

Über das Colchicin.

Von Dr. S. Zeisel.

(Aus dem Laboratorium des Professors A. Lieben.)

I. Abhandlung.

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. October 1886.)

Eine bereits vor längerer Zeit von mir begonnene Untersuchung des Colchicins,¹ welche hauptsächlich bezweckte, einige Aufklärung über seine noch vollständig unbekannte Constitution zu erlangen, musste bei der auffallenden Divergenz der vorhandenen Angaben bezüglich Darstellung, Eigenschaften und Zusammensetzung dieses Körpers nothwendigerweise vorerst auf diese fundamentalen Punkte gerichtet sein.

Damit ist auch der wesentliche Inhalt dieser Abhandlung angedeutet, so weit er das Colchicin selbst betrifft. Ich habe in diesen ersten Theil der Untersuchung jedoch auch das Colchicein mit einbezogen, das einzige bisher bekannt gewordene und diesem nahestehende Umwandlungsproduct des Colchicins.

Dem Berichte über meine eigenen Versuche mag eine — so weit es möglich ist — kurze Zusammenfassung der vorhandenen einschlägigen Literatur vorausgeschickt werden.

Nachdem — 1820 — Pelletier und Caventou² in der Herbstzeitlose Veratrin gefunden zu haben glaubten, sprachen — 1833 — Geiger und Hesse³ eine von ihnen aus derselben Pflanze isolirte krystallinische Substanz als ein dem Colchicum eigenthümliches Alkaloid an. Oberlin⁴ — 1857 — gelang es, wiewohl angeblich nach derselben Methode arbeitend, nicht, dieses Product in Krystallen zu gewinnen, wohl aber zeigte er, dass sein Präparat durch Kochen mit verdünnter Schwefel- oder

¹ Monatsh. f. Ch. 1883, 162.

² Ann. Chim. Phys. 14, 69.

³ Ann. Chem. Pharm., 7, 274.

⁴ Ann. Chim. Phys. (3) 50, 108.

Salzsäure oder auch, wenn es mit diesen Säuren längere Zeit in der Kälte stehen blieb, eine krystallinische Verbindung von beiläufig den Eigenschaften liefere, wie sie Geiger und Hesse ihrem Alkaloid beileigten. Er beliess für die amorphe Substanz die Bezeichnung Colchicin, die krystallinische nannte er Colchicein. Da Oberlin, wie seine Vorgänger, zur Darstellung des Colchicins Herbstzeitlosesamen mit schwefelsäurehaltigem Alkohol extrahirte, musste sein Präparat Colchicein enthalten. Seine Behauptung, dass auch Colchicein als solches bereits in der Pflanze enthalten sei, ist daher, wie M. Hübler¹ richtig bemerkt, nicht ohne Weiteres zulässig.

Bei der durch Oberlin nachgewiesenen grossen Veränderlichkeit des Colchicins gegenüber den Mineralsäuren ist anzunehmen, dass ein mehr oder weniger colchiceinhaltiges Alkaloid erhalten werden musste, so oft bei der Darstellung die Anwendung dieser starken Säuren nicht vollständig ausgeschlossen wurde. Bacmeister,² Bley,³ Hübschmann,⁴ Walz,⁵ Schoonbroodt⁶ und Eberbach⁷ können daher nur Gemenge von Colchicein und Colchicin in Händen gehabt haben, die sie für reines Colchicin ansahen. Der Gehalt dieser Präparate an krystallisirbarem und in Wasser schwerlöslichem Colchicein (und gewiss auch an anderen Bestandtheilen der Herbstzeitlose) mag von Fall zu Fall ein sehr verschiedener gewesen sein. Sonst wäre es unerklärlich, dass das Colchicin bald als krystallinisch — von Geiger und Hesse, Bley, Walz, Schoonbroodt —, bald als amorph beschrieben wird — von Oberlin, Bacmeister, Hübschmann — dass es sich nach den Einen leicht in Wasser löst, nach den Anderen schwer, dass endlich die Angaben über das sonstige Verhalten des Körpers durchaus nicht übereinstimmen. Es hängt lediglich von der Art ab, wie die Mineralsäure zur Anwendung kam, welcher Betrag des ursprünglich vorhandenen

¹ Arch. Pharm. (2) **121**, 193.

