

В. В. КИСЕЛЕВ

**ПОЛУЧЕНИЕ N-МЕТИЛКОЛХАМИНА ИЗ КОЛХИЦИНА
И ОБ ИДЕНТИЧНОСТИ КОЛХАМИНА И АЛКАЛОИДА F**

(Представлено академиком И. Н. Назаровым 31 III 1954)

Ранее было доказано, что колхамин является дезацетил-N-метилколхицином, а N-метилколхамин — N-диметилдезацетилколхицином ⁽¹⁾. В настоящей статье сообщается о получении N-метилколхамина из колхицина.

Обычно колхицин омыляют в дезацетилколхицин по общепринятой методике Цейзеля ⁽²⁾. Согласно этой методике нужно обязательно выделять в качестве промежуточного продукта колхицин. Мы проводили омыление в одну стадию. В качестве примера такого омыления приводим следующий опыт.

3 г колхицина растворили при нагревании в 12,5 мл воды. К кипящей смеси добавили 1,8 мл соляной кислоты удельного веса 1,15 (0,61 г хлористого водорода, что составляет 2,22 моля, если принять взятое количество колхицина за 1 моль). После кипячения в течение приблизительно 15 мин. кристаллизовался колхицин. Далее смесь кипятили до полного растворения осадка. Продолжительность кипячения около 12 час. Кислый раствор дважды извлекли приблизительно равными объемами хлороформа. Хлороформную вытяжку промыли 3—4 раза водой. Промывную воду после извлечения хлороформом присоединили к кислому раствору. После упарки последнего закристаллизовался хлоргидрат дезацетилколхицина, вес 2,21 г, выход 77,6%.

Полученный хлоргидрат дезацетилколхицина суспендировали в метиловом спирте и метилировали, прибавляя к суспензии раствор диазометана в эфире. По окончании реакции избыток диазометана и растворители были отогнаны. Из остатка, согласно литературным данным ⁽³⁾, в виде битартрата выделили дезацетилколхицин. Температура плавления битартрата после перекристаллизации из смеси спирта и воды 221—222°.

Дезацетилколхицин был получен и непосредственно из колхицина. 0,25 г сухого колхицина растворили в 5 мл раствора 0,52 г хлористого водорода в абсолютном метаноле. После стояния в течение нескольких суток кислый раствор вылит в 50 мл воды и 3 раза извлечен хлороформом. Из вытяжки выделен колхицин, не вошедший в реакцию. Из кислого маточника получено 0,04 г битартрата основания. Вещество оказалось идентичным продукту, выделенному после метилирования дезацетилколхицина диазометаном. Это доказано отсутствием снижения температур плавления смесей битартратов и иодгидратов. Температура плавления иодгидрата дезацетилколхицина 218—219°.

Из битартрата дезацетилколхицина мы выделяли свободное основание и метилировали его смесью формалина и муравьиной кислоты. N-метилколхамин, синтезированный из колхицина, плавится при той же температуре (201—202°), что и N-метилколхамин, полученный из колх-

амин. Смесь обоих веществ не дает снижения температуры плавления. $[\alpha]_D^{20} -123,9^\circ$ (спирт, $c = 0,480$).

Найдено %: С 68,97; 69,11; Н 7,12; 6, 97; N 3,84; 3,76
 $C_{22}H_{27}O_5N$. Вычислено %: С 68,56; Н 7,01; N 3,64

Вышеописанный переход от колхицина к N-метилколхамину является новым доказательством правильности установленного ранее строения колхамина.

В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих об идентичности колхамина и алкалоида F, неоднократно выделенного Шантавым из *Colchicum autumnale* L. (6-11). Свойства обоих алкалоидов и их производных сопоставлены в табл. 1. В вопросе идентичности их остается только одно затруднение: аналитическим путем Шантавый (9) установил в алкалоиде F содержание ацетильной группы, достигающее 4%. Этот факт остается пока без должного объяснения и не соответствует химической природе колхамина.

