin nur kurze Zeit (etwa 12 Stdn.) stehen, so läßt sich das Hexahydro-colchicin isolieren, was ein Zeichen dafür ist, daß die Acetylierung des sekundären Hydroxyls relativ langsam verläuft, jedenfalls schwieriger als die Acetylierung der Aminogruppe.

Die Aminogruppe im Desacetyl-hexahydro-colchicin ist, genau wie bei der Trimethyl-colchicinsäure⁶⁾, primärer Natur. Die Darstellung des tertiärenamins hat aber einige Schwierigkeiten gemacht. Beim Versetzen einer Lösung des primärenamins in absol. Benzol mit Methyljodid krystallisierte immer in der Hauptsache das jodwasserstoffsäure Salz des primärenamins aus, aus der Benzol-Lösung ließ sich aber dann in etwa 25% Ausbeute das schön krystallisierte tertiäre Amin isolieren⁷⁾. Die Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens ist darin zu suchen, daß das zuerst entstehende sekundäre Amin von vorhandenem primärem sofort aus dem Salz in Freiheit gesetzt wird, und daß dasselbe auch mit dem tertiären Amin geschieht; das ausgeschiedene Salz müßte also ein Gemisch von jodwasserstoffsäuren Salzen des primären und des sekundärenamins sein, das Salz des sekundären konnte aber nicht rein dargestellt werden. Die Bildung des quartären Ammoniumsalzes aus dem tertiären Amin scheint in der Benzol-Lösung recht schwierig zu erfolgen, weil trotz Überschuß an Methyljodid nie eine nennenswerte weitere Methylierung beobachtet wurde.

Das tertiäre Amin liefert mit Benzoylchlorid in Pyridin ein Benzoat, bei dem also der Benzoylrest an der Hydroxylgruppe haftet. Es konnte nicht krystallisiert erhalten werden, gibt aber aus ätherischer Lösung ein sehr schön krystallisiertes Pikrat; ebenfalls aus Äther läßt sich mit Chlorwasserstoff ein krystallisiertes aber äußerst hygroskopisches Chlorhydrat erhalten. Die physiologische Prüfung dieses Salzes ergab leider, daß der Stoff nicht die erhofften Eigenschaften besaß.

⁶⁾ Zeisel, Monatsh. Chem. 9, 865 [1888].

⁷⁾ vergl. hierzu das völlig andere Verhalten des Colchinolmethyläthers, Windaus, A. 439, 71 [1924].

Um die Vorgänge bei der Hydrierung des Colchicins näher zu untersuchen und vielleicht zu weniger stark hydrierten Produkten zu gelangen, wurde die Hydrierung des Colchicins mit Platin in reinem Methanol durchgeführt. Neben dem oben beschriebenen Hexahydro-colchicin wurde dabei in etwa 25% Ausbeute ein gut krystallisierter Stoff vom Schmp. 171° gefaßt, dessen Analyse am besten auf die Formel $C_{21}H_{29}O_5N$ paßt. Der Stoff ist neutral, enthält also noch die acetylierte Aminogruppe; er läßt sich leicht mit Essigsäureanhydrid acetylieren und gibt ein Monoacetat, mit Benzoylchlorid in Pyridin liefert er ein Monobenzoat. Die Titration mit Bromlösung ergibt den Verbrauch von einem Mol. Brom unter gleichzeitigem Sauerwerden der Lösung. Das krystallisierte Bromderivat enthält ein Atom Brom. Dieses Hydrierungsprodukt muß bei Annahme der Formel VIII für das Colchicin entweder Formel XII oder XIII haben.



Die Hydrierung des Colchiceins scheint noch uneinheitlicher zu verlaufen als die des Colchicins. Bei der Hydrierung des Colchiceins in Eisessig betrug die Wasserstoff-Aufnahme etwa vier Moleküle. Das isolierte, gut krystallisierte Produkt schmolz bei 203°. Wenn auch die Analysenzahlen eine eindeutige Angabe über die Anzahl der Wasserstoffatome nicht zulassen, so deutet doch die Benzopersäure-Titration auch hier auf das Hexahydroprodukt hin. Die Acetylierung mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin liefert ein Diacetat, demnach enthält das Hexahydro-colchicein zwei Hydroxylgruppen, die eine ist ja schon als enolische Hydroxylgruppe im Colchicein vorhanden, die andere entsteht aus der Ketogruppe.

Außer dem Hexahydro-colchicein wurde auch bei der Hydrierung des Colchiceins wieder der Stoff $C_{21}H_{29}O_4N$ isoliert, und zwar in bedeutend besserer Ausbeute als bei der Hydrierung des Colchicins.

