

Zur Kenntniss des Colchicins

von

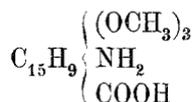
G. Johanny und S. Zeisel.

Aus dem chemischen Laboratorium des Professors Ad. Lieben
an der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juli 1888.)

In zwei in den letzten Jahren erschienenen Abhandlungen¹ hat Zeisel nachgewiesen, dass das Colchicin der Methyläther des Colchicefns, dieses aber als in der Amidgruppe acetylrte Trimethylcolchicinsäure betrachtet werden muss.

Für die letztere wurde die Formel



aufgestellt.

Diese Vorstellung über die Constitution des Colchicins wurde ausschliesslich auf analytischem Wege gewonnen.

Die Function des Stickstoffes in diesem Pflanzenstoffe und seinen Abkömmlingen wurde aus seiner Abspaltbarkeit in Form von Ammoniak und dem allgemeinen Verhalten dieser Verbindung erschlossen, während die Gegenwart der Methoxyl-, beziehungsweise Hydroxylgruppen, sowie des Acetyl- und Carboxylrestes in dem Colchicin und seinen Derivaten auf Grund von Thatsachen gefolgert wurde, welche nach exacten Methoden experimentell ermittelt worden waren.

Bevor weitere Versuche zur Feststellung der Structur des Colchicins unternommen wurden, schien es wünschenswerth, die erlangten Vorstellungen, soweit sie sich auf die stickstofffreien Seitenketten des Kernes C_{15}H_9 beziehen, durch synthetische Ver-

¹ Monatshefte f. Chemie 1886. 557 und 1887.

suche zu verificiren und die bezüglich der Bindungsweise des Stickstoffes gemachten Annahmen durch weitere Beobachtungen zu begründen.

Vorliegende Abhandlung wird zeigen, inwieweit es uns gelungen ist, beiden Forderungen gerecht zu werden.

Wenn das Colchicin wirklich in der oben angedeuteten Beziehung zum Colchiceïn steht, muss es möglich sein, durch eine der bekannten Esterificationsmethoden von diesem zu jenem zurückzugelangen.

In der That erhält man in relativ nicht schlechter Ausbeute Colchicin, wenn man Colchiceïnnatrium mit Jodmethyl zur Wechselwirkung bringt. Man gewinnt es aber auch — allerdings in weit geringerer Menge — bei der Einwirkung von Chlorwasserstoffgas auf eine methylalkoholische Lösung von Colchiceïn.

Man begegnet mitunter der Meinung, dass die Carbonsäurenatur einer Kohlenstoffverbindung strict nachgewiesen wäre, sobald es gelingt, auf dem letztgenannten Wege Alkyl in dieselbe einzuführen.

Es genügt daran zu erinnern, dass es vor nicht langer Zeit Will und Albrecht¹ gelungen ist, mittelst dieser Reaction einige mehratomige Phenole zu ätherificiren, um einzusehen, dass eine solche Beobachtung allein als vollkommen genügender Beweis für die Gegenwart einer Carboxylgruppe nicht anzusehen ist, ebensowenig wie die Alkylierung mittelst Natrium und Jodmethyl, welche ja bei den meisten Hydroxylverbindungen ausgeführt werden kann, ob diese nun Carbonsäuren sind oder nicht.

Im Zusammenhange aber mit den bereits durch die Untersuchungen von Zeisel bekannt gewordenen Thatsachen dürfte die gelungene Überführung des Colchiceïns in Colchicin geeignet sein, ersteres mit Evidenz als Carboxylverbindung erscheinen zu lassen.

Auch der synthetische Nachweis der Acetylgruppe im Colchiceïn und Colchicin konnte ohne jede Schwierigkeit erbracht werden.

Trimethylcolchicinsäure geht durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid ziemlich glatt in Colchiceïn über.

Da Trimethylcolchicinsäure nur in der Carboxylgruppe ein Hydroxyl enthält, kann beim Übergange in Colchiceïn das Acetyl

¹ Will und Albrecht, Ber. d. chem. Ges. XVII, 2106 und Will, Ber. d. d. chem. Ges. XXI, 602 und Privatmittheilung des Letzteren.

nur an Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden worden sein. Ersteres erscheint höchst unwahrscheinlich, wenn berücksichtigt wird, dass der Essigsäurerest im Colchiceïn durch verdünnte Mineralsäuren leicht abgespalten werden kann, dass ferner die Trimethylcolchicinsäure, das andere Product dieser Spaltung, ganz ausgesprochen neben den Merkmalen einer Säure auch Eigenschaften einer Base zeigt, während der basische Charakter nach Eintritt des Acetyl im Colchiceïn fast verschwunden ist.

Wie dies bereits von Zeisel des Weiteren erörtert worden ist, dürfte demnach in der Trimethylcolchicinsäure eine NH_2 -Gruppe, in ihrem Acetylproducte, dem Colchiceïn, der Rest $\text{NH}-\text{COCH}_3$ anzunehmen sein.

Ein unbestreitbares Argument haben wir dafür in der Beobachtung gewonnen, dass bei der Einwirkung von Jodmethyl auf Colchiceïnnatrium auch eine Verbindung von der Zusammensetzung eines Methylcolchicins $\text{C}_{15}\text{H}_{19}(\text{OCH}_3)_3\text{N}^{\text{CH}_3}\text{COOCH}_3$ gebildet wird, dass ferner Trimethylcolchicinsäure, derselben Reaction unterworfen, nicht bloss esterificirt wird, sondern auch eine weitere Veränderung durch Eintritt von zwei Methylgruppen für ebensoviele Wasserstoffatome und gleichzeitige Addition von Jodmethyl erfährt.

Methylcolchicin — auch sonst dem Colchicin sehr ähnlich — geht durch Kochen mit verdünnter Salzsäure in Methylcolchiceïn $\text{C}_{15}\text{H}_9(\text{OCH}_3)_3\text{N}^{\text{CH}_3}\text{COOH}$ über. Wird dies letztere mit concentrirter Chlorwasserstoffsäure auf 165° erhitzt, so wird Methylamin abgespalten.

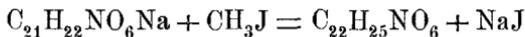
Das Jodmethylat des Methyläthers der dimethylirten Trimethylcolchicinsäure $\text{C}_{15}\text{H}_9(\text{OCH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3\text{J})\text{COOCH}_3$ liefert, mit Silberoxyd behandelt, eine Substanz, welche schon beim Erhitzen auf 100° deutlich nach Trimethylamin riecht. Das Jodmethylat enthält demnach den Rest $-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}$, das Methylcolchicin die Gruppe $-\text{N}^{\text{CH}_3}\text{COCH}_3$, woraus weiterhin folgt, dass die Trimethylcolchicinsäure ein primäres Ammoniakderivat sein und im Colchicin der Atomecomplex $\text{N}^{\text{H}}\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ enthalten sein muss.

I. Einwirkung von Jodmethyl auf Colchiceïnatrium.

A. Colchicin.

10 g Colchiceïn wurden mit 1.0 g Natrium, 7.2 g Jodmethyl und 50 cm³ wasserfreien Methylalkohols im geschlossenen Rohre 4 Stunden hindurch auf 100° erbitzt.

Das angewandte Gewichtsverhältniss von Jodmethyl und Natrium entspricht ungefähr dem Doppelten der durch die Gleichung



geforderten Menge.

Nachdem der Methylalkohol abdestillirt und der letzte Rest nach Zusatz von Wasser weggekocht war, resultirte eine klare rothbraune, sauer reagirende Flüssigkeit, welche mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Um das Jodnatrium aus der Chloroformlösung vollständig zu entfernen, wurde dieselbe durch ein trockenes Filter filtrirt. Durch Destillation, zuletzt mit Wasserdampf, wurde das Chloroform vollständig beseitigt. Im Kolben verblieb eine trübe wässerige Flüssigkeit, welche nach Einwerfen von etwas Colchiceïn sofort Krystalle von unverändertem Colchiceïn auschied, von denen abfiltrirt wurde. Das Filtrat wurde wiederholt mit einem Bruchtheil eines Cubikcentimeters Chloroform ausgeschüttelt, bis eine Probe der wässerigen Flüssigkeit, mit Salzsäure und Eisenchlorid versetzt, die für das Colchiceïn charakteristische Grünfärbung nicht oder nur sehr schwach zeigt.

Die schwach gelb gefärbte wässerige Lösung — C₁ — enthält die Hauptmenge des entstandenen Colchicins.

Um aus der Chloroformlösung, welche bei dieser fractionirten Ausschüttelung erhalten wurde, und welche neben unverändertem Colchiceïn noch Colchicin enthalten konnte, letzteres zu gewinnen, wurde nach Abdestilliren des Chloroforms der Rückstand in Methylalkohol gelöst, bis zur beginnenden Trübung mit heissem Wasser versetzt und nach längerer Zeit von dem ausgeschiedenen Colchiceïn abfiltrirt. Das Filtrat wird, wie oben angegeben, fractionirt mit wenig Chloroform ausgeschüttelt, bis auf Zusatz von Chlorsäure und Eisenchlorid nur mehr schwache Grünfärbung auftritt.

Die wenig gefärbte wässrige Lösung wurde mit der früheren — mit C_1 bezeichneten — vereinigt und im Vacuum über Schwefelsäure eingengt. Es schied sich noch eine geringe Menge von Colchiceïnkristallen aus, von denen abfiltrirt wurde. Da das Filtrat nach weiteren 24 Stunden im Vacuum keine krystallinische Ausscheidung mehr zeigte, wurde nach der von Zeisel angegebenen Methode die Colchicin-Chloroformverbindung hergestellt. Von dieser wurden 1·85 g erhalten, welche 1·26 g Colchicin lieferten.

Die nicht mehr krystallisirende Mutterlauge der Colchicin-Chloroformverbindung wurde nach Entfernen des Chloroforms im Vacuum zur Trockene gebracht und ergab 2·66 g eines gelben, spröden, amorphen, leicht in Wasser löslichen Körpers, welcher, wie späterhin gezeigt wird, als Methylcolchicin erkannt wurde.

Von unverändertem Colchiceïn wurden 4 g zurückgewonnen. Mithin ergaben die in Reaction getretenen 6 g Colchiceïn 21% Colchicin.

Das auf die eben beschriebene Art aus Colchiceïn gewonnene Colchicin bildete eine amorphe, schwach gelb gefärbte Masse, welche zerrieben an Glas und Papier fest haftete. Es war in Wasser bei gewöhnlicher Temperatur leicht löslich. Die wässrige Lösung trübte sich beim Erhitzen und wurde beim Erkalten wieder vollkommen klar.

Das Verhalten dieses synthetisch erhaltenen Colchicins gegen Alkaloidreagentien glich bis ins kleinste Detail dem des gewöhnlichen, wie es von Zeisel beschrieben worden ist.

Verbrennung und Bestimmung des Gehaltes an Methoxyl ergaben folgende Resultate:

0·2441 g im Vacuum über Schwefelsäure gewichtsconstant gewordener Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleisuperoxyd verbrannt¹ 0·5908 g CO_2 und 0·1367 g H_2O

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{22}H_{25}NO_6$
C	66·01	66·15
H	6·26	6·28

¹ Wir haben uns ausschliesslich dieser Verbrennungsmethode bedient.

0·1727 g vacuumtrockener Substanz ergaben bei der Bestimmung des Methoxylgehaltes nach Zeisel's Methode 0·4066 g AgJ.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{18}H_{13}O_2N(OCH_3)_4$
31·09	31·08

Der Schmelzpunkt der sorgfältig bei 100° getrockneten Substanz war nicht genau zu bestimmen; bei 139° erweichte sie und war bei 144° vollständig geschmolzen.

B. Methylcolchicin. $C_{15}H_9(OCH_3)_3N \begin{matrix} CH_3 \\ COCH_3 \end{matrix} COOCH_3$.

Die oben erwähnte, aus der Mutterlauge der Colchicin-Chloroformverbindung gewonnene Substanz trübte sich in wässriger Lösung beim Erhitzen ebenso wie das Colchicin und wurde beim Erkalten wieder klar. Im Vacuum zur Gewichtskonstanz getrocknet ergab die Elementaranalyse für Methylcolchicin passende Zahlen.

0·1871 g Substanz lieferten 0·4590 g CO₂ und 0·1159 g H₂O.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{22}H_{24}N(CH_3)_6$
C . . . 66·90	66·83
H . . . 6·88	6·53

Eine Bestätigung für die Richtigkeit der Auffassung dieser Substanz als Methylcolchicin wurde durch ihre Überführung in Methylcolchiceïn beigebracht. Zu diesem Behufe wurde die Verbindung mit sehr verdünnter Salzsäure gekocht. Nach einiger Zeit schied sich unter ähnlichen Umständen wie bei der Umwandlung von Colchicin in Colchiceïn ein fast weisses, in glänzenden Nadeln krystallisirendes Product aus, welches seiner Zusammensetzung nach mit dem Colchicin übereinstimmte, nach seinem ganzen Verhalten aber und dem Methoxylgehalte für in der Gruppe NH methylirtes Colchiceïn angesehen werden muss.

Wir nennen dasselbe Methylcolchiceïn.

0·2612 *g* Substanz, im Vacuum gewichtconstant, lieferten bei der Verbrennung 0·6360 *g* CO₂ und 0·1595 *g* H₂O.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für C ₂₁ H ₂₂ N(CH ₃)O ₆
C . . . 66·40	66·15
H . . . 6·79	6·28

0·1665 *g* vacuumtrockener Substanz ergaben bei der Bestimmung des Methoxylgehaltes 0·3100 *g* AgJ — beziehungsweise nach Abzug der durch die verwendete Jodwasserstoffsäure allein bewirkten Ausscheidung von 0·01614 *g* AgJ — 0·2939 *g* AgJ.

Gefunden	Berechnet für C ₁₅ H ₉ (OCH ₃) ₃ COOH N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
23·28 ⁰ / ₀	23·21

Eine weniger rein aussehende Fraction des Methylcolchiceins, welche sich vor der analysirten während des Kochens des Methylcolchicins mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure ausgeschieden hatte, wurde mit rauchender Salzsäure im geschlossenen Rohr 12 Stunden auf 165° erhitzt.