Таблица 1

Сопоставление свойств колхамина и алкалоида F

	Колхамин	Алкалоид F
Алкалоид		
Состав	$C_{21}H_{25}O_5N$ (4)	$C_{21}H_{25}O_5N$ (12)
Т. пл. в $^\circ C$	181—182 $^\circ$ (4)	184—186 $^\circ$ (9)
Удельн. вращение . . .	—125,5 $^\circ$ ($t=20^\circ$, $CHCl_3$, $c=1,408$)*	—127,3 $^\circ$ +2 $^\circ$ ($t=18^\circ$, $CHCl_3$, $c=1,1235$) (9)
Продукт гидролиза		
Состав	$C_{20}H_{23}O_5N$ (колхамеин) (1)	
Т. пл. в $^\circ C$	133—137 $^\circ$ (из ацетона) (1)	138—139 $^\circ$ (из метанола) (13)
Удельн. вращение . . .	—214,3 $^\circ$ ($t=21^\circ$, $CHCl_3$, $c=0,541$); —156,6 $^\circ$ (спирт, $c=0,977$) (1)	—219 $^\circ$ ($t=21^\circ$) (13)
Продукт ацетилиро- вания		
Состав	$C_{23}H_{27}O_6N$ (1)	$C_{23}H_{27}O_6N$ (12)
Т. пл. в $^\circ C$	227—228 $^\circ$ (1)	227—229 $^\circ$ (13); 230—231 $^\circ$ (12)
Удельн. вращение . . .	—240,1 $^\circ$ ($t=21^\circ$, $CHCl_3$, $c=0,629$); —166,3 $^\circ$ (спирт, $c=1,268$) (1)	—240,8 ($t=17^\circ$, $CHCl_3$, $c=1,9163$)
Продукт бензоили- рования		
Состав	$C_{28}H_{29}O_6N$ (4)	$C_{28}H_{29}O_6N$ (12)
Т. пл. в $^\circ C$	209—210 $^\circ$ (4)	210—211 $^\circ$ (12)

* В первом сообщении о колхамине (4) случайно опущен отрицательный знак его удельного вращения.

Шантавый, Винклер и Рейхштейн в недавно опубликованной работе (12) дают алкалоиду F название «демеколцин»*. Мы считаем, что название «колхамин» является более удачным: оно отражает происхождение алкалоида из растений рода *Colchicum* и одновременно подчеркивает основные свойства данного вещества, первого подробно охарактеризованного (1, 4), истинного алкалоида безвременника. Кроме того, прежде чем отдать предпочтение названию «демеколцин», следует учесть, что название «колхамин» впервые введено в статью, опубликованной по меньшей мере за полгода до появления работ, где применено название «демеколцин» (12, 14).

* В тексте названной работы при ссылках на нашу статью (4) не упомянуто имя проф. Г. П. Меншикова.

Далее Шантавий, Винклер и Рейхштейн⁽¹²⁾ настаивают на идентичности колхицерина⁽⁵⁾ и алкалоида G^(9, 10), причем они ссылаются на наблюдение Шантавого и Талаша⁽¹¹⁾ о природе алкалоида G как смешанного кристаллизата колхицина и алкалоида F.

Повидимому, колхицерин и алкалоид G действительно идентичны, но пока остается без объяснения, почему при хроматографировании вещества G⁽⁹⁾ Шантавий получил 37,6% колхицина, 53,2% обратного алкалоида G и не обнаружил колхамин. При хроматографировании колхицерина мы всегда легко выделяли колхамин⁽⁴⁾. Кроме того, непонятны и высокие выходы колхицина (свыше 75%) и колхициновой кислоты (65%), достигаемые при проведении соответствующих реакций с веществом G⁽⁹⁾.

За постоянное внимание к данной работе приношу глубокую благодарность проф. Л. М. Уткину.

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

Поступило
14 I 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. В. Киселев, Г. П. Меньшиков, ДАН, 88, 825 (1953). ² S. Zeisel, Monatsh. f. Chem., 9, 10 (1888). ³ B. Goldberg, L. G. Ortega et al., Cancer, 3, 1240 (1950); H. Lettré, W. Haede, E. Ruhbaum, Chem. Ann., 579, 123 (1953); R. F. Raffaui, A. L. Farren, G. E. Ulliot, J. Am. Chem. Soc., 75, 2576 (1953). ⁴ В. В. Киселев, Г. П. Меньшиков, А. А. Беэр, ДАН, 87, 227 (1952). ⁵ А. А. Беэр, Ш. А. Карапетян, А. И. Колесников, Д. П. Снегирев, ДАН, 67, 883 (1949). ⁶ F. Santavý, Chem. Listy, 42, 177 (1948); Chem. Abstr., 44, 9518 i (1950). ⁷ F. Santavý, Collection Czech. Chem. Commun., 15, 552 (1950); Chem. Abstr., 46, 126 d (1951). ⁸ F. Santavý, J. Lipova, E. Coufalik, Ceskosl. farm., 1, 239 (1952); Chem. Abstr., 46, 1054 i (1952). ⁹ F. Santavý, Pharm. Acta Helv., 25, 248 (1950). ¹⁰ F. Santavý, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 33, 1606 (1950). ¹¹ F. Santavý, M. Talaš, Chem. Listy, 47, 232 (1953). ¹² F. Santavý, R. Winkler, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 36, 1319 (1953). ¹³ F. Santavý, Chem. Listy, 46, 368 (1952); Chem. Abstr., 47, 4326 c (1953). ¹⁴ S. Moeschlin, H. Meyer, A. Lichtman, Schweiz. Med. Wochenschr., 83, 990 (1953).