² Arch. Pharm. (2) **89**, 16.

³ Arch. Pharm. (2) **89**, 19 u. Viertelj. pract. Pharm. **6**, 274.

⁴ Arch. Pharm. (2) **92**, 330 u. Viertelj. prakt. Pharm. **6**, 274.

⁵ N. Jahrb. Pharm. **16**, 1.

⁶ Viertelj. prakt. Pharm. **18**, 81.

⁷ Schweiz. Wochenschr. Pharm. **14**, 207.

Colchicins in Colchicein umgewandelt wurde. Geiger und Hesse, welche, mit schwefelsäurehaltigem Alkohol extrahirend, die Säure in der Hitze und während längerer Zeit einwirken liessen, erhielten ein Product, welches ziemlich dem Oberlin'schen Colchicein glich, krystallinisch und in Wasser schwer löslich. Hübschmann's Colchicin hingegen löst sich bei gewöhnlicher Temperatur in der gleichen Menge Wasser zu einem Syrup. Er zog den Samen der Pflanze bloss mit Alkohol aus, schied aus dem vom Alkohol befreiten Extracte das Colchicin durch Potasche ab, nahm die harzige Fällung in (wohl alkoholhaltigem) Äther auf, löste den Ätherrückstand in schwefelsäurehaltigem Wasser, um die letzten Reste von Harz zu entfernen und beseitigte schliesslich die Schwefelsäure. Er hat demnach das schädliche Agens im Verlaufe der Präparation bloss einmal in der Kälte, während kurzer Zeit, und nur in verdünnter Lösung mit dem Colchicin in Berührung gebracht.

A. Aschoff¹ — 1857 — war der erste, welcher der Verwendung starker Säuren bei der Isolirung des Colchicins auszuweichen wusste. Seine Methode besteht im Wesentlichen in der Fällung des Alkaloids aus dem wässerigen Extracte des Colchicumsumens mittelst Gerbsäure und Zerlegung der alkoholischen Lösung des erhaltenen gerbsauren Colchicins durch Eisenhydroxyd. Er drückt die Zusammensetzung des Körpers durch die Formel $C_{23}H_{31}NO_{11}$ aus.

Ludwig und Pfeiffer² behielten die Abscheidung des Colchicins als Tannat bei, zerlegten dieses jedoch mit Bleioxyd. Das gewonnene Product wurde nochmals und zwar in zwei Fractionen mit Gerbsäure gefällt und aus der minder gefärbten reineres Colchicin erhalten.

Wenn auch Hübler³ — 1865 — dem von ihnen angewandten Verfahren nichts Neues hinzugefügt hat, so muss man ihm doch das Verdienst zuerkennen, dasselbe in einer dem Zwecke weit besser entsprechenden Weise durchgeführt zu haben. Er bemühte sich zu einer reinen Verbindung zu gelangen, indem er mittelst

¹ Arch. Pharm. (2) 89, 4 und Viertelj. prakt. Pharm. 6, 377.

² Arch. Pharm. (2) 111, 3.

³ Arch. Pharm. (2) 121, 193

gereinigter Gerbsäure das Colchicin in einer grösseren Zahl von Fractionen fällte, bloss die mittleren rein weissen und gleich zusammengesetzten vereinigt weiter verarbeitete und an dem erhaltenen Producte die fractionirte Fällung und Wiederabscheidung so oft wiederholte, als die Eigenschaften desselben noch zu variiren schienen. Wenn das Hübler'sche Verfahren unter den bisher angeführten auch als das rationellste angesehen werden darf, ist es doch auch das umständlichste und wurde darum in der beschriebenen Art niemals wieder zur Anwendung gebracht. Hübler gibt dem Colchicin die Formel $C_{17}H_{19}NO_5$.

Bei der verschieden grossen Sorgfalt, mit welcher Aschoff, Ludwig und Pfeiffer, sowie Hübler bei der Darstellung des Colchicins voringen, kann es nicht überraschen, dass auch ihre Angaben über dessen Eigenschaften vielfach von einander abweichen.

