

Über einige bromhaltige Abkömmlinge des Colchicins

von

S. Zeisel und **K. Ritter v. Stockert**.

(Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. Hochschule für Bodenkultur
in Wien.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Mai 1913.)

Dibromcolchicin. Colchicin in etwa einprozentiger wässriger Lösung wurde mit Bromwasser versetzt, bis eine anfänglich vorübergehende Ausscheidung bestehen blieb und sich nicht weiter vermehrte. Der Überschuß des Halogens (oder auch lose gebundenes Brom) wurde durch Zusatz von schwefeliger Säure beseitigt, der dichte amorphe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf einer Tonplatte bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Dabei hellte sich die ursprünglich ockergelbe Farbe des Produktes gegen Schwefelgelb hin auf. Ausbeute an lufttrockenem Produkt: 100 % vom Gewichte des Colchicins.

Zu den Analysen dienten Präparate, welche wegen ihrer amorphen Beschaffenheit und anscheinenden Zersetzlichkeit keine weitere Reinigung erfuhren und im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet wurden. Die Produkte verschiedener Darstellung sind in der nachfolgenden Zusammenstellung durch römische Ziffern unterschieden. Die Verbrennungen wurden mit gekörntem Bleichromat in offenem Rohre mit vorgelegtem Bleidioxyd und Silberquarz ausgeführt.

1a) 0·4280 g Substanz ergaben 0·1553 g H₂O und 0·7474 g CO₂

1b) 0·2303 g > > 0·1424 g AgBr.

II a)	0·2908 g	Substanz	ergaben	0·1030 g	H ₂ O	und	0·4974 g	CO ₂ .
II b)	0·1055 g	»	»	0·0706 g	AgBr.			
III	0·1564 g	»	»	0·1004 g	AgBr.			
IV a)	0·2124 g	»	»	0·0955 g	H ₂ O	und	0·3720 g	CO ₂ .
IV b)	0·1606 g	»	»	0·0960 g	AgBr.			

Somit in 100 Teilen:

	Gefunden						Berechnet für	
	I a)	I b)	II a)	II b)	III	IV a)	IV b)	C ₂₂ H ₂₃ Br ₂ NO ₆
C...	47·62	—	46·67	—	—	47·77	—	47·39
H ..	4·04	—	3·86	—	—	5·02	—	4·16
Br..	—	26·31	—	28·44	27·30	—	25·47	28·70

Das Produkt hatte demnach im wesentlichen die Zusammensetzung eines Dibromcolchicins. Die Annahme, daß ein Bromadditionsprodukt C₂₂H₂₅Br₂NO₆ vorgelegen sei, scheint uns aus einem später zu erörternden Grunde nicht zulässig.

Die Substanz schmolz in offener Kapillare unter Nachdunkeln zwischen 146 und 150° C. In geschlossener Kapillare trat bei etwa 110° Schwärzung und bis 125° C. vollständige Verflüssigung ein.

Als wir an Stelle eines Überschusses von Brom die für die Bildung des Dibromids berechnete Halogenmenge verwendeten, erhielten wir eine der oben beschriebenen Bromverbindung äußerlich ähnliche, jedoch bromärmere Substanz, deren Zusammensetzung auf ein Gemenge von Di- und Monobromid hinwies.

0·3522 g	vakuumentrockene	Substanz	ergaben	0·1800 g	AgBr.
0·3570 g	»	»	»	0·1430 g	H ₂ O und 0·6502 g CO ₂ .

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für	
		C ₂₂ H ₂₃ Br ₂ NO ₆	C ₂₂ H ₂₄ BrNO ₆
C	49·66	47·39	55·21
H	4·48	4·16	5·06
Br.....	21·69	28·70	16·72

Monobromcolchicin. Um die Existenz eines Monobromcolchicins sicherzustellen, wurden 4 g Colchicin in wässriger Lösung mit der für die Monobromierung berechneten Menge Brom in Form von gesättigtem Bromwasser versetzt, der entstandene Niederschlag in der beim Dibromcolchicin beschriebenen Weise behandelt und schließlich nach dem Trocknen in Methylalkohol gelöst. Nach eintägigem Stehen dieser Lösung bei mäßiger Winterkälte in einem mit Filterpapier bedeckten Becherglase hatten sich hellgelbe Krystallblättchen abgeschieden, welche abgesaugt und im Vakuum getrocknet der Analyse unterworfen wurden. Die analytischen Werte sind weiter unten sub I aufgeführt. Die Mutterlauge schied bei weiterem Stehenlassen eine zweite mehr körnigkrystallinische Fraktion ab, deren Analyse sub II folgt. Eine dritte Fraktion enthielt neben Krystallen viel amorphe Substanz. Die Krystallblättchen schmolzen in offener Kapillare scharf bei $151\cdot3^\circ$ (korrigiert), die körnigen Krystalle scharf bei $151\cdot5^\circ$, der Mischschmelzpunkt beider Fraktionen lag bei $151\cdot5^\circ$ C. Auch das Verhalten beim Schmelzen in geschlossener Kapillare war das Gleiche: Erweichen zwischen 117 bis 120° und Verflüssigung zwischen 133 bis 135° C. Es lag somit trotz des verschiedenen Habitus der Krystallisationen in beiden Fraktionen dieselbe Substanz vor, und zwar wie die nachstehenden Analysen zeigen, Monobromcolchicin mit einem Molekül Krystall-Methylalkohol. Zur Analyse wurden die Präparate zwischen Papier abgepreßt und im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

I a) 0·2283 g Substanz ergaben 0·1017 g H₂O und 0·4366 g CO₂.

I b) 0·1550 g > > 0·0581 g AgBr.

II a) 0·2203 g > > 0·0998 g H₂O und 0·4348 g CO₂.

II b) 0·2443 g > > 0·0908 g AgBr.

In 100 Teilen:

	Gefunden				Berechnet für	
	I a)	I b)	II a)	II b)	C ₂₂ H ₂₄ BrNO ₆	C ₂₂ H ₂₄ BrNO ₆ + CH ₃ OH
C	52·15	—	53·83	—	55·21	53·97
H	4·98	—	5·07	—	5·06	5·53
Br	—	15·95	—	15·82	16·72	15·66

Die Ausbeute an Monobromcolchicin blieb hinter der zu erwartenden weit zurück, offenbar infolge der Löslichkeit des Produktes in Wasser. Dementsprechend wurde durch Zusatz von überschüssigem Bromwasser zum wässrigen Filtrate des rohen Monobromcolchicins eine reichliche Füllung des bereits beschriebenen Dibromcolchicins erhalten.

Die der Entstehung des Dibromids vorangehende Bildung des Monobromproduktes gestattet den Schluß, daß jenes nicht ein Additions- sondern ein Substitutionsderivat des Colchicins ist. Durch die bloße Analyse wäre dies nicht festzustellen gewesen.

Tribromcolchicin. Bei Anwendung von wässriger Colchicinlösung konnte die Bromierung über den Eintritt von zwei Bromatomen nicht hinausgetrieben werden, weil sich das Dibromid infolge seiner geringen Löslichkeit in Wasser der weiteren Einwirkung des Broms durch Ausscheidung entzieht. Wird jedoch die Bromierung in einer homogen bleibenden Lösung, z. B. in methylalkoholischer, durchgeführt, so gelangt man bei Anwendung eines selbst sehr großen Überschusses von Brom zum Tribromcolchicin und damit zur Grenze der Bromierbarkeit des Colchicins bei gewöhnlicher Temperatur.

3 g Colchicin, in Holzgeist gelöst, wurden mit einer methylalkoholischen Bromlösung versetzt und die Mischung bei gewöhnlicher Temperatur im Dunklen stehen gelassen. Zum Farbenvergleiche wurde eine verdünnte Lösung von Brom in Methylalkohol danebengestellt. Nach eingetretener Entfärbung der Colchicinlösung wurde mit dem zeitweiligen Zusatz von Bromsolution fortgefahren bis zum Verbrauche von 8 Atomgewichten Brom für 1 Molekulargewicht Colchicin. Obwohl auch nach dem letzten Bromzusatz noch Aufhellung der Reaktionsflüssigkeit eintrat, wurde doch das entstandene Produkt durch Zugabe von Wasser ausgefüllt und analog dem Dibromid behandelt. Beim Trocknen im Vakuum nahm die Substanz vorübergehend einen deutlichen Vanillegeruch an. Sie schmolz in offener Kapillare scharf bei 131°, in geschlossener zwischen 118 und 122° C. Die Zusammensetzung der Substanz stimmte gut zur Formel des Tribromcolchicins $C_{22}H_{22}Br_3NO_6$.

- a) 0·2873 g Substanz ergaben 0·0901 g H₂O und 0·4308 g CO₂.
 b) 0·1400 g » » 0·1256 g AgBr.
 c) 0·1464 g » » bei der Methoxylbestimmung 0·2263 g Ag.

In 100 Teilen:

	Gefunden			Berechnet für
	a)	b)	c)	$C_{18}H_{10}(OCH_3)_4Br_3O_2$
C	40·90	—	—	41·50
H	3·51	—	—	3·49
Br.....	—	38·16	—	37·70
OCH ₃	—	—	20·43	19·52

Das Monobrom- und Dibromcolchicin enthalten das Brom in fester Bindung, derart, daß beim Erhitzen dieser Verbindungen mit einer Lösung von Alkali in Methylalkohol ein relativ kleiner, je nach den Versuchsbedingungen wechselnder Anteil des Halogens abgespalten wird. Aus dem Tribromcolchicin hingegen wird etwa ein Atom Brom leicht durch die Wirkung des Alkali eliminiert. Dies geht aus den nachstehend beschriebenen Versuchen hervor.

Einwirkung von methylalkoholischem Natriumhydroxyd auf Monobromcolchicin im geschlossenen Rohre. 0·4415 g Monobromcolchicin wurden in etwa 10 cm³ Methylalkohol gelöst, mit einer Lösung von 0·24 g Natrium in 10 cm³ 90prozentigen Holzgeist versetzt und im zugeschmolzenen Glasrohre durch vier Stunden auf 100° C. erhitzt. Der etwas dunkler gewordene Rohrinhalt wurde unter Vermeidung von Verlusten bis auf ein Drittel seines Volumens abdestilliert, mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Salpetersäure angesäuert und von dem erst nach dem Zusatze der Säure ausgeschiedenen Niederschlage abfiltriert. Das auf 250 cm³ gebrachte Filtrat wurde erschöpfend mit Chloroform ausgeschüttelt und hierauf in 200 cm³ der wässrigen Lösung das Bromion mittelst Silbernitrat bestimmt. Es wurden 0·0207 g AgBr, aufs Ganze umgerechnet 0·0259 g, erhalten entsprechend 0·0110 g Bromion oder sehr nahe 15%₀ des im Bromcolchicin enthaltenen Broms.

Einwirkung von methylalkoholischem Natriumhydroxyd auf Dibromcolchicin in geschlossenem Rohre. Der Versuch wurde in derselben Weise durchgeführt wie der vorhergehende. 0·365 g Dibromcolchicin lieferten insgesamt 0·0643 g AgBr entsprechend 0·0273 g Bromion oder etwa 27⁰/₀ des im Dibromid vorhandenen Broms.

Einwirkung von methylalkoholischem Kaliumhydroxyd auf Dibromcolchicin im offenen Gefäße. 0·8 g Dibromcolchicin wurden in 50 cm³ 90prozentigem Methylalkohol gelöst, das 3¹/₂ fache der dem gebundenen Brom äquivalenten Menge an Kaliumhydroxyd zugeführt und zwei Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Die etwas dunkler gewordene Lösung wurde durch Destillation aus dem Wasserbad so weit als möglich vom Methylalkohol befreit. Der Destillationsrückstand löste sich klar in Wasser, worauf er mit verdünnter Salpetersäure eine amorphe graugelbe Ausscheidung lieferte. Diese wurde nach der bekannten Behandlung vakuumtrocken zur Analyse gebracht. Die Substanz zeigte, grob angenähert, die Zusammensetzung eines Dibromcolchiceins C₂₁H₂₁Br₂NO₆.

a) 0·2116 g Substanz ergaben 0·0822 g H₂O und 0·3833 g CO₂.

b) 0·1132 g Substanz ergaben 0·0685 g AgBr.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für C ₂₁ H ₂₁ Br ₂ NO ₆
	a)	b)	
C	49·40	—	46·40
H	4·29	—	3·87
Br	—	25·74	29·44

Der Bromgehalt der ursprünglichen Substanz — zirka 29⁰/₀ — hatte bloß um etwa den zehnten Teil seines Betrages abgenommen, während er bei bloßer Verseifung des Dibromcolchicins zu Dibromcolchicein um einen geringen Betrag hätte zunehmen müssen. Man darf vermuten, daß neben der Verseifung in zurücktretendem Umfange die Bildung einer bromärmeren Verbindung C₂₁H₂₁Br(OH)NO₆ oder C₂₁H₂₀BrNO₆ statt-

gefunden hat, welche dem analysierten Präparat beigemischt war. Außerdem ist auch die Entstehung untergeordneter Mengen entacetylierter Abkömmlinge des Colchicins nicht ausgeschlossen.

Das unreine Dibromcolchicin schmolz in offener Kapillare unscharf bei 139° C.

Einwirkung von methylalkoholischem Natriumhydroxyd auf Tribromcolchicin in geschlossenem Rohre. Die Operation wurde ausgeführt, wie beim Dibromcolchicin beschrieben worden ist. 1·401 g Tribromcolchicin lieferten nach Erhitzen mit einer Lösung von 0·38 g Natrium in 90prozentigem Methylalkohol usw., insgesamt 0·4155 g AgBr entsprechend 0·1768 g Bromion, d. i. 33·4% jenes Broms, welches im verwendeten Tribromcolchicin gebunden war.

Einwirkung von methylalkoholischem Kaliumhydroxyd auf Tribromcolchicin in offenem Gefäße. Die Durchführung des Versuches erfolgte analog dem korrespondierenden beim Dibromcolchicin. Auch hier wurde ein in wässrigem Kali lösliches Produkt gewonnen, welches nach seiner Ausfällung usw. einen Bromgehalt von 30·18% aufwies, gegenüber 38·16% Brom im Ausgangsmaterial. Dem Bromgehalte und der Entstehungsweise nach könnte hier ein Dehydridibromcolchicin $C_{21}H_{19}Br_2NO_6$ vorliegen, dessen Bromgehalt 29·52% betragen sollte. Diese Vermutung müßte durch eine eingehendere Untersuchung des Produktes geprüft werden, als uns möglich gewesen ist.

Tribromcolchicin. 2 g Colchicin wurden in ungefähr 50 cm^3 ziemlich konzentrierter Essigsäure gelöst und mit einem Überschuße von Brom in Form einer 50prozentigen Lösung in Essigsäure gleicher Konzentration versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wurde die entstandene Bromverbindung in derselben Weise isoliert und das schwefelgelbe Produkt für die Analyse vorbereitet wie das Tribromcolchicin. Sie erwies sich als Tribromcolchicin mit einem Molekül Wasser $C_{21}H_{20}Br_3NO_6 + H_2O$.

- a) 0·2704 g Substanz ergaben 0·0861 g H₂O und 0·3894 g CO₂.
 b) 0·2825 g > > 0·0949 g H₂O und 0·4098 g CO₂.
 c) 0·1800 g > > 0·1553 g AgBr.

In 100 Teilen:

	Gefunden			Berechnet für	
	a)	b)	c)	C ₂₁ H ₂₀ Br ₃ NO ₆	C ₂₁ H ₂₀ Br ₃ NO ₆ +H ₂ O
C ..	39·27	39·56	—	40·52	39·37
H ..	3·56	3·76	—	3·24	3·47
Br..	—	—	36·70	38·55	37·45

Einwirkung von Kalilauge auf Tribromcolchicin im offenen Gefäß. 0·6 g Tribromcolchicin wurden mit einer Lösung von 0·15 g Kaliumhydroxyd durch eine Stunde am Rückflußkühler gekocht, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und die Füllung in üblicher Weise zur Analyse gebracht.

0·0734 g Substanz ergaben 0·525 g AgBr. In 100 Teilen waren somit 30·42 Teile Brom enthalten.

Dem Bromgehalte nach könnte das Produkt mit jenem identisch sein, welches aus der Behandlung des Tribromcolchicins mit Kali hervorgegangen ist.

Tribromtrimethylcolchicinsäure. 0·9 g Trimethylcolchicinsäure wurden in essigsaurer Lösung bromiert, der Überschuß des Broms mittelst schwefeliger Säure entfernt und der grüngelbliche Niederschlag durch Lösung in Methylalkohol und Wiederausfüllung gereinigt.

- a) 0·0776 g dieses Produktes, vakuumtrocken, ergaben 0·0734 g AgBr.
 b) 0·01638 g dieses Produktes, vakuumtrocken, ergaben 0·0622 g H₂O und 0·2502 g CO₂.

In 100 Teilen:

	Gefunden		Berechnet für
	a)	b)	C ₁₉ H ₁₈ Br ₃ NO ₅
C	—	41·63	39·31
H	—	4·21	3·07
Br.....	40·24	—	41·34

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß im wesentlichen Tri-bromtrimethylcolchicinsäure gemengt mit einer nicht großen Menge einer bromärmeren Verbindung vorgelegen ist.

Da die Untersuchung des gebromten Colchicins und seiner Derivate von anderer Seite in Angriff genommen wurde, möchten wir uns in eine weitergehende Diskussion unserer Beobachtungen nicht einlassen, zumal unsere Versuche vielfach lückenhaft geblieben sind. Nur möchten wir als ein greifbares Ergebnis unserer Arbeit hervorheben, daß wir feststellen konnten, daß bloß 3 Wasserstoffatome des Colchicins besonders leicht — ähnlich wie in aromatischen Verbindungen — durch Brom substituiert werden und daß eines der eingetretenen 3 Bromatome loser gebunden erscheint als die beiden andern. Letztere haben sich ähnlich schwer umsetzbar gezeigt, wie in der Regel das in die cyklischen Systeme von Benzolabkömmlingen eingetretene Halogen.