Beim Öffnen des erkalteten Rohres entwich Chlormethyl. Der Rohrinhalt wurde alkalisch gemacht und das Destillat in Salzsäure aufgefangen. Durch die Fällung der eingeeengten Lösung mit Platinchlorid wurde ein schwerlösliches Platinsalz erhalten, welches unter dem Mikroskop deutlich Octaeder neben sechsseitigen Tafeln erkennen liess.

Die Analyse wies auf ein Gemenge von Platinsalmiak und Methylaminplatinchlorid hin.

0·4158 *g* bei 100° getrockneten Doppelsalzes ergaben 0·1759 *g* Pt = 42·30⁰/₀, während Methylaminplatinchlorid 41·45⁰/₀, Platinsalmiak 44·09⁰/₀ Platin verlangen.

Ob das Ammoniak durch das lange und starke Erhitzen mit der rauchenden Chlorwasserstoffsäure aus Methylamin entstanden war, oder aus etwa dem Methylcolchicein beigemengten Colchicein, lassen wir unentschieden.

II. Einwirkung von Salzsäuregas auf Colchiceïn und Methylalkohol.

Zu einer Auflösung von 1 g Colchiceïn in 10 cm^3 wasserfreien Methylalkohols wurde wiederholt trockenes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet und dazwischen 24 Stunden stehen gelassen. Dabei wurde auch für Abhaltung der atmosphärischen Feuchtigkeit gesorgt.

Die schwach gelbe Farbe der Colchiceïnlösung war gleich anfangs in Orange umgeschlagen.

Nachdem die alkoholische Flüssigkeit stark mit Wasser — bei 400 cm^3 — verdünnt worden war, wurde mit Natriumcarbonat nahezu neutralisirt und auf diese Weise unverändertes Colchiceïn in beträchtlicher Menge ausgeschieden. Das schwach gelb gefärbte Filtrat wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses abdestillirt und der Rest desselben zuletzt nach Zusatz von wenig Wasser weggekocht. Es schied sich noch eine geringe Menge Colchiceïn aus, von welchem nach mehrstündigem Stehen in der Kälte abfiltrirt wurde.

Das jetzt neutral reagirende Filtrat wurde im Vacuum über Schwefelsäure zur Trockne gebracht. Der Trockenrückstand, eine gelbliche, amorphe, in kaltem Wasser leicht lösliche Masse wurde in wenig Wasser aufgenommen und von einer geringen Ausscheidung abfiltrirt.

Das klare Filtrat zeigt ganz deutlich die das Colchicin charakterisirende Eigenschaft, sich in der Hitze zu trüben und beim ruhigen Stehen in der Wärme unter Abscheidung eines braungelben Öles sich zu klären. Beim Schütteln nach dem Erkalten trat wieder vollständige Mischung ein. Eine Probe mit Chlorwasserstoffsäure und Eisenchlorid versetzt, bleibt gelb gefärbt und wird nicht grün, wie es die Anwesenheit von Colchiceïn bedingen würde.

Der Versuch, die Colchicin-Chloroformverbindung herzustellen, scheiterte, vielleicht in Folge der allzu geringen Menge.

Nichtsdestoweniger darf nach dem Gesagten angenommen werden, dass durch Einwirkung von Salzsäuregas auf Colchiceïn und Methylalkohol Colchicin gebildet wurde.

III. Acetylirung der Trimethylcolchicinsäure.

5 g Trimethylcolchicinsäure, welche durch Trocknen bei 135° von Wasser befreit worden waren, wurden mit 6.75 g¹ eines Gemisches von 1 Theil Essigsäureanhydrid und 8 Theilen Benzol im geschlossenen Rohr vier Stunden lang auf 100° erhitzt.

Das Reactionsproduct bildete eine zähe, dickliche, rothbraune Flüssigkeit, aus welcher auf dem Wasserbad unter mehrmaligem Zusatz von Methylalkohol Benzol und Essigsäureanhydrid entfernt wurden. Der zähe, gummiartige Rückstand wurde in heissem Methylalkohol aufgenommen. Beim Erkalten der alkoholischen Flüssigkeit schieden sich Krystalle aus, welche abgesaugt wurden und sich durch ihre leichte Löslichkeit in Wasser, welches etwas wenig Essigsäure enthält, als Trimethylcolchicinsäure (A) erwiesen.

Die essigsäure Lösung von A wurde am Wasserbade eingengt und durch Zusatz von Natronlauge bis zur neutralen Reaction die Trimethylcolchicinsäure ausgefällt. 1.07 g derselben wurde zurückgewonnen.

Das methylalkoholische Filtrat von A wurde durch Erhitzen theilweise vom Alkohol befreit und mit heissem Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es schieden sich Anfangs bräunliche harzige Flocken aus, von denen abfiltrirt wurde. Das trockene Harz betrug 1.02 g.