Aber auch die bereits in die Jahre 1881—1885 fallenden Untersuchungen von Hertel,¹ Paschkis² und Bender³ vermochten keine befriedigende Übereinstimmung herbeizuführen.

Von diesen wird — in zum Theile verschiedener Weise — die grosse Löslichkeit des Colchicins in Chloroform zu dessen Abscheidung benützt, welche sich schon bei Baumeister hervorgehoben findet. Eberbach war der erste, welcher zeigte, dass Colchicin einer wässrigen ammoniakalischen Lösung durch Chloroform entzogen werden könne. Speyer⁴ bemerkt, dass eine neutrale oder saure Lösung das Alkaloid an Chloroform weit besser abgebe als eine ammoniakhaltige.

Darauf gründete Hertel seine Darstellungsmethode. Er extrahirt den Samen der Herbstzeitlose bloss mit Alkohol, destillirt diesen ab, entfernt aus der wässrigen Lösung des Rückstandes das Fett, neutralisirt die vorhandenen aus dem Samen stammenden Säuren mit Magnesia und schüttelt mit Chloroform aus. Nachdem dieses entfernt, nimmt er in Wasser auf, wobei das Colchicoresin ungelöst zurückbleibt,

¹ Pharm. Zeitschr. Russl. **20** (1881) 299 u. Inaug. Dissert. Dorpat 1881.

² Medic. Jahrb. Wien **1883**.

³ Pharm. Centralh. **26**, 291.

⁴ Dissert. Dorpat. 1870.

ein undefinirbares dunkles Harz, für welches er die Formel $C_{51}H_{60}N_2O_{16}$ in Anspruch nimmt.

Hübler's Verfahren gegenüber, bedeutet das Hertel'sche einen entschiedenen Rückschritt; denn es bietet nicht die geringste Gewähr für die Reinheit des so dargestellten Colchicins. Dem Colchicin soll nach Hertel die Formel $C_{17}H_{23}NO_6$ zukommen. Aber die Analysen, die er an seinem Präparate ausgeführt hat, stimmen zu dieser Formel nur schlecht oder gar nicht. Ich kann an dieser Stelle nicht umhin zu bemerken, dass Hertel's Behauptungen, Colchicein sei ein Anhydrid des Colchicins von der Formel $C_{17}H_{21}NO_5$ und verwandle sich durch Wasseraufnahme wieder in dieses zurück, ferner, Colchicoresin und ein anderes braunes Harz, das Betacolchicoresin, entstünden aus Colchicin durch Ammoniak- und Wasserverlust, jeder Begründung entbehren. Diese Mängel der Hertel'schen Arbeit können einem nur einigermaßen kritischen Leser nicht entgehen. Nichtsdestoweniger hat diese Abhandlung in Husemann-Hilger's sonst so vortrefflichem Werke „die Pflanzenstoffe“, hervorragende Berücksichtigung gefunden.

Bender will Hertel's Angaben vollinhaltlich bestätigt gefunden haben. Er hat sich nicht bemüht, das Verfahren Hertel's zu variiren, geschweige denn zu verbessern.

Paschkis verbindet das Gerbsäure- mit dem Chloroformverfahren. Nachdem er sich gerbsaures Colchicin verschafft und dieses mit Magnesia zerlegt hat, schüttelt er die wässrige Lösung des gewonnenen Colchicins mit Chloroform aus, dunstet dieses bei 30° — 40° ab, trocknet den Rückstand über Schwefelsäure und analysirt ihn als reines Colchicin. Aus seinen Analysen berechnet er dafür die Formel $C_{15}H_{20}NO_5$.

A. Houdé¹ glaubt aus einer Lösung des Alkaloids in Chloroform-Benzol Colchicin in Krystallen erhalten zu haben. Ich habe die Vermuthung ausgesprochen,² dieses vermeintliche krystallisirte Colchicin sei eine Verbindung dieser Substanz mit Chloroform. Ich werde übrigens auf diesen Punkt weiterhin noch zu sprechen kommen.

