

В. В. КИСЕЛЕВ и Г. П. МЕНЬШИКОВ

### ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЛХАМИНА

(Представлено академиком В. М. Родионовым 26 XI 1952)

Недавно описанный колхамин является алкалоидом *Colchicum speciosum* Stew. (1). При ацетилировании колхамина уксусным ангидридом в присутствии пиридина с хорошим выходом получается N-ацетилколхамин. N-ацетилколхамин кристаллизуется из уксусноэтилового эфира или ацетона, т. пл. 227—228°. Он легко растворим в хлороформе и спирте, растворим в ацетоне и уксусноэтиловом эфире, трудно растворим в воде. Кислые водные растворы окрашены в желтый цвет. Цветная реакция с хлорным железом такая же, как у колхицина и колхамина, т. е. зеленая окраска появляется только после нагревания  $[\alpha]_D^{20} = -166,3^\circ$  (спирт,  $c = 1,268$ ).

Найдено %: С 67,17; 67,21; Н 6,63; 6,65; N 3,45; 3,56  
C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N. Вычислено %: С 66,82; Н 6,54; N 3,39

При нагревании с обратным холодильником колхамина с избытком иодистого метила в ацетоновом растворе было получено около 30% от теории N-метилколхамина. Большая часть исходного колхамина выделена в виде его иодпидрата, который кристаллизуется из хлороформа, образуя тонкие иглы с т. пл. 197°. С хорошим выходом N-метилколхамин получается при 15-минутном нагревании на кипящей водяной бане колхамина в смеси формалина и муравьиной кислоты. N-метилколхамин кристаллизуется из уксусноэтилового эфира в виде блестящих продолговатых кристаллов, т. пл. 201—202°. Его растворимость в различных растворителях и цветные реакции с разбавленными кислотами и хлорным железом подобны таковым колхамина. N-метилколхамин несколько растворим в эфире. Он является более слабым основанием, чем колхамин: его спиртовой раствор дает очень слабую щелочную реакцию на лакмус.  $[\alpha]_D^{20} = -127,8^\circ$  (спирт,  $c = 1,048$ ).

Найдено %: С 68,71; 68,52; Н 7,13; 7,06; N 3,48; 3,45  
C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>N. Вычислено %: С 68,56; Н 7,01; N 3,64

Описанные результаты ацетилирования и метилирования подтверждают наличие вторичной аминогруппы в колхамине.

Подобно колхицину, колхамин содержит одну легко омыляемую разбавленными кислотами метоксильную группу. Продукт реакции, по аналогии с колхицином названный нами «колхамеин», представляет собой желтый порошок, который после нескольких перекристаллизаций из ацетона плавился при 133—137°. Он легко растворим в хлороформе, растворим в ацетоне и уксусноэтиловом эфире, трудно растворим в эфире, метиловом и этиловом спиртах, не растворяется в воде, растворяется в разбавленной соляной кислоте и в растворе соды. Из щелочного раство-

ра колхамеин можно осадить путем добавления сульфата аммония. Спиртовые растворы колхамеина являются щелочными на лакмус. Колхамеин с хлорным железом моментально дает зеленую окраску.  $[\alpha]_D^{20} = 156,6^\circ$  (спирт,  $c = 0,977$ ).

Найдено %: С 66,84; 67,06; Н 6,28; 6,59; N 3,88; 3,91;  $\text{OCH}_3$  25,53  
 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ . Вычислено %: С 67,22; Н 6,42; N 3,92; 3  $\text{OCH}_3$  26,05

Иодгидрат колхамеина плавится при  $245^\circ$  (с разложением).

При метилировании колхамеина смесью формалина и муравьиной кислоты мы получили N-метилколхамеин — желтоватое вещество, кристаллизующееся из спирта, т. пл.  $132\text{—}134^\circ$ . N-метилколхамеин легко растворим в хлороформе, растворим в спирте, ацетоне и уксусноэтиловом эфире, не растворяется в воде. В растворе соды, так же как и в разбавленной соляной кислоте, N-метилколхамеин растворим. Реакция его спиртовых растворов нейтральна на лакмус. С хлорным железом он дает такую же реакцию, как колхамеин и колхицин.  $[\alpha]_D^{22} = 240,2^\circ$  (спирт,  $c = 0,841$ ).

Найдено %: С 68,38; 68,36; Н 6,66; 6,65; N 3,98; 3,76  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ . Вычислено %: С 67,91; Н 6,74; N 3,77

N-метилколхамеин получен и при омылении N-метилколхамина.

Известно, что при действии на колхицин иода в щелочной среде колхицин превращается в N-ацетилиодколхинол (2). Аналогичное превращение в этих условиях претерпевает и колхамеин. Продукт реакции мы осаждали путем прибавления к щелочному раствору избытка сульфата аммония и извлекали хлороформом. Остаток после полной отгонки хлороформа закристаллизовал из ацетона. При перекристаллизации из ацетона отделено незначительное количество трудно растворимого в ацетоне мелкокристаллического вещества с т. пл.  $220\text{—}221^\circ$ , которое ближе не исследовано. Главный продукт реакции легко растворим в ацетоне и кристаллизуется из него в виде призм, т. пл.  $142^\circ$ . Вещество растворимо в разбавленной соляной кислоте, причем желтой окраски не появляется. Аналогично N-ацетилиодколхинолу, оно содержит иод, в воде не растворяется, легко растворимо в разбавленном едком натре и не дает цветной реакции с хлорным железом.  $[\alpha]_D^{15,5} = 20,0$  (спирт,  $c = 0,506$ ).

Найдено %: N 3,02; 2,87  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ . Вычислено %: N 3,08

При действии на колхицин метилата натрия в метанольном растворе получается колхициновая кислота (3, 4). Аналогичное превращение происходит и с N-метилколхамином, но реакция протекает значительно медленней. Колхицин полностью превращается в колхициновую кислоту уже после 30-минутного нагревания (4), а в нашем случае даже после 4 час. нагревания выход N-метилколхаминовой кислоты не превышал 60% от теории. N-метилколхаминовая кислота не растворяется в воде, растворима в растворе соды и разбавленной соляной кислоте. Кислые растворы бесцветны и не дают цветной реакции с хлорным железом. N-метилколхаминовая кислота хорошо растворима в хлороформе, кристаллизуется из уксусноэтилового эфира и спирта, т. пл.  $237^\circ$ .  $[\alpha]_D^{17} = 145,4^\circ$  (спирт,  $c = 0,447$ ).

Найдено %: С 68,03; Н 6,62; N 3,79  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ . Вычислено %: С 67,91; Н 6,74; N 3,77

Омыление колхамина и N-метилколхамина с образованием, соответственно, колхамеина и N-метилколхамеина, воздействие иода на колхамеин с образованием фенольного иодсодержащего продукта и преоб-

разование N-метилколхаминна в N-метилколхаминовую кислоту свидетельствуют о химической близости колхаминна и колхицина. Таким образом, предположение о том, что колхамин отличается от колхицина только наличием метиламиногруппы вместо ацетамидной группы, получает твердое обоснование.

Для окончательного доказательства мы метилировали дезацетилколхицин (триметилколхициновую кислоту Цейзеля) иодистым метилом: ацетоновый раствор дезацетилколхицина (1 M) и иодистого метила (1,1 M) нагревали 8 час. в запаянной трубке в кипящей водяной бане. После упарки раствора кристаллизовался иодгидрат N-диметилдезацетилколхицина с выходом 34,5% от теории, считая на исходное вещество. После перекристаллизации из спирта т. пл. 249° с разложением. Свободное основание кристаллизуется из спирта, т. пл. 132—133°.  $[\alpha]_D^{24} = 241,4^\circ$  (спирт,  $c = 0,793$ ).

Найдено %: C 67,69; 67,98; H 6,43; 6,59; N 3,52; 3,68  
C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N. Вычислено %: C 67,94; H 6,74; N 3,77

Вещество идентично N-метилколхамеину и не дает снижения температуры плавления в смеси с ним.

Из изложенного следует, что: 1) колхамин является N-метилдезацетилколхицином, 2) колхамеин — N-метилдезацетилколхицеином, 3) продукт воздействия иода на колхамеин — N-метилиодколхинолом, 4) N-метилколхаминовая кислота — N-диметилдезацетилколхициновой кислотой, 5) N-ацетилколхамин — N-метилколхицином.

Как известно, попытки получения N-метилколхицина, исходя из колхицина, не увенчались успехом (3, 4). N-метилколхицин и N-диметилдезацетилколхицеин упомянуты в работе Иоганни и Цейзеля (5), но в указанной работе эти вещества недостаточено охарактеризованы, а возможность получения их по приводимому там методу весьма сомнительна.

Всесоюзный научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт  
им. С. Орджоникидзе

Поступило  
6 XI 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> В. В. Киселев, Г. П. Меньшиков, А. А. Беэр, ДАН, 87, № 2 (1952).  
<sup>2</sup> A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wissensch., Mathem.-naturw. Kl., Abt. A, 5 A, 18 Abh. (1914). <sup>3</sup> М. Н. Шуккина, Г. М. Боролина, Ю. Н. Шейнкер, ЖОХ, 21, 735 (1951). <sup>4</sup> F. Santavy, Helv. Ch. Acta, 31, 821 (1948). <sup>5</sup> G. Johann, S. Zeisel, M., 9, 865 (1888).