Um weitere Einblicke in das Molekül des Colchicins zu bekommen, wurde versucht, an das Colchicin oder das Colchicein Maleinsäure-anhydrid zu addieren; nach der angenommenen Formel VIII (bzw. IX) ist eine Addition an das konjugierte System des Ringes C zu erwarten; aber weder beim Colchicin noch beim Colchicein trat Reaktion ein, und zwar weder in siedendem Benzol noch bei 130°; in allen Fällen konnte das Ausgangsmaterial wieder unverändert zurückgewonnen werden. Diese negativen Befunde sprechen natürlich nicht unbedingt gegen die angenommene Formel, vielleicht daß unter geeigneten Bedingungen doch eine Reaktion mit Maleinsäure-anhydrid erzielt werden kann.

Ein zweiter Versuch, der auch negativ verlief, war die Titration mit Benzopersäure; weder Colchicin noch Colchicein nahmen nennenswerte Mengen Sauerstoff auf; trotz langen Stehenlassens (bis 160 Stdn.) wurde nur etwa $\frac{1}{2}$ Atom Sauerstoff verbraucht. Daß aber α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen, und das Colchicin sollte ja eine solche sein, nicht oder nur schwer mit Benzopersäure reagieren, ist ja bekannt⁸⁾.

⁸⁾ Bodendorf, C. 1930 II, 3127.

Eine sehr wesentliche Stütze für die Formulierung des Colchicins und Colchiceins bietet aber die Ultraviolettabsorption dieser beiden Verbindungen⁹⁾. Die Absorptionsspektren beider Stoffe, gemessen in Chloroform, gleichen sich fast völlig (Fig. 2 u. 3), von einer Umlagerung des Colchiceins in die Oxyaldehydform in irgendwie nennenswertem Maße kann also nicht die Rede

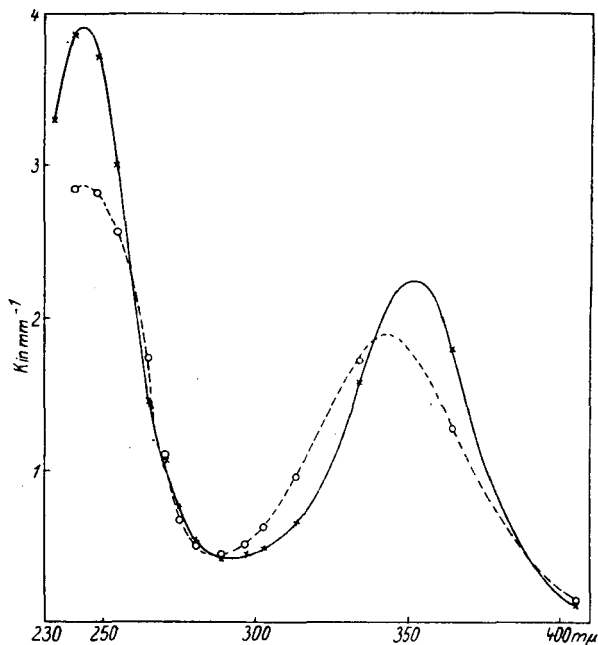


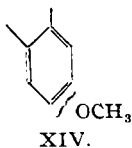
Fig. 2.

Colchicin

----- in Chloroform

———— in wäſſr. Ammoniak (*d* 0.982).Absorptionskonstante $K = 2.3/c \times d \log J_0/J_D$ ber. für 0.02-proz. Lösung.

sein. Beide Verbindungen zeigen neben einem hohen Maximum bei 245 $m\mu$ ein etwas niedrigeres recht breites Absorptionsband mit einem Maximum bei 340 $m\mu$; diese so überaus langwellige Absorption würde mit der Annahme des in Formel VIII wiedergegebenen Systems von konjugierten Doppelbindungen gut übereinstimmen. Das zum Vergleich aufgenommene Spektrum des *N*-Acetyl-colchinol-methyläthers, bei dem Ring C sicher aromatisch ist und dem Formel XIV zukommt, zeigt ein Absorptionsmaximum bei 265 $m\mu$, von 300 $m\mu$ aufwärts absorbiert der Stoff gar nicht mehr (Fig. 4). Mit dem Aromatischerwerden des Ringes C ist also auch die langwellige Absorption verschwunden.



⁹⁾ Die Messungen wurden von Hrn. Eckhardt am hiesigen Institut ausgeführt, wofür ich ihm meinen Dank aussprechen möchte.