¹ Compt. rend. 98, 1442.

² Ibid., 1587.

Wie verschieden — abgesehen von den schon berührten Differenzen — die Eigenschaften des Colchicins von den einzelnen Forschern angegeben werden, dürfte aus der nachfolgenden

	Bacmeister	Bley	Hübschmann	Aschoff
Farbe	gelblich		hellgelb	gelbweiss
Geruch				im feuchten Zustande narkotisch
Geschmack...	bitter, kratzend	sehr bitter		bitter
Verhalten beim Erhitzen	b. 100° weich	bei 90° R. flüchtig		
Verhalten gegen Lakmus .	alkalisch	indifferent	indifferent	
Durch verd. Mineralsäuren		gelb oder gelbbraun		
Durch Kalilauge	weisser Niederschlag			durch geringen Zusatz gelbe Färbung, durch stärkeren gelbweissen Niederschlag
Durchsalpetersäurehält. concentr. H_2SO_4 .				
Durch concentrirte HNO_3 .		violett, dann braun	successive gelb, braun, gelb	violett, dann gelb
Durch Fe_2Cl_6 .	tief schwarzgrün		braun	
Durch $HgCl_2$.	starker gelber, flockiger Niederschlag			keine Einwirkung

tabellarischen Zusammenstellung der vorgefundenen Angaben leicht zu ersehen sein.

Ludwig und Pfeiffer	Hübler	Hertel	Paschkis
gelblich-braun	hellschwefelgelb	schwefelgelb	braun, als Pulver hellschwefelgelb
	in der Kälte schwach, bei Er- wärmen heuartig aromatisch		eigenthümlich widerlich
	intensiv bitter, lange haltend	bitter	bitter
	ballt sich harzig zw. 130—140°, Sm. 140° C.	Sm. 145° C.	
indifferent	indifferent	schwach alka- lisch, zweifelhaft	
gelb	intensiv gelb		gelb
	intensiv gelb		dunkle Färbung
	successive dunkelblau, vio- lett, bräunl. gelb, worauf durch NH ₃ bleibend roth	d. Hübler'sche Farbenreaction	
violett, dann braunroth			
verdünnt grün- liche Färbung, concentrirt bräun- liche Färbung	keine Einwirkung	sofort dunkel- grüne Färbung	
nur in conc. Lsg. käsiger weisser Niederschlag i. Übersch. d. Flgm. u. i. Alkohol leicht löslich	weisser Nieder- schlag	keine Ver- änderung	kein Niederschlag

	Bacmeister	Bley	Hübschmann	Aschoff
Durch AuCl_3 .	Trübung			sofort gelber Niederschlag
Durch PtCl_6H_2	gelber Niederschlag	nach längerer Zeit gelber Niederschlag		nach 24 Stunden gelbe Trübung löslich in Alkohol
Durch Chlorwasser	weisser Niederschlag			geringer gelber Niederschlag, löslich in NH_3 , mit Orange-farbe
Durch Phosphormolybdän-säure				
Durch Phosphorwolframsäure				
Durch Jodjodkalium	kermesfarbiger Niederschlag	kermesbrauner Niederschlag		kermesbrauner Niederschlag, löslich in Alkohol
Quecksilberkaliumjodid				
Wismutkaliumjodid				
Bleizucker				keine Einwirkung
Bleilessig				
Gerbsäure	Niederschlag		gelblich-weisser flockiger Niederschlag	weisser Niederschlag löslich in Essigsäure und in Alkalicarbonaten
Pikrinsäure				