Im Filtrat schieden sich reichlich Nadeln von Colchiceïn aus, die abgesaugt und als Rohcolchiceïn gewogen wurden. Es waren 2.51 g. Dasselbe wurde durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt, welchem einige Tropfen Essigsäure zugesetzt waren, um etwaige Spuren von Trimethylcolchicinsäure zu entfernen, und schliesslich wurde nochmals umkrystallisirt aus

¹ Anstatt 1 Mol. Trimethylcolchicinsäure mit 1 Mol. Essigsäureanhydrid zusammenzubringen, war irrtümlicher Weise nur $\frac{1}{2}$ Mol. des letzteren genommen worden. Bei Anwendung der richtigen Mengenverhältnisse wäre gewiss eine erhebliche Steigerung der Ausbeute zu erhoffen gewesen. Der Versuch wurde jedoch nicht wiederholt, da wir auch bei dem wirklich eingehaltenen Gewichtsverhältnisse eine ziemlich gute Ausbeute an Colchiceïn erhielten.

Methylalkohol, dem wenig Wasser und ein Tropfen Chlorwasserstoffsäure zugefügt war. So wurden 2.10 g reinen Colchiceïns erhalten, welches dem aus Colchicin erhaltenen vollkommen gleich.

Zur Identificirung dieses durch Acetylirung der Trimethylcolchicinsäure erhaltenen Colchiceïns wurde die Elementaranalyse und Methoxylbestimmung vorgenommen.

0.2512 g im Vacuum über Schwefelsäure constant gewordener Substanz lieferten 0.5935 g CO₂ und 0.1371 g H₂O.

0.2292 g vacuumtrockener Substanz gaben bei der Bestimmung des Methoxylgehaltes 0.4149 g AgJ.

0.1502 g im Vacuum gewichtsconstanter Substanz lieferten 0.2706 g AgJ.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für (C ₂₁ H ₂₃ NO ₆) ₂ ·H ₂ O
C	64.0	63.94
H	6.06	6.15
OCH ₃ . .	{ I. 23.87 } { II. 23.76 }	23.60

Zur Darstellung des Colchiceïnkupfers wurde Colchiceïn mit in Methylalkohol aufgeschlämmten Kupferhydroxyd fünf Stunden lang am Rückflusskühler gekocht, vom Kupferhydroxyd abfiltrirt, das grasgrüne Filtrat bis zur eben beginnenden Trübung mit kochendem Wasser versetzt und noch einige Zeit lang gekocht.

0.2446 g lufttrockener Substanz verloren durch Trocknen bei 100° 0.0259 g, entsprechend 10.59% H₂O. Die Formel (C₂₁H₂₂NO₆)₂·Cu·5H₂O verlangt 10.85% H₂O.

0.2187 g bei 100° getrockneter Substanz ergaben bei der Verbrennung 0.1095 g H₂O und 0.4865 g CO₂ und hinterliessen einen Rückstand von 0.0210 CuO.

0.2541 g bei 100° getrockneter Substanz einer zweiten Darstellung hinterliessen beim Glühen einen Rückstand von 0.0237 g CuO.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für (C ₂₁ H ₂₂ NO ₆) ₂ ·Cu
C	60.67	60.61
H	5.56	5.30
Cu	{ I. 7.66 } { II. 7.44 }	7.62

IV. Einwirkung von Jodmethyl auf trimethylcolchicinsäures Natrium.

A. Methylalkoholverbindung der Trimethylcolchicinsäure.

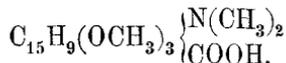
Als wir bei den Versuchen, welche wir behufs Methylierung der Trimethylcolchicinsäure ausführten, diese mit absolutem Methylalkohol zusammenbrachten, bemerkten wir, dass sich die losen Nadelchen der Säure, ohne vom Alkohol gelöst zu werden, in glänzende, feste weisse, aus feinen Nadeln bestehende Rosetten umwandelten, deren Aussehen von dem der ursprünglichen Säure so verschieden war, dass wir dadurch zu einer Untersuchung der Verbindung veranlasst wurden. Es hat sich herausgestellt, dass die Trimethylcolchicinsäure beim Erhitzen mit Methylalkohol 2 Moleküle davon als Krystallalkohol bindet.

Die Zusammensetzung der Substanz wurde durch die Bestimmung des Gehaltes an Methoxyl und durch die Bestimmung des Gewichtsverlustes im Vacuum und nachherigen Trocknen bei 135° ermittelt. Die erhaltenen Werthe stimmten genügend scharf für Trimethylcolchicinsäure, welche mit 2 Molekülen Methylalkohol krystallisirt ist.

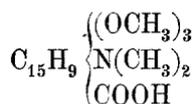
0·1746 g lufttrockene Substanz lieferten 0·4935 g AgJ, entsprechend 37·34% OCH₃, während sich für C₁₉H₂₁NO₅·2CH₄O der Gehalt an Methoxyl mit 38·08% berechnet.

0·7766 g lufttrockene Substanz verloren im Vacuum über Schwefelsäure 0·1155 g, entsprechend 14·87%, dann bei 135° noch weitere 0·0047 g = 0·60%, mithin betrug der Verlust im Ganzen 0·1202 g = 15·47%, während die oben angegebene Formel 15·72% CH₄O verlangt.

B. Trimethylcolchidimethinsäure.



Unsere ersten Versuche, den Methyläther der Trimethylcolchicinsäure zu erhalten, führten zu einem Körper, welcher angesprochen werden muss als Trimethylcolchicinsäure, in welcher zwei Wasserstoffatome der NH₂-Gruppe durch zwei Methylreste ersetzt sind:



Wir schlagen für den Körper den in der Capitelüberschrift enthaltenen Namen vor.

0.16 g Natrium wurden in 15 cm³ absoluten Methylalkohols gelöst, dazu 2 g nicht entwässerter Trimethylcolchicinsäure gebracht, die dem Natrium äquivalente Menge Jodmethyl zugefügt und im geschlossenen Rohre vier Stunden lang auf 110° erhitzt.

Nach dem Erhitzen blieb der Rohrinhalt flüssig und war rothbraun gefärbt. Durch das Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser fiel ein geringer, flockiger, brauner Niederschlag aus. Das Filtrat wurde mit Chloroform geschüttelt, dieses abdestillirt und zuletzt mit Wasserdampf abgeblasen. Die goldgelbe wässrige Lösung schied beim Einengen auf dem Wasserbade säulenförmige Krystalle aus. Auch aus dem Harz, welches sich beim Abblasen des Restes von Chloroform an der Kolbenwand angesetzt hatte, wurden noch eben solche Krystalle erhalten, indem das in Methylalkohol gelöste Harz mit Wasser verdünnt von den ausgeschiedenen Flocken filtrirt und das Filtrat eingedampft wurde.

Aus 2 g Trimethylcolchicinsäure werden 1.08 g des neuen Körpers gewonnen.

Die Verbindung, einmal aus wässrig-alkoholischer Lösung ausgeschieden, ist in Wasser nicht mehr leicht löslich. Ihre Lösung gibt mit Phenolwasser versetzt eine starke weisse Trübung; auf Zusatz von Salzsäure verschwindet die Trübung nicht. Trimethylcolchicinsäure in wässrig-alkoholischer Lösung zeigt mit Phenolwasser zwar auch Trübung, jedoch verschwindet dieselbe durch Salzsäurezusatz.

Die Krystalle der am Stickstoff methylirten Trimethylcolchicinsäure erweichen in offener Capillare bei 124° und waren bei 126° geschmolzen.

- I. 0.1396 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten bei der Bestimmung des Gehaltes an Methoxyl 0.2715 g AgJ, entsprechend 25.65% OCH₃.
- II. 0.2039 g vacuumtrockener Substanz einer anderen Darstellung lieferten bei der Verbrennung 0.4971 g CO₂ und 0.1300 g H₂O.
- III. 0.1232 g im Vacuum über Schwefelsäure gewichtskonstanter Substanz ergaben 0.2347 g AgJ entsprechend 25.13% OCH₃.

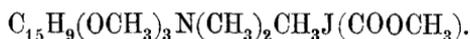
In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für $C_{21}H_{25}NO_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
	I.	II.	III.	
C	—	66·49	—	66·31
H	—	7·08	—	6·84
OCH_3	25·65	—	25·13	24·47

Die Bestimmung des Krystallwassers konnte nicht durchgeführt werden, weil die Substanz dasselbe noch bei 150° hartnäckig zurückhielt, während sie selbst bereits geschmolzen und gebräunt war.

Es darf wohl angenommen werden, dass die Trimethylcolchidimethinsäure in der Reaktionsmasse ursprünglich als Methyl ester vorhanden war, dieser aber während der Präparation verseift wurde.

C. Jodmethylat des Trimethylcolchidimethinsäuremethylesters.



Während, wie eben gezeigt wurde, bei der Einwirkung von Natriummethylat und Jodmethyl auf Trimethylcolchicinsäure unter Einhaltung eines nahezu aequimolecularen Verhältnisses der Ingredienzien eine Trimethylcolchidimethinsäure entsteht, wurde ausser derselben auch noch das Jodmethylat des in der NH_2 -Gruppe zweifach methylylten Trimethylcolchicinsäuremethylesters erhalten, wenn das 3—4-fache dieser Menge von Natrium und Jodmethyl angewendet wurde.

1·20 g Natrium wurden in 30 cm^3 Methylalkohol gelöst, 5 g Trimethylcolchicinsäure und 9 g Jodmethyl zugefügt und im geschlossenen Rohre 4 Stunden lang auf 110° erhitzt.

Die Lösung war nach dieser Zeit rothbraun. Im Rohre war geringer Druck.