Da die Bildung des *N*-Acetyl-jod-colchinols aus Colchicein, wie bereits erwähnt, in alkalischer Lösung erfolgt, war es naheliegend, zu vermuten, daß vielleicht in alkalischer Lösung das Gleichgewicht beim Colchicein mehr

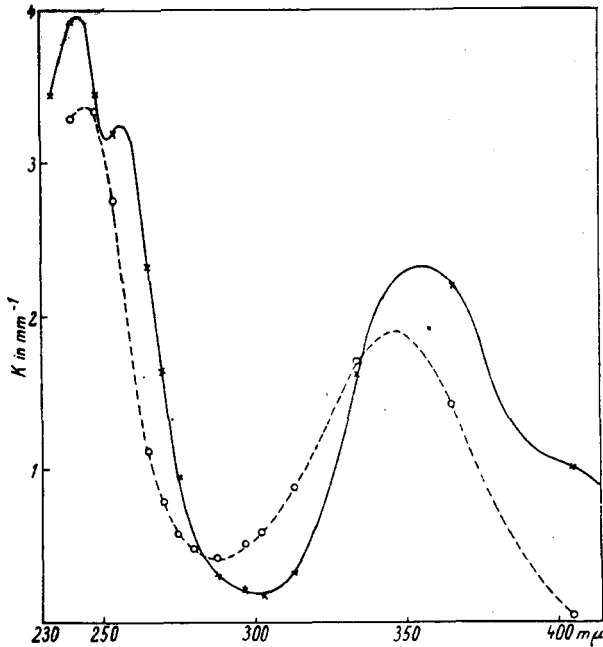


Fig. 3.
 Colchicein
 --- in Chloroform
 — in wäbr. Ammoniak (d 0.982).
 K ber. für 0.02-proz. Lösung.

zugunsten der Oxyaldehydform verschoben sei. Daher wurde eine Messung des Ultraviolettspektrums vom Colchicin und Colchicein auch in wäßrig-ammoniakalischer Lösung durchgeführt (Fig. 2 u. 3 ausgezogene Kurven). Außer einer Verschiebung des Absorptionsmaximums bei 340 $m\mu$ um etwa 10 $m\mu$ nach längeren Wellen hin, die dem Colchicin und Colchicein gemeinsam ist und wohl auf den Einfluß des Wassers zurückgeführt werden kann, treten beim Colchicein nun zwei neue Banden auf. Die eine recht starke liegt bei etwa 405 $m\mu$ und wird wohl durch die Bildung des

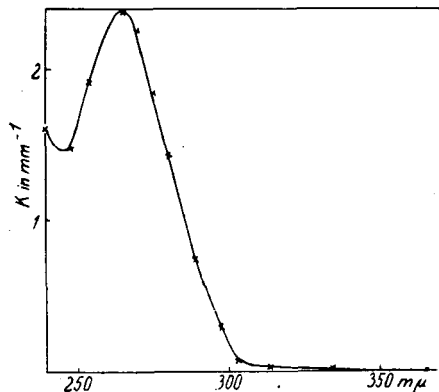


Fig. 4.
N-Acetyl-colchinol-methyläther.
 K ber. für 0.02-proz. Lösung in Chloroform.

Ammoniumsalzes des Colchiceins bewirkt; die zweite Bande, die nur schwach ausgebildet ist, liegt bei etwa 255 $m\mu$, sie ist zweifellos darauf zurückzuführen, daß ein Teil des Colchiceins nun in der Oxy-aldehyd-Form (III) vorliegt, darauf deutet auch das Absinken des Minimums bei 300 $m\mu$ hin; beides erinnert ja an das Spektrum des *N*-Acetyl-colchinol-methyläthers (Fig. 4).

In der Hoffnung, durch schonenden Abbau vielleicht die Oxymethylengruppe allein abzuoxydieren, wurde dann noch eine Behandlung des Colchiceins mit Ozon versucht. Die Ozonisierung verläuft aber bei der großen Zahl von Doppelbindungen offenbar sehr uneinheitlich, denn es konnte kein krystallisierter Stoff gefaßt werden. Schließlich sei noch erwähnt, daß bei der Dehydrierung des Colchicins mit Selen als einziges krystallisiertes Produkt Acetamid gefaßt werden konnte, das von der *N*-Acetyl-Gruppe stammen dürfte.

Hrn. Prof. Windaus bin ich für die Leitung und Unterstützung meiner Versuche zu großem Dank verpflichtet.

Der Firma E. Merck, Darmstadt, danke ich für das zur Verfügung gestellte Colchicin und für die Ausföhrung der physiologischen Prüfung.

Beschreibung der Versuche.

Hydrierung von Colchicin in Eisessig¹⁰).

3 g bei 110° getrocknetes Colchicin werden in Eisessig unter Zusatz von 1 g Platin (Adams-Shriner) hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme zeigt Fig. 1. Nach beendeter Hydrierung wird filtriert, im Vak. eingedampft und mit Wasser versetzt. Das auskrystallisierte Produkt wird zuerst aus Wasser, dann aus Essigester umkrystallisiert. Farblose Nadeln, die nach vorangehendem Sintern bei 124—125° schmelzen. Ausb. etwa 80% Rohprodukt. Beim Trocknen bei 100° im Vak. sintert der Stoff glasig zusammen, ohne sich zu verfärbn (auch nach Trocknung bei 78° verhält er sich ebenso).

5.082 mg Sbst. (bei 100° getrockn.): 12.130 mg CO₂, 3.550 mg H₂O.

C₂₂H₃₁O₆N. Ber. C 65.15, H 7.71. Gef. C 65.10, H 7.82.

Hexahydro-colchicin.

Benzoat: 500 mg Hexahydro-colchicin werden in etwa 10 ccm Pyridin gelöst und mit 0.4 ccm Benzoylchlorid versetzt. Nach 3-tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird mit Wasser versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformlösung nach Waschen mit Salzsäure und Wasser und nach Trocknen eingedampft. Der Rückstand wird zuerst aus Essigester-Petroläther (hochs.), dann aus Essigester allein umkrystallisiert. Das Benzoat bildet schöne zu Drusen vereinigte Nadeln und schmilzt bei 185°.

4.322 mg Sbst.: 10.810 mg CO₂, 2.640 mg H₂O.

C₂₉H₃₅O₆N. Ber. C 68.33, H 6.93. Gef. C 68.22, H 6.83.

Acetat: 500 mg Hexahydro-colchicin werden in Pyridin gelöst und mit 0.6 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt. Nach 3-tägigem Stehenlassen wird die Lösung vorsichtig mit Wasser versetzt, dann im Vak. eingedampft und das zurückbleibende Öl in Essigester gelöst, die filtrierte Lösung wird bis zur Trübung mit hochsiedendem Petroläther versetzt. Das am nächsten

¹⁰) vergl. Bredenbeck, Dissertat. Göttingen 1928, S. 13.

Tage auskristallisierte Produkt wird dann noch mehrmals aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Glasklare, farblose, abgeschrägte Prismen, Schmp. 160°.

5.250 mg Sbst.: 12.350 mg CO₂, 3.540 mg H₂O. — 3.861 mg Sbst.: 1.62 ccm n_{/100}-NaOK.

C₂₄H₃₃O₇N. Ber. C 64.39, H 7.43, CH₃CO 19.23.
Gef. „ 64.16, „ 7.54, „ 18.05.

Bromierung.

Titration: 100 mg Hexahydro-colchicin werden in Chloroform gelöst und mit einer Lösung von Brom in Chloroform titriert, die in 100 ccm 1.965 g Brom enthält. Die Bromlösung wird nur sehr langsam entfärbt und nach Zugabe von 2.3 ccm bleibt die Farbe bestehen (2 ccm entspr. 1 Mol. Br₂). Die Chloroformlösung rötet nun Lackmuspapier.

Bromprodukt: 1 g Hexahydro-colchicin wird in 20 ccm Chloroform gelöst und 395 mg Brom (1 Mol.) in 1.3 ccm Chloroform zugegeben. Nach mehrtägigem Stehenlassen wird die Lösung mit Wasser und Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anspritzen mit Essigester; der Stoff wird auch aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert.

Das Bromprodukt bildet derbe farblose Tafeln vom Schmp. 221°.

5.012 mg Sbst. (bei 110° getrockn.): 10.010 mg CO₂, 2.830 mg H₂O.

C₂₂H₃₀O₆NBr. Ber. C 54.53, H 6.24. Gef. C 54.47, H 6.32.

Einwirkung von Benzopersäure.

Titration: 161.6 mg kristallisiertes Hexahydro-colchicin werden in 10 ccm Chloroform gelöst, mit 2 ccm Benzopersäure (1.525 Atome Sauerstoff) versetzt und 24 Stdn. bei +10° stehengelassen. Dann wird die überschüss. Benzopersäure mit n_{/20}-Natriumthiosulfat zurücktitriert. 161.6 mg Sbst. verbr. 1.335 ccm Benzopersäure, was 1.01 Atomen Sauerstoff entspricht.