Ludwig und Pfeifer	Hübler	Hertel	Paschkis
	gelber Niederschlag	gelbe Trübung, nach einiger Zeit dunkel	reichl. hellgelber Niederschlag in salzsaurer Lösung
nur i. conc. Lsg. gelber Niederschlag, löslich in übersch. $PtCl_4$ u. in Alkohol	ohne Einwirkung		keine Fällung, bloss dunkle Färbung
		nur in neutraler Lösung Niederschlag	flockiger weisser Niederschlag aus neutraler u. saurer Lösung
		Niederschlag	
		keine Veränderung	in saurer Lösung gelber Niederschlag, in neutr. Trübung
		Niederschlag in saurer und in neutraler Lösung	
		nur in concentrirter Lösung Niederschlag	in saurer Lösung eigelbe Fällung
		Niederschlag	rothgelber Niederschlag aus saurer Lösung
	keine Einwirkung		
auffallend dicke Fällung	keine Einwirkung		
käsiger Niederschlag	auch bei starker Verdünnung flockig-käsiger Niederschlag	Niederschlag	weisser Niederschlag aus neutr. und saurer Lösung
keine Einwirkung		Niederschlag nur in saurer Lösung	

In diese Tabelle sind einige vereinzelte Angaben nicht aufgenommen worden, die hier ihren Platz finden mögen.

Nach Hager¹ gibt wässrige Colchicinlösung auch bei starker Verdünnung mit Phenolwasser einen Niederschlag; Kaliumkadmiumjodid bewirkt nach Hertel nur in der concentrirten Lösung des Alkaloids, Brombromkalium nur in der sauren eine Fällung. Unterwolframsaures Natrium erzeugt nach Paschkis in angesäuert Colchicinlösung einen gelben Niederschlag. Struve² findet, dass eine längere Zeit hindurch dem directen Sonnenlichte ausgesetzt gewesene Lösung die charakteristischen Colchicinreactionen nicht mehr zeige.

Von Versuchen, die geeignet wären die chemische Natur des Colchicins aufzuhellen, findet sich in der Literatur fast nichts vor. Fast übereinstimmend wird ihm die Fähigkeit mit Säuren Salze zu bilden, abgesprochen, derart, dass Hübler und Hertel meinen, es wäre gar nicht unter die Alkaloide zu rechnen. Nur mit Gerbsäure bildet es die bereits mehrfach erwähnte salzartige Verbindung. Maisch³ behauptet, das Colchicin vermöge Säuren zu neutralisiren, wenn auch die Salze wegen ihrer Zersetzlichkeit nicht aus ihren Lösungen abgeschieden werden könnten.

Die einzige bis jetzt bekannte Reaction, die zu einem ihm nahestehenden Umwandlungsproducte des Colchicins geführt hat, ist seine Überführung in Colchicein. Dieser Process ist indess noch nicht aufgeklärt. Die ältere Vermuthung, Colchicin sei ein Glucosid, hat sich als irrig erwiesen. Es wurde niemals neben Colchicein Zucker oder eine zuckerähnliche Substanz als zweites Spaltungsproduct des Colchicins aufgefunden. Ludwig und Pfeiffer, Hübler, Hertel und Paschkis bemerken, dass sich neben Colchicein stets ein Harz — Hertel's Betacolebicoresin — bilde. Ausserdem soll eine scharf riechende flüchtige Substanz entstehen welche jedoch niemals isolirt werden konnte. Da das Harz in wechselnder, nach Hertel und Paschkis bei Anwendung von reinerem Alkaloid in äusserst geringer Menge entsteht, so ist anzunehmen, dass es gar nicht aus dem Colchicin, sondern aus einer dasselbe begleitenden Substanz gebildet wird.

¹ Zeitschr. analyt. Chem. **11**, 202.

² Zeitschr. analyt. Chem. **12**, 167.

³ Pharm. Journ. trans. [2], **9**, 249.

Unsere Kenntniss des Colchiceins selbst ist kaum erheblicher, als die seiner Muttersubstanz. Seine Zusammensetzung scheint nicht genügend sicher ermittelt. Wenigstens begegnen wir auch hier widersprechenden Angaben. Oberlin hat die Formel $C_{35}H_{44}N_2O_{11}$, Hertel $C_{17}H_{23}NO_6$ aufgestellt. Die letztere stimmt mit Hertel's eigenen Analysen nicht überein, welche von denen Oberlin's kaum abweichen. Hübler und Paschkis entscheiden sich für $C_{17}H_{19}NO_5$, derselben Formel, die Hübler dem Colchicin zuschreibt. Da dem Colchicin nach Paschkis die Zusammensetzung $C_{15}H_{20}NO_5$ zukömmt, liegt ein gewisser Widersinn darin, wenn er für's Colchicin die Hübler'sche Formel annimmt, er müsste denn für's Colchicin ein unwahrscheinlich hohes Molekulargewicht in Anspruch nehmen.