Nachdem der Methylalkohol bis auf einen geringen Rest abdestillirt war, wurde durch Verdünnen mit Wasser ein krystallinischer Niederschlag erhalten, welcher an der Luft getrocknet 2·47 g betrug. Durch Umkrystallisiren aus Wasser und etwas Methylalkohol wurde diese Substanz gereinigt. Die Krystalle sind jodhändig und verkohlen bei 237° , ohne vorher zu schmelzen.

0·2215 *g* vacuumtrockener Substanz lieferten bei der Verbrennung mit Bleichromat, vorgelegter Silberspirale und Bleisuperoxyd 0·4105 *g* CO₂ 0·1142 *g* H₂O.

0·2199 *g* vacuumconstanter Substanz ergaben auf dieselbe Art verbrannt 0·4101 *g* CO₂ und 0·1100 *g* H₂O.

Zur Bestimmung des Gehaltes an Jod wurde 0·2414 *g* vacuumtrockener Substanz mit Natriumcarbonat geglüht und das entstandene Jodnatrium nach Volhard filtrirt. Es wurden 5·2 *cm*³ Silberlösung verbraucht, von welcher 1 *cm*³ 0·01062 *g* Jod anzeigt, mithin 0·055232 *g* Jod gefunden = 22·84%.

Der Methoxylgehalt wurde ebenfalls in der vacuumtrockenen Substanz bestimmt.

0·1936 *g* Substanz lieferten 0·3754 *g* AgJ, beziehungsweise — nach Abzug von 0·0365 *g* AgJ¹ — 0·3389 *g* AgJ, entsprechend 23·12% OCH₃.

0·2005 *g* Substanz ergaben 0·3791 *g*, beziehungsweise 0·3406 *g* AgJ, entsprechend 22·46% OCH₃.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$\underbrace{C_{23}H_{30}NO_5J \cdot H_2O}$
C	50·47	50·86	50·64
H	5·72	5·55	5·83
J	22·84	—	23·30
OCH ₃ . .	23·12	22·46	22·75

Die Bestimmung des Krystallwassers musste aufgegeben werden, da dasselbe noch bei 180° zurtickgehalten wurde, bei 200° aber Jodmethyl abgespalten wurde und die Substanz sich zersetzte.

¹ Zu dieser und den nächstfolgenden Methoxylbestimmungen wurde eine frische Jodwasserstoffsäure verwendet, von welcher 10 *cm*³ bei einem Blindversuch 0·0161 *g* AgJ ausschieden. Ausserdem wurde festgestellt, dass 0·0168 *g* AgJ abgeschieden wurden, als 0·1518 *g* Substanz im Methoxylapparate bloß mit einem bei 127° siedenden Gemisch von Eisessig und Essigsäureanhydrid durch 1½ Stunden gekocht wurde. Offenbar wurde Jodmethyl abgespalten und es wurde angenommen, dass dasselbe in der Substanzmenge proportionalem Masse geschehe beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure. Daher mussten 0·0161 *g* + (in diesem Falle) 0·0204 *g* AgJ von der bei der Methoxylbestimmung erhaltenen Menge Jodsilber in Abzug gebracht werden.

Aus dem Filtrat dieses vorstehend charakterisirten Jodids wird weiter noch die schon früher erwähnte, am Stickstoff zweifach methyilirte Trimethylcolchicinsäure gewonnen.

So lange noch eine Trübung im Filtrat entsteht, wird Wasser zugesetzt und die nach dem Filtriren klare Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt, Chloroform abdestillirt und der Rest mit Wasser weggekocht, wobei sich Harz ausscheidet. Die klare Lösung gibt beim Einengen auf dem Wasserbade Krystalle und ebenso werden solche auch noch aus dem Harze gewonnen. Diese Substanz zeigt einen Schmelzpunkt von 124—126° und die schon früher angeführten Reactionen der Trimethylcolchidimethinsäure.

Wählt man das Verhältniss, in welchem man Natrium und Jodmethyl auf Trimethylcolchicinsäure wirken lässt derart, dass man Natrium in der 3—4fachen theoretischen Menge, Jodmethyl aber in einem bedeutenden Überschusse anwendet, so erhält man nur das Jodid $C_{23}H_{30}NO_5J \cdot H_2O$, nicht aber noch ausserdem, wie vorher, die am Stickstoff zweifach methyilirte Trimethylcolchicinsäure.

1·20 g Natrium wurden in 20 cm^3 Methylalkohol gelöst, 5 g Trimethylcolchicinsäure und 15 g Jodmethyl zugefügt, in ein Rohr eingeschlossen und dieses 4 Stunden lang einer Temperatur von 110° ausgesetzt.

Im Rohr war bedeutender Druck, es entweicht Dimethyläther.

Die rothbraune Reactionsflüssigkeit wurde von Alkohol durch Destillation befreit und mit Wasser aufgenommen, wobei ein reichlicher krystallinischer, schmutzig orangefarbener Niederschlag entstand, von dem abfiltrirt wurde. In heissem Methylalkohol wurde derselbe gelöst, filtrirt, durch Zusatz kleiner Mengen Wasser aus dem alkoholischen Filtrate eine geringe Menge rostfarbigen Harzes gefällt, dieses entfernt, mehr Wasser zugefügt und der Alkohol aus dieser nun hellgelben Lösung verdampft.

Es wurden 1·62 g jodhaltige Krystalle (Ia) erhalten.

Der in Methylalkohol nicht gelöste, durch Behandlung mit demselben hellgelb gewordene Antheil wurde in heissem Wasser gelöst und gab nach dem Erkalten der Fraction Ia ähnliche Krystalle — 1·83 g (Ib), welche ebenfalls Jod enthielten.

Das Filtrat des schmutzig orangefarbenen Niederschlages, welcher aus den beiden mit Ia und Ib bezeichneten Substanzen

bestand, wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, dieses abdestillirt und der Rest mit Wasser weggekocht. Die heisse wässerige Lösung schied beim Erkalten schöne Krystalle aus, deren Mutterlauge im Vacuum über Schwefelsäure weitere Krystalle ergab — IIa — u. zw. 0·39 g.

Der in Wasser nicht gelöste Theil wurde durch Alkohol zur Lösung gebracht und gab, nachdem von dem beim Einengen und Verdünnen mit Wasser abgeschiedenen Harz abfiltrirt worden war, ebenfalls ein krystallinisches Product (IIb) im Gewichte von 0·34 g. Auch diese beiden letzterwähnten Körper — IIa und IIb — enthalten Jod.

Dass diese vier mit Ia, Ib, IIa, IIb bezeichneten Substanzen unter einander und mit dem früher erhaltenen Jodmethylat $C_{23}H_{30}NO_5J \cdot H_2O$ identisch sind, erhellt aus den folgenden Analysen:

0·2058 g vacuumtrockener Substanz Ia lieferten bei der Verbrennung mit Bleichromat und vorgelegter Silberspirale und Bleisuperoxyd 0·3806 g CO_2 und 0·1066 g H_2O .

0·1831 g derselben Substanz ergaben bei der Bestimmung des Methoxylgehaltes 0·3441 g AgJ, beziehungsweise 0·3078 g AgJ.¹

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{23}H_{30}NO_5J \cdot H_2O$
C	50·43	50·64
H	5·75	5·83
OCH_3	22·20	22·75

Die Jodbestimmungen wurden derart ausgeführt, dass die vacuumtrockene Substanz mit Natriumcarbonat geglüht und das entstandene Jodnatrium nach Volhard massanalytisch bestimmt wurde.

0·3053 g Substanz (Ia) verbrauchte 6·7 cm^3 $AgNO_3$ Lösung, von welcher 1 cm^3 0·010621 g Jod anzeigte. Die Substanz enthielt mithin 0·07116 g Jod.

0·2408 g Substanz (Ib) verbrauchte 5·2 cm^3 $AgNO_3$ -Lösung, enthielt daher 0·05523 g Jod.

0·2614 g Substanz (IIa) verbrauchte 5·7 cm^3 Silberlösung, enthielt also 0·06054 g Jod.

0·2712 g Substanz (IIb) verbrauchte 5·9 cm^3 Silberlösung, enthielt mithin 0·06266 g Jod.

¹ Vergl. Anmerkung S. 822.

In 100 Theilen :

	Gefunden				Berechnet für
	Ia.	Ib.	IIa.	IIb.	$C_{23}H_{30}NO_5J \cdot H_2O$
J.	23·31	22·93	23·16	23·10	23·30.

Wird dieses Jodmethylat des Trimethylcolchidimethinsäuremethylesters mit Ag_2O bei Gegenwart von Methylalkohol entjodet, vom Jodsilber abfiltrirt und der Methylalkohol aus dem Wasserbade abdestillirt, so wird schon bei dieser schonenden Behandlung merklich Trimethylamin abgespalten, was qualitativ durch den deutlich häringslakenartigen Geruch des alkoholischen Destillats, ferner durch Darstellung des schwer löslichen Golddoppelsalzes aus dieser mit Chlorwasserstoffsäure versetzten und eingedampften Flüssigkeit festgestellt wurde.

Der Destillationsrückstand besass unmittelbar nach dem Destilliren keinen Geruch. Als er aber einige Tage im verschlossenen Gefässe in Alkohol gelöst gestanden war, war wieder intensiver Trimethylamingeruch wahrzunehmen.

Dadurch erscheint die Gegenwart der Gruppe $-N(CH_3)J$ in der Verbindung nachgewiesen.

Es wird wohl möglich sein, aus der dem Jodmethylat entsprechenden freien Base zu einem stickstofffreien Derivate des Colchicins zu gelangen, dessen Untersuchung aller Voraussicht nach die Erkenntniss der Atomgruppierung in dem Kerne $C_{15}H_9$ sehr fördern wird.