Hexahydrocolchicin-oxyd: 1.42 g Hexahydro-colchicin werden in 20 ccm Chloroform gelöst, mit 35 ccm Benzopersäure (1.45 Atome Sauerstoff) versetzt und 24 Stdn. bei +10° stehengelassen. Die Chloroformlösung wird dann mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und in der Hitze bis zur beginnenden Krystallisation mit hochsiedendem Petroläther versetzt. Der auskristallisierte Stoff wird wiederholt aus Essigester-Petroläther umgelöst. Das Oxyd kristallisiert in farblosen, verdrusten Nadeln und schmilzt bei 203°.

4.829 mg Sbst.: 11.100 mg CO₂, 3.260 mg H₂O. — 4.030 mg Sbst.: 0.134 ccm N₂ (24°, 766 mm).

C₂₂H₃₁O₇N. Ber. C 62.67, H 7.42, N 3.32. Gef. C 62.69, H 7.55, N 3.82.

Nebenprodukt bei der Hydrierung von Colchicin in Eisessig.

Die Mutterlaugen vom Hexahydro-colchicin werden im Vak. eingedampft und der Rückstand mit Wasser ausgekocht; der ungelöste Rest wird abgesaugt und mit viel heißem Wasser gewaschen. Der Stoff bildet aus Essigester schöne lange, farblose Nadeln und schmilzt bei 182—183°; er ist im Gegensatz zum Hexahydro-colchicin in Wasser völlig unlöslich.

5.175 mg Sbst.: 13.295 mg CO₂, 3.750 mg H₂O. — 3.494 mg Sbst.: 0.120 ccm N₂ (22°, 760 mm).

C₂₁H₂₉O₄N. Ber. C 70.15, H 8.14, N 3.90. Gef. C 70.07, H 8.11, N 3.97.

Primäres Amin aus dem Hexahydro-colchicin.

2 g Hexahydro-colchicin werden mit 36 ccm Methanol und 4 ccm konz. Salzsäure 10 Stdn. im Bombenrohr auf 105° erhitzt. Die rötliche Lösung wird im Vak. völlig eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit wenig Chloroform ausgeschüttelt, dieses nimmt unverändertes Hexahydro-colchicin und fast die ganze Farbe auf (daneben auch etwas Chlorhydrat desamins, s. weiter unten); dann wird die wäßrige Lösung alkalisch gemacht und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroform-Rückstand krystallisiert beim Anspritzen mit Essigester. Das Amin kommt aus Essigester in farblosen, verdrusten Prismen vom Schmp. 166°.

3.765, 2.820 mg Sbst.: 9.085, 6.84 mg CO₂, 2.700, 2.02 mg H₂O. — 4.222 mg Sbst.: 0.147 ccm N₂ (20°, 738 mm).

C₂₆H₂₉O₅N. Ber. C 66.08, H 8.05, N 3.85.
Gef. „ 65.81, 66.15, „ 8.02, 8.01, „ 3.94.

Aus der roten Chloroformlösung, die bei der Darstellung des primärenamins abfällt, kann dessen Chlorhydrat gewonnen werden. Der Chloroform-Rückstand wird zuerst mit Essigester ausgekocht und das darin ungelöst Gebliebene aus Äthanol-Essigester umkrystallisiert.

Das Salz krystallisiert in feinen, zu Sternchen vereinigten Nadeln, es ist in Wasser und Äthanol leicht löslich, löslich in Chloroform, in Aceton und Essigester sehr schwer löslich. Schmp. 215—216° (Zers.).

2.742 mg Sbst.: 6.03 mg CO₂, 1.93 mg H₂O.

C₂₀H₂₉O₅N.HCl. Ber. C 60.05, H 7.56. Gef. C 59.97, H 7.88.

Das Pikrat des primärenamins wird gewonnen, indem eine Lösung desamins in Essigester mit einer Lösung von Pikrinsäure in Essigester versetzt wird. Nach mehrtägigem Stehenlassen hat sich das Pikrat krystallin abgeschieden, es bildet aus Äthanol gelbe Nadeln. Schmp. 203°.

4.816 mg Sbst.: 9.285 mg CO₂, 2.320 mg H₂O. — 2.869 mg Sbst.: 0.232 ccm N₂ (25°, 755 mm).

C₂₆H₃₂O₁₂N₄. Ber. C 52.68, H 5.44, N 9.46. Gef. C 52.58, H 5.39, N 9.20.

Desacetyl-hexahydrocolchicin-dibenzoat.

300 mg Amin werden in Pyridin gelöst, mit 0.2 ccm Benzoylchlorid versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Dann wird vorsichtig mit Wasser versetzt, bis eine Trübung auftritt. Nach etwa 1 Stde. haben sich Krystalle abgeschieden, und nun wird langsam weiter verdünnt; schließlich wird stark verdünnt und unter Umschwenken auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sich die Krystallisation verstärkt und die Trübung verschwindet. Der Stoff wird wiederholt umkrystallisiert, zuerst aus Essigester-Petroläther, dann aus Äthanol-Wasser. Das Dibenzoat bildet schöne Nadeln und schmilzt nach Sintern unscharf bei 140°. Nach Trocknen bei 100° und dann bei 110° werden die Krystalle spröde und schmelzen nun bei 153°.

4.846 mg getrockn. Sbst.: 12.670 mg CO₂, 2.910 mg H₂O.

C₃₄H₃₇O₇N. Ber. C 71.42, H 6.53. Gef. C 71.31, H 6.72.

Desacetyl-hexahydrocolchicin-diacetat.

500 mg Desacetyl-hexahydrocolchicin werden in Pyridin gelöst, mit 0.5 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt und 3 Tage stehengelassen (bei kurzem Stehenlassen wurde einmal das Hexahydro-colchicin isoliert). Dann

wird mit Wasser versetzt und im Vak. völlig eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester-Petroläther umkrystallisiert. Der Stoff zeigt nach völliger Reinigung den Schmelzpunkt 160° und gibt mit dem Acetat des Hexahydrocolchicins keine Schmelzpunktserniedrigung.

Methylierung des Desacetyl-hexahydrocolchicins.

500 mg Desacetyl-hexahydrocolchicin werden in 50 ccm absol. Benzol gelöst und nach Zusatz von 0.1 ccm Methyljodid stehengelassen, nach 2 Tagen sind etwa 450 mg eines jodhaltigen Stoffes auskrystallisiert. Das Salz bildet nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser glänzende, kaum gelbliche Blättchen und schmilzt nach Bräunung bei 231° .

4.994 mg Sbst.: 8.930 mg CO_2 , 2.720 mg H_2O . — 3.299 mg Sbst.: 0.090 ccm N_2 (25.5°, 755 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NHJ}$. Ber. C 48.87, H 6.16, N 2.85. Gef. C 48.77, H 6.09, N 3.10.

Das Filtrat des Jodhydrates wird nach eintägigem Stehenlassen noch einmal filtriert und im Vak. eingedampft. Beim Versetzen des Rückstandes mit etwas Essigester bilden sich an der Wand schöne flach ausgebreitete, sternförmige Krystalle. Das tertiäre Amin wird aus Essigester umkrystallisiert und bildet zu Drusen vereinigte Nadeln vom Schmp. 177° .

Die wäßrig-alkoholische Lösung bläut, ebenso wie die des primären Amins, Lackmuspapier.

1.944 mg Sbst.: 4.830 mg CO_2 , 1.460 mg H_2O .

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}$. Ber. C 67.47, H 8.50. Gef. C 67.76, H 8.40.

Benzoylierung des tertiären Amins.

130 mg tertiäres Amin werden in 10 ccm Pyridin gelöst, mit 0.1 ccm Benzoylchlorid versetzt und 2 Tage stehengelassen. Dann wird die Lösung in verd. Natriumbicarbonatlösung gegossen, wobei sich das Benzoat zuerst milchig und dann flockig abscheidet. Das Benzoat löst sich sonst in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln; Krystallisation gelingt nicht.

Zur Darstellung des Pikrats wird das Benzoat in Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Pikrinsäure versetzt. Bald scheidet sich das Pikrat krystallin ab; es kommt aus Äthanol in goldgelben, glänzenden Nadeln. Schmp. 142.5° (beginnt bei etwa 138° zu sintern).

4.036 mg Sbst.: 8.410 mg CO_2 , 1.990 mg H_2O .

$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_{13}\text{N}_4 + \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 56.58, H 5.70. Gef. C 56.83, H 5.52.

Zur Darstellung des Chlorhydrates wird das Pikrat in wenig Wasser suspendiert mit Äther überschichtet und nach Zugabe von Eis mit 5-proz. Natronlauge zerlegt. Die ätherische Lösung wird gut mit Sodalösung gewaschen und mit festem Ätznatron getrocknet; in diese Lösung wird dann unter Ausschluß von Feuchtigkeit und unter Kühlung trockner Chlorwasserstoff eingeleitet. Das in hygroskopischen, feinen weißen Nadeln ausgefallene Salz wird rasch abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Hydrierung von Colchicin in Methanol.

3 g trocknes Colchicin werden in reinem Methanol unter Zusatz von 1 g Platin (Adams-Shriner) hydriert. Nach Aufnahme von $3\frac{1}{2}$ Mol. Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand. Der Methylalkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und, da trotz auftretender Trübung nichts auskrystallisiert, erneut im Vak. eingengt. Nun scheidet sich

ein Stoff ab, der abgesaugt und aus Essigester umkrystallisiert wird. (Aus der Mutterlauge läßt sich Hexahydro-colchicin gewinnen.)

Das neue Hydrierungsprodukt krystallisiert in glänzenden Blättchen und schmilzt bei 151° (beginnt bei 142° zu sintern). Durch Trocknen bei 110° im Vak. verliert der Stoff 4.8% an Gewicht, die Krystalle werden spröde und schmelzen nun scharf bei 171°. Ausb. 0.8 g.

5.194 mg getrockn. Sbst.: 12.815 mg CO₂, 3.610 mg H₂O. — 4.219 mg Sbst.: 0.147 ccm N₂ (26°, 759 mm).

C₂₁H₃₀O₅N. Ber. C 67.16, H 7.79, N 3.73. Gef. C 67.29, H 7.78, N 3.97.

Acetat: 300 mg Hydrierungsprodukt werden 1/2 Stde. mit 4 ccm Essigsäure-anhydrid gekocht, dann wird mit wenig Eisessig und bis zur Trübung mit Wasser verdünnt; nach Reiben krystallisiert das Acetat aus, es wird zuerst aus Äthanol-Wasser, dann aus reinem Äthanol umkrystallisiert. Es bildet glänzende Blättchen. Schmp. 210°.

5.100 mg Sbst.: 12.335 mg CO₂, 3.370 mg H₂O. — 2.872 mg Sbst.: 0.088 ccm N₂ (26.5°, 744 mm).

C₂₃H₃₁O₆N. Ber. C 66.15, H 7.49, N 3.36. Gef. C 65.96, H 7.39, N 3.42.

Benzoat: 50 mg des bei 110° getrockneten Hydrierungsproduktes werden in Pyridin gelöst und mit Benzoylchlorid versetzt. Nach 24-stdg. Stehenlassen wird bis zur Trübung mit Wasser versetzt, bald beginnt die Abscheidung von Krystallen. Das Benzoat kommt aus Äthanol in farblosen Prismen vom Schmp. 246°.

2.880 mg Sbst.: 7.37 mg CO₂, 1.86 mg H₂O. — 4.396 mg Sbst.: 0.113 ccm N₂ (23.5°, 746 mm).

C₂₈H₃₃O₆N. Ber. C 70.10, H 6.94, N 2.92. Gef. C 69.79, H 7.23, N 2.91.

Bromierung des Hydrierungsproduktes.

Titration: 67 mg bei 110° getrocknetes Hydrierungsprodukt werden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit 0.081-n. Brom in Chloroform titriert. Nach Zugabe von 4.5 ccm verlangsamt sich die Entfärbung, und nach Zugabe von 4.8 ccm ist die Lösung noch nach 5 Min. gelb (4.8 ccm entspr. 2.2 Atomen Brom). Nach beendeter Titration ist die Lösung sauer.

Bromprodukt: Die Chloroformlösung von der Titration wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert; es hinterbleibt ein Lack, der bei Zusatz von Essigester krystallisiert. Der mehrmals aus Essigester umgelöste Stoff bildet farblose Blättchen, er schmilzt bei 170° und gibt Halogenreaktion.

2.930 mg Sbst.: 5.71 mg CO₂, 1.72 mg H₂O.

C₂₁H₂₈O₅NBr. Ber. C 55.46, H 6.21. Gef. C 53.15, H 6.57.

Hydrierung von Colchicein in Eisessig¹¹⁾.

3 g Colchicein werden in Eisessig unter Zusatz von 1 g Platin (Adams-Shriner) hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt etwa 4 Mol. Darauf wird der Eisessig im Vak. abgedampft. Der Rückstand wird zuerst aus Wasser, dann aus Essigester umkrystallisiert. Das Hydro-colchicein bildet feine Nadeln und schmilzt bei 202—203°. (Der in Wasser ungelöste Teil läßt

¹¹⁾ vergl. Bredenbeck, Dissertat. Göttingen 1928, S. 14.

sich' aus Essigester umkrystallisieren und ist mit dem Nebenprodukt, das bei der Hydrierung von Colchicin in Eisessig entsteht, identisch.)