Die Eigenschaften des Colchiceins werden etwas übereinstimmender angegeben. Es krystallisirt in farblosen oder gelblichen, platten Nadeln, löst sich in kaltem Wasser schwer, leichter in heissem, sehr leicht in Alkohol und in Chloroform.

Es röthet Lakmuspapier schwach oder gar nicht, besitzt aber dennoch den Charakter einer sauern Substanz. Es löst sich leicht mit gelber bis gelbbrauner Farbe in Kalilauge und nach Hübler unter Kohlensäureentwicklung auch in Alkalicarbonaten. Aus diesen Lösungen kann es durch Säuren wieder ausgefällt werden. Die vollkommen gesättigte Lösung des Colchiceins in Soda gibt nach Hübler mit den Salzen der Erdalkalimetalle sowie der Schwermetalle amorphe Niederschläge. Durch Digestiren von alkoholischer Colchiceinlösung mit Kupferhydroxyd erhielt derselbe Forscher eine gelbgrüne in quadratischen Tafeln krystallisirende Kupferverbindung. Die Existenz des Colchiceinkupfers wird von Hertel und Paschkis bestätigt, deren Angaben jedoch von denen Hübler's und auch untereinander bezüglich des Aussehens der Verbindung und ihrer Zusammensetzung abweichen. Die von Hübler gegebene Formel $(C_{17}H_{18}NO_5)_2Cu$ wird durch keine der vorhandenen Beobachtungen auch nicht durch Hübler's eigene gestützt. Ebenso wenig können die von Hübler bei der Analyse von Colchiceinbarium, von Paschkis durch Glühen von Colchiceinsilber gefundenen Metallgehalte zu irgend einer von den aufgestellten Colchiceinformeln in Beziehung gebracht werden.

Bis nun sind keine salzartigen Verbindungen des Colchiceins mit Säuren bekannt geworden. Man weiss nur, dass es sich in verdünnten Mineralsäuren leichter löst als in Wasser, und zwar mit derselben gelben Farbe, die unter diesen Umständen auch das Colchicin zeigt.

Nach Hertel gibt Colchicein keinen Niederschlag mit Gerbsäure, Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkalium und Chlorwasser, wohl aber mit Goldchlorid, Phosphormolybdänsäure und Kaliumwismutjodid; nach Ludwig und Pfeiffer soll es hingegen in saurerer Lösung auch von Gerbsäure, Pikrinsäure und Platinchlorid gefällt werden. Nach Paschkis bewirkt Platinchlorid bloss eine dunklere bis schwarzgrüne Färbung aber keinen Niederschlag. Vollkommen übereinstimmend wird von Allen angegeben, dass Eisenchlorid eine schwarzgrüne Färbung, Salpeterschwefelsäure aber dieselbe Farbenerscheinung hervorruft wie beim Colchicin.

Chloroformhältiges Colchicin. Die von mir zur Anwendung gebrachte Methode, das Colchicin aus dem rohen Extracte des Herbstzeitlosesamens abzuscheiden und weiterhin zu reinigen, gründet sich vorerst auf die bereits bekannte Fähigkeit des Chloroforms, wässrigen Lösungen das Alkaloid zu entziehen, sodann — und zwar wesentlich — darauf, dass die stark gefärbte wässrige Lösung des zuerst erhaltenen rohen Colchicins an Chloroform, das in ungenügender Menge hinzugefügt wird, hauptsächlich bloss die färbenden Verunreinigungen abgibt, endlich auf das Vermögen des Colchicins mit Chloroform eine schön krystallisirende Verbindung zu bilden, die durch Umkrystallisiren gereinigt und schliesslich durch Erhitzen mit Wasser in Chloroform und reines Colchicin zerlegt wird.

100 Kilogramm unzerkleinerten Colchicumsamens wurde bis zur Erