

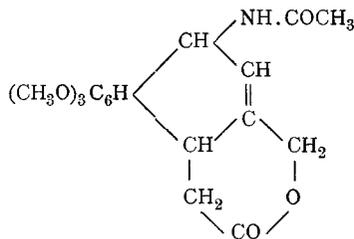
Über das Oxycolchicin

von

S. Zeisel und A. Friedrich.

(Vorgelegt in der Sitzung am 8. Mai 1913.)

Durch energische Oxydation des Colchicins $C_{22}H_{25}NO_6$ mit alkalischem Kaliumpermanganat erhielt A. Windaus¹ eine Trimethoxy-*o*-phtalsäure, welche er zunächst für ein Derivat des Oxyhydrochinons ansah, später² jedoch als den Trimethyläther der Pyrogallol-*o*-dicarbonsäure erkannte. Dem Colchicin viel näher steht das N-acetylcolchid $C_{18}H_{21}NO_6$, welches Windaus³ durch schonendere Behandlung der N-acetyltrimethylcolchicinsäure (Colchicëin) $C_{21}H_{23}NO_6$ mit demselben Oxydationsmittel erhielt und auf Grund seiner sonstigen Beobachtungen über Colchicinabkömmlinge als



ansprechen durfte.

Zur weiteren Aufklärung der Konstitution des Colchicins schien es wünschenswert, ein Oxydationsprodukt desselben kennen zu lernen, welches noch weniger abgebaut ist als das

¹ Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wissensch., Jahrg. 1910, 2. Abh.

² Briefliche Mitteilung an Zeisel vom 6. Dezember 1912.

³ L. c., Jahrg. 1911, 2. Abh.

Acetocolchid. Im Verlaufe eines längeren, das Colchicin betreffenden Briefwechsels konnte nun der eine von uns Herrn Windaus mitteilen, daß wir eine solche Substanz $C_{22}H_{23}NO_7$, das Oxycolchicin der vorliegenden Mitteilung, bereits 1890 dargestellt und soweit untersucht haben, als dies die Beschaffenheit der Verbindung und die damals zur Verfügung stehende geringe Menge derselben zuließen. Herr Windaus hat uns veranlaßt, über diese unsere bisher noch nicht veröffentlichten Beobachtungen zu berichten, was nun im Nachstehenden geschieht.¹

Wässrige Lösungen von reinem Colchicin wurden mit der üblichen aus Kaliumpyrochromat, Schwefelsäure und Wasser bestehenden Oxydationsmischung in kleinen Kolben zusammengebracht und ohne Rücksicht auf die dabei auftretende orangefarbige harzige Fällung unter kräftigem Schütteln über freier Flamme rasch zum Kochen erhitzt. Einige Zeit, nachdem sich die erwähnte Ausscheidung gelöst hatte, schied sich unter heftigem Stoßen ein bräunlich gefärbtes krystallinisches Produkt aus. Die Operation wurde unterbrochen, sobald die Flüssigkeit grün geworden war. Für je eine Operation wurden 0·65 bis 3·4 g Colchicin in 7 bis 14 prozentiger Lösung, Oxydationsgemisch mit 8 % Kaliumpyrochromat verwendet und stets das Mengenverhältnis $C_{22}H_{25}NO_6 : 3 K_2Cr_2O_7 : 15 H_2SO_4$ eingehalten, welches durch Vorversuche als das zweckmäßigste befunden worden war. Die Ausbeute an »Oxycolchicin« war bei jenen Darstellungen die beste, bei welchen zu den Einzeloperationen am wenigsten Colchicin verwendet worden war. So wurden aus 6·5 g Colchicin in 10 Operationen 2 g oder 30·8 % des Ausgangsmaterials an Oxycolchicin gewonnen, während 11·7 g des Alkaloids in 9 Operationen eine Ausbeute von 3·2 g oder 27·4 % und 27·2 g Colchicin, in 8 Operationen 5·9 g oder 21·7 % an krystallisiertem Oxydat ergaben.