Beim Trocknen bei 150° verliert das Hydro-colchicein 5.8% an Gewicht.

5.062 mg getrockn. Sbst.: 11.820 mg CO₂, 3.380 mg H₂O.

C₂₁H₂₉O₈N. Ber. C 64.41, H 7.47. Gef. C 63.68, H 7.47.

Acetat: 360 mg Hydro-colchicein werden in 10 ccm Pyridin gelöst, mit 0.6 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt und 3 Tage stehengelassen. Dann wird nach Versetzen mit Wasser im Vak. völlig eingedampft. Der Rückstand wird in heißem Essigester gelöst und die Lösung bis zur Trübung mit hochsiedendem Petroläther versetzt. Das ausgeschiedene Acetat bildet aus Essigester-Petroläther lange, farblose Nadeln, Schmp. 166°.

5.290 mg Sbst. (bei 110° getrockn.): 12.155 mg CO₂, 3.310 mg H₂O. — 3.640 mg Sbst.: 2.29 ccm n/100-NaOH.

C₂₆H₃₅O₈N. Ber. C 63.12, H 7.00, CH₃CO 27.15.

Gef. „ 62.67, „ 7.00, „ 27.05.

Titration des Hydro-colchiceins mit Benzopersäure: 106.4 mg nicht getrocknetes Hydro-colchicein werden mit 20 ccm Benzopersäure (2.295 Atome Sauerstoff) versetzt und nach 48-stdg. Stehenlassen bei +5° die Benzopersäure mit n/10-Natriumthiosulfat zurücktitriert. 106.4 mg Sbst. verbr. 0.82 ccm Benzopersäure, was 0.94 Atomen Sauerstoff entspricht.

Addition von Maleinsäure-anhydrid an Colchicin und Colchicein.

Nach 4-stdg. Kochen mit Colchicin mit Maleinsäure-anhydrid in Benzol kann das Colchicin nach Abdestillieren des Lösungsmittels in Form seiner Krystalchloroform-Verbindung¹²⁾ wieder zurückgewonnen werden; auch Colchicein läßt sich wieder zurückgewinnen, wenn es ebenso behandelt wird. Auch nach 8-stdg. Erhitzen von Colchicin mit Maleinsäure-anhydrid in Xylol auf 130° kann nur Colchicin zurückgewonnen werden.

Titration von Colchicin und Colchicein mit Benzopersäure.

106.6 mg Colchicin in 5 ccm Chloroform werden mit 10 ccm Benzopersäure (6.1 Atome Sauerstoff) versetzt und 18 Stdn. bei +10° stehengelassen, dann wird mit n/10-Natriumthiosulfat zurücktitriert. 106.6 mg Sbst. verbr. 0.71 ccm Benzopersäure, entspr. 0.43 Atomen Sauerstoff. Auch nach 163 Stdn. ist der Verbrauch der gleiche.

83.3 mg Colchicein in 10 ccm Chloroform werden mit 10 ccm Benzopersäure (7.25 Atome Sauerstoff) versetzt und nach 24-stdg. Stehenlassen bei +10° die Benzopersäure zurücktitriert. Verbraucht werden 0.41 ccm Benzopersäure, entspr. 0.3 Atomen Sauerstoff. Nach 120-stdg. Stehenlassen haben 83.3 mg Colchicein 0.96 ccm Benzopersäure verbraucht, entspr. 0.7 Atomen Sauerstoff.

Ozonbehandlung von Colchicein.

Colchicein wird in reinem Essigester bei Zimmertemperatur so lange mit Ozon behandelt, bis eine herausgenommene Probe keine Eisenchloridreaktion mehr gibt. Bei Spaltungsversuchen mit Chromsäure und mit Wasser werden immer nur Öle erhalten, die nicht zur Krystallisation zu bringen sind und auch keine krystallisierten Semicarbazone geben.

Selendehydrierung von Colchicin.

10 g Colchicin werden mit 10 g Selen zuerst 4 Stdn. auf 260° und weitere 26 Stdn. auf 320° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Äthanol extrahiert und der braune Abdampf-Rückstand bei 14 mm destilliert. Bis 280° geht nur ganz wenig farbloses Öl über, das bald erstarrt, die Krystalle schmelzen bei 60—70°, lösen sich spielend in Wasser und entwickeln, mit Glycerin erwärmt, Ammoniak. Es liegt also Acetamid vor.

¹²⁾ Zeisel, Monatsh. Chem. 7, 568 [1886].