

Badische Landesbibliothek Karlsruhe

Digitale Sammlung der Badischen Landesbibliothek Karlsruhe

Die Bildung der Erdalkaliperoxyde

Engler, Carl

Heidelberg, 1910

Untersuchungen über Colchicin I.

[urn:nbn:de:bsz:31-289891](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-289891)

Sitzungsberichte
der Heidelberger Akademie der Wissenschaften
Stiftung Heinrich Lanz
Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse

=====
Jahrgang 1910. 2. Abhandlung.
=====

Untersuchungen über Colchicin. I.

Von

[*dolf*]

A. WINDAUS

in Freiburg i. B.

Eingegangen am 2. Februar 1910

Vorgelegt von J. v. Kries



Heidelberg 1910
Carl Winter's Universitätsbuchhandlung

Verlags - Nr. 408.

Blattauschnitt
der Heidelberger Akademie der Wissenschaften
Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse
Jahrgang 1910

Untersuchungen über Goldstein I

A. W. W. W.

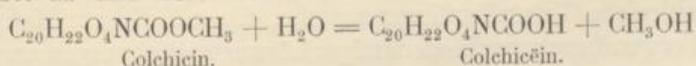


Heidelberg 1910
Verlag von C. Winter

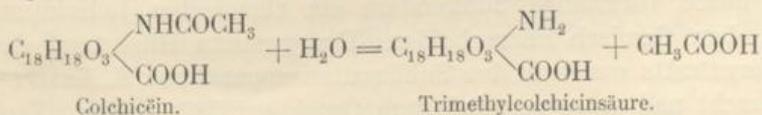
Die chemische Erforschung des Colchicins, des wirksamen Bestandteils der Herbstzeitlose, ruht seit über zwanzig Jahren. Es ist überraschend, daß die Chemiker diesem Alkaloid, das als Gichtmittel bekannt und geschätzt ist¹⁾, ein so geringes Interesse entgegenbringen; dabei ist bisher über die Konstitution des Colchicins so wenig bekannt, daß eine Wiederaufnahme der alten Arbeiten ebenso wünschenswert wie aussichtsreich erscheint.

Ich habe darum gerne einer Anregung der Firma C. F. Böhringer & Söhne (Mannheim-Waldhof) Folge geleistet und die Bearbeitung des Colchicins in Angriff genommen. Für das Entgegenkommen, das mir die Firma Böhringer & Söhne bei der Beschaffung des Materials bewiesen hat, spreche ich meinen besten Dank aus.

Colchicin kommt in zwei Formen in den Handel, als Colchicin crystallisatum und als Colchicin purissimum amorph. Das Colchicin crystallisatum ist das mit Kristall-Chloroform kristallisierte Colchicin, das Colchicin purissimum amorph. ist von Kristall-Chloroform befreit und besitzt kein Kristallisationsvermögen mehr. Dem Colchicin kommt nach ZEISEL²⁾ die Formel $C_{22}H_{25}O_6N$ zu. Beim Kochen mit angesäuertem Wasser spaltet es Methylalkohol ab und liefert Colchicëin



Das Colchicëin zerfällt beim Kochen mit verdünnten Säuren in Essigsäure und Trimethylcolchicinsäure.



¹⁾ EBSTEIN, *Über die Natur und Behandlung der Gicht*, 2. Auflage, 1906, S. 363.

²⁾ *Monatshefte für Chemie* IV, 162 [1883]; VII, 557 [1886]; IX, 1 und 865 [1888].

Die Trimethylcolchicinsäure enthält nach den Bestimmungen ZEISELS drei Methoxylgruppen; ihre Formel kann also aufgelöst

werden in $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_{15}\text{H}_9 \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{matrix}$. Die Rückverwandlung der Tri-

methylcolchicinsäure in Colchicin und Colchicin ist geglückt.

Durch diese Untersuchungen ZEISELS ist die Anordnung der an Sauerstoff und Stickstoff gebundenen Seitenketten ziemlich sicher aufgeklärt worden; über den Bau des Kohlenstoffkernes im Colchicin sind indessen bisher noch keine Mitteilungen publiziert worden.

Hier haben meine Versuche eingesetzt, und ich habe zunächst versucht, ob es durch energische Oxydation gelingen könnte, einen widerstandsfähigen Komplex aus dem Colchicin abzuscheiden:

10 g Colchicin wurden in einem großen Kolben in 100 ccm 5 prozentiger Kalilauge gelöst und in der Kälte allmählich mit 500 ccm einer 4prozentigen Kaliumpermanganatlösung versetzt; dann wurde die Masse im kochenden Wasserbad erhitzt und mit einer heißen konzentrierten Kaliumpermanganatlösung weiter oxydiert. Es wurden im ganzen 80 g Kaliumpermanganat hinzugegeben, die nach etwa sechsständigem Erhitzen verbraucht waren. Die vom Mangansuperoxyd abfiltrierte Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure genau neutralisiert und zur Ausfällung der gebildeten Oxalsäure mit Calciumchlorid in sehr geringem Überschuß versetzt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung stark eingedampft, mit Schwefelsäure angesäuert und im Ätherextraktionsapparat mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Äther hinterließ beim Verdunsten eine gelbbraune, amorphe Masse.

Zahlreiche Kristallisationsversuche, die mit diesem Material unter Verwendung verschiedenartiger Lösungsmittel vorgenommen wurden, mißlangen; ebensowenig glückte es, ein Salz oder ein anderes Derivat zur Kristallisation zu bringen. Endlich gelang es, durch vorsichtige Sublimation ein chemisches Individuum aus dem Gemisch abzuscheiden: Der gesamte Rückstand des Ätherextrakts wurde in den Sublimationsapparat von R. KEMPF²⁾ gebracht und unter vermindertem Druck auf 220° erhitzt. Nach zwei Stunden war die Sublimation beendet; das in der Subli-

²⁾ *Journal für praktische Chemie*, 78, 207 [1908].

mationsröhre befindliche Material wurde herausgelöst und aus Äther umkristallisiert, wobei es in langen, seidenglänzenden Nadeln erhalten wurde. Ausbeute 1,4—1,6 g.

Die neue Substanz schmilzt beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen bei 143—144°. Gegen Lackmus reagiert sie neutral; sie ist leicht löslich in Chloroform, Benzol und Azeton, schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. In kaltem Wasser ist sie fast unlöslich, in heißem Wasser löst sie sich unter Zersetzung; hierbei entsteht eine Verbindung mit sauren Eigenschaften. Die Verbindung verhält sich also wie ein Säureanhydrid.

Die Analyse zeigt, daß der neuen Substanz die Formel $C_{11}H_{10}O_6$ zukommt.

0,1589 g	Sbst.:	0,3225 g	CO_2 ,	0,0637 g	H_2O
0,1232 g	Sbst.:	0,2493 g	CO_2 ,	0,0446 g	H_2O
$C_{11}H_{10}O_6$	Ber.	C 55,44		H 4,23	
	Gef.	C 55,35,		55,19 H 4,48,	4,05.

Eine Methoxylbestimmung nach ZEISEL ergab einen Gehalt an drei Methoxylen.

0,1241 g Subst. gaben 0,3542 g AgJ.

Berechnet für $C_{11}H_{10}O_6$ (3 Methoxylgruppen) 39,09%.

Gefunden 37,71%.

Um das Anhydrid in die entsprechende Säure zu verwandeln, wurden 3 g Substanz mit 30 ccm Wasser kurze Zeit gekocht, bis Lösung eingetreten war, und dann auf ein kleines Volum eingedampft. Beim Abkühlen und Stehenlassen kristallisierte die gebildete Säure in großen, durchsichtigen Tafeln aus; sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Azeton, ziemlich leicht löslich in Äther, wenig löslich in Chloroform, unlöslich in Benzol und Petroläther. Beim Erhitzen der Säure sublimiert das Anhydrid; der Schmelzpunkt liegt bei raschem Erhitzen bei 175—176°. Die lufttrockene Substanz enthält kein Kristallwasser.

Die Analyse führt zu der erwarteten Formel $C_{11}H_{12}O_7$.

0,1722 g	Sbst.:	0,3240 g	CO_2 ,	0,0749 g	H_2O
$C_{11}H_{12}O_7$	Ber.	C 51,54		H 4,72	
	Gef.	C 51,32		H 4,87.	

Methoxylbestimmung:

0,1969 g Sbst. gaben 0,5220 g. AgJ.

Berechnet für $C_{11}H_{12}O_7$ (3 Methoxylgruppen) 36,33%.

Gefunden 35,03%.

Titration:

0,2901 g Sbst. verbrauchten 23,2 ccm $\frac{1}{10}$ n. Lauge.Äquivalentgewicht für $C_{11}H_{12}O_7$. Berechnet 128.

Gefunden 125.

Von den Salzen sind nur das Silbersalz und das Bleisalz in Wasser unlöslich; das Baryumsalz wird aus seiner wäßrigen Lösung durch Zusatz von Alkohol in langen Nadeln ausgefällt.

Zur weiteren Charakterisierung der Säure wurde das Anil bereitet: 1 g Säure $C_{11}H_{12}O_7$ wurden mit frisch destilliertem Anilin versetzt und das überschüssig zugesetzte Anilin aus einem auf 210° erhitzten Ölbad abdestilliert; der verbleibende Rückstand erstarrte beim Abkühlen kristallinisch und wurde einige Male aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, wobei er in langen, farblosen Nadeln erhalten wurde. Das Anil ist in heißem Alkohol leicht löslich, in Wasser unlöslich und schmilzt bei 146° . Die Analyse zeigt, daß es die erwartete Zusammensetzung besitzt.

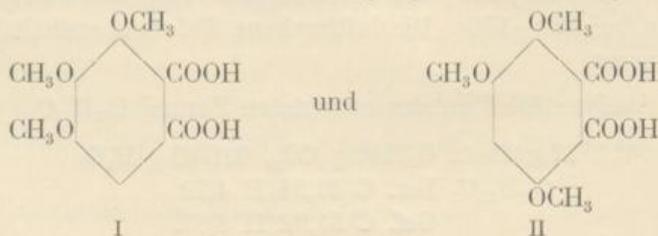
0,1503 g Sbst.: 0,3603 g CO_2 , 0,0664 g H_2O . $C_{17}H_{15}O_5N$. Ber. C 65,15 H 4,83

Gef. C 65,38 H 4,94.

Aus den mitgeteilten Versuchen ergibt sich, daß bei energischer Oxydation des Colchicins eine Dikarbonsäure $C_{11}H_{12}O_7$ gebildet wird. Da letztere bestimmt drei Methoxylgruppen enthält, kann ihre Formel aufgelöst werden in $(CH_3O)_3C_6H$ $\begin{matrix} \text{COOH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$.

Die Säure ist also eine Trimethoxyphthalsäure und zwar, wie die leichte Anhydridbildung beweist, eine Trimethoxy-o-phthalsäure.

Es sind nur zwei Trimethoxy-o-phthalsäuren möglich:



Die eine (I) ist ein Derivat des Pyrogallols und in der Literatur als Trimethyläthergallokarbonsäure beschrieben.⁴⁾ Die andre (II) ist ein Derivat des Oxyhydrochinons und noch nicht synthetisch bereitet worden. Die Säure aus Colchicin unterscheidet sich in ihrem Schmelzpunkt und in ihren Eigenschaften so deutlich von der Trimethyläthergallokarbonsäure, daß eine Identität ausgeschlossen ist; es muß ihr also die Formel II zukommen. Ich werde versuchen, diese Schlußfolgerung auf synthetischem Wege zu prüfen.

Für die vorliegende Untersuchung sind mir Mittel von der Heidelberger Akademie der Wissenschaften bewilligt worden. Es sei mir gestattet, hierfür meinen ergebenen Dank auszusprechen.

⁴⁾ FEIST, *Archiv der Pharmazie*, 245, 617 [1907].



C. F. Wintersche Buchdruckerei.