¹ Der Inhalt unserer jetzigen Mitteilung deckt sich im wesentlichen mit dem einer Dissertation, welche von A. Friedrich 1890 der philosophischen Fakultät der Universität in Wien als Manuskript vorgelegt wurde.

Behufs Gewinnung flüchtiger Oxydationsprodukte wurde das Kölbchen, in welchem die Reaktion vor sich ging, durch einen nicht zu kurzen Kautschukschlauch mit einem nach abwärts gerichteten Kühler derart verbunden, daß das Schütteln während des Kochens nicht behindert war. Die so gewonnenen Destillate wurden mit jenem vereinigt, welches nach Vereinigung der Reaktionsmassen einer Anzahl zusammengehöriger Einzeloperationen, Abfiltrieren der krystallinischen Ausscheidungen und Destillieren der grünen Lösung unter entsprechendem Ersatz des übergegangenen Wassers bis zur Erschöpfung an flüchtigen sauren Substanzen erhalten worden war. In einzelnen Fällen wurde — immer mit positivem Erfolge — während der Oxydation auf Kohlendioxyd geprüft. Aus den grünen Destillationsrückständen vermochten wir, abgesehen von der qualitativ nachgewiesenen Oxalsäure, kein krystallisiertes Umwandlungsprodukt des Colchicins zu gewinnen.

Das aus einer Anzahl gleichgeführter Operationen stammende Oxycolchicin wurde mit kaltem Wasser gewaschen und anfangs aus 50-prozentigem, später aus 25-prozentigem Alkohol bis zur Konstanz des Schmelzpunktes umkrystallisiert.

Für die Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet, nur einmal im Vakuum über Schwefelsäure. Die Verbrennungen wurden im offenen Rohre mit gekörntem Bleichromat und vorgelegtem Bleidioxyd ausgeführt.

Es ergaben:

- I. 0·234 g Substanz 0·5445 g CO₂ und 0·121 g H₂O.
- II. 0·207 g Substanz 0·4815 g C₂O und 0·115 g H₂O.
- III. 0·2205 g Substanz 0·5135 g CO₂ und 0·109 g H₂O.
- IV. 0·2415 g Substanz 0·5643 g CO₂.
- V. 0·221 g Substanz 0·113 g H₂O.
- VI. 0·2285 g Substanz nach Zeisel's Verfahren 0·5152 g AgJ.
- VII. 0·2221 g Substanz nach Zeisel's Verfahren 0·4993 g AgJ.
- VIII. 0·1965 g vakuumtrockene Substanz nach Zeisel's Verfahren 0·4360 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Gefunden								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	im Mittel
C ..	63·46	63·44	63·51	63·69	—	—	—	—	63·42
H ..	5·73	6·19	5·51	—	5·96	—	—	—	5·86
OCH ₃	—	—	—	—	—	29·80	29·72	29·30	29·60

	Berechnet für	
	$C_{22}H_{23}NO_7$	$C_{22}H_{25}NO_7$
C	63·91	63·60
H	5·58	6·04
OCH_3	30·02	29·88

Die analytischen Werte an sich gestatten keine sichere Entscheidung zwischen den Formeln $C_{22}H_{23}NO_7$ und $C_{22}H_{25}NO_7$. Der Umstand, daß für das Colchicin die Zusammensetzung $C_{22}H_{25}NO_6$ sichergestellt erscheint und demselben der Charakter eines Aldehyds nicht zukommt, sowie auch die Art des angewandten Oxydationsmittels sprechen zu Gunsten der wasserstoffärmeren Formel.

Das Oxycolchicin krystallisiert in schwach gelblichen mikroskopischen Prismen von parallelepipedischem Habitus. Es ist unlöslich in kaltem, sehr wenig löslich in heißem Wasser. Die Gegenwart von Säuren und Alkalien erhöht die Löslichkeit in heißem Wasser. Kalter Alkohol löst die Substanz ziemlich gut, heißer Alkohol und Chloroform reichlich. Die Substanz schmilzt nach sorgfältigem Trocknen bei 266 bis 268° C, nach weniger sorgfältiger Trocknung bei 251° C.

Beim Zerdrücken von Kryställchen des Oxycolchicins unter konzentrierter Schwefelsäure tritt eine schön smaragdgrüne Färbung auf, durch Olivgrün in Braun übergehend. In konzentrierter Salpetersäure löst sich die Verbindung tief karminrot, mit nachfolgender Verfärbung in Violett und schließlich Braun.

Von flüchtigen Säuren wurden in den oben bei Beschreibung des Oxydationsverfahrens erwähnten Destillaten bloß Essigsäure und Ameisensäure vorgefunden, von denen die erstere unzweifelhaft — wenigstens zum Teil — ihre Entstehung dem im Colchicin präformierten Acetylreste verdankt, letztere hingegen aus den Methoxylgruppen der Muttersubstanz bei weitgehender Oxydation eines beträchtlichen Anteiles derselben hervorgegangen ist.

Das von einer größeren Zahl von Einzeloperationen stammende Destillat wurde mit titrierter Kalilauge genau neutralisiert. Nach genügender Einengung wurden aus dem Salzgemeinde die Säuren durch sukzessiven Zusatz von je einem Viertel der dem verbrauchten Kali äquivalenten Menge Schwefelsäure,

darauffolgende Destillation bis zur Trockene (zum Schlusse im Ölbade) in vier Fraktionen in Freiheit gesetzt. Da die beiden ersten Fraktionen bei einem mit einer kleinen Menge derselben ausgeführten Vorversuche ammoniakalische Silberlösung nicht reduzierten, wurden sie mittelst Silbercarbonat in Silbersalze übergeführt. Diese — platte, schwach graue Krystallnadeln — wurden analysiert. 0·118 g Silbersalz der I. Fraktion lieferten, vakuumtrocken verascht, 0·0762 g = 64·58% Ag; 0·225 g Silbersalz der II. Fraktion ergaben nach gleicher Behandlung 0·1452 g = 64·33% Ag. Essigsäures Silber enthält 64·67% Ag. Die III. Fraktion zeigte gegen ammoniakalische Lösung von Silbernitrat schwach, die IV. stark reduzierende Wirkung. Letztere lieferte mittelst Baryumcarbonat ein in Nadeln krystallisierendes Baryumsalz, von welchen 0·4989 g, bei 130° C. getrocknet, 0·5114 g BaSO₄ ergaben, entsprechend 60·33% Ba. Ameisensäures Baryum enthält 60·38% Ba.

Die Einwirkung von Salzsäure auf Oxycolchicin verläuft augenscheinlich analog der desselben Agens auf Colchicin. Wir vermochten die Abspaltung von Essigsäure und das Auftreten der grünen, gegen Salzsäure beständigen Eisenreaktion zu konstatieren, Erscheinungen, die ja auch den Übergang von Colchicin in Colchicein und weiterhin in Trimethylcolchicinsäure usw. begleiten. Aber es war uns nicht möglich, die den genannten Colchicinabkömmlingen entsprechenden je ein Sauerstoffatom mehr enthaltenden Umwandlungsprodukte des Oxycolchicins zu fassen. Unser Mißerfolg ist teils auf die ungünstigen Eigenschaften der betreffenden Umwandlungsprodukte des Oxycolchicins, teils auf die kleinen Quantitäten des letzteren zurückzuführen, die wir verarbeiten konnten.

Oxycolchicin wurde mit mäßig konzentrierter Salzsäure längere Zeit am Rückflußkühler gekocht. Die entstandene gelbe Lösung wurde aus dem Ölbade bis auf einen kleinen Rest abdestilliert, das Destillat über Silbercarbonat kochend eingengt und heiß filtriert. Teils beim Abkühlen, teils beim Verdunsten wurden aus dem Filtrat die charakteristischen Krystalle des Silberacetats erhalten, welche jedoch ihrer geringen Menge wegen nicht analysiert wurden. Aus dem Destillationsrückstande schied sich beim Erkalten eine braune, amorphe Substanz aus, deren Filtrat an Chloroform ein braunes Harz abgab, während die mit Chloroform erschöpfte, noch immer gelbe Lösung nach dem Abdampfen einen gummiartigen Rückstand hinterließ. An einem Teile des Filtrates des freiwillig ausgeschiedenen Harzes wurde mittelst Ferrichloridlösung die oben erwähnte schmutziggelbe, auf Zusatz von Salzsäure reiner grün werdende Färbung beobachtet.

Oxycolchicin löst sich in kalter Kalilauge nicht, besitzt daher nicht die Eigenschaften einer Säure. Nach längerem

Kochen tritt allmähliche Lösung ein, ohne daß sich beim Erkalten wieder etwas ausscheidet. Es konnte festgestellt werden, daß dabei Methylalkohol und Essigsäure entstehen. Auch hier ließen sich gut definierte Produkte der stattgefundenen Entmethylierung und Entacetylierung des Oxycolchicins nicht gewinnen.

Oxycolchicin wurde in Wasser suspendiert, das Anderthalbfache der äquimolekularen Menge an Kaliumhydroxyd hinzugefügt und so lange am Rückflußkühler gekocht, bis die bernsteingelbe Lösung auch nach dem Erkalten klar blieb. Durch Abdestillieren von zwei Dritteln der Flüssigkeit und Wiederholung dieser Operation mit den gewonnenen Destillaten, bis der letzt übergegangene Anteil nur mehr wenige Kubikzentimeter betrug, wurde der etwa entstandene Methylalkohol konzentriert. Ein Teil des letzten Destillates erzeugte, dem Zeisel'schen Verfahren unterworfen, Jodsilber. Der erste Destillationsrückstand ließ auf Zusatz von verdünnter Schwefelsäure einen gelben amorphen Niederschlag fallen, dessen Filtrat unter wiederholter Erneuerung des übergegangenen Wassers — zum Schlusse jedesmal aus dem Ölbade — abdestilliert wurde. Aus dem sauren Destillate konnte in bekannter Weise eine kleine Menge eines Silbersalzes vom Aussehen und dem Metallgehalte des Silberacetats gewonnen werden. 0·060 g Silbersalz lieferten 0·039 g = 65·00% Ag. Aus dem vorhin erwähnten amorphen Niederschlage konnte keine analysenfähige Substanz erhalten werden.

Wir konnten endlich noch feststellen, daß unser Oxycolchicin durch Hydroxylamin verändert wird. Das so entstandene Reaktionsprodukt vermochten wir jedoch nicht zur Analyse zu bringen.

1 g Oxycolchicin wurde in Alkohol gelöst und eine alkoholische Lösung von Hydroxylaminchlorhydrat hinzugefügt. Dabei trat unter merklicher Erwärmung Orangefärbung ein. Nach Zusatz von Kalilauge bis zur alkalischen Reaktion, viertelstündigem Kochen am Rückflußkühler und Abdestillieren des Alkohols wurde ein honigartiger Destillationsrückstand erhalten, welcher sich klar in Wasser löste und auf Zusatz von Salzsäure einen flockigen gelben Niederschlag lieferte, aus welchem ebensowenig wie aus dessen Filtrat ein krystallisierbares Produkt abgeschieden werden konnte.

Aus der Zusammensetzung und den Eigenschaften des Oxycolchicins scheint uns hervorzugehen, daß es aus dem Colchicin entsteht, indem ein >CH_2 -Rest desselben zu $\text{>C}=\text{O}$ oxydiert wird.

Die weitere Untersuchung des Oxycolchicins wurde Herrn A. Windaus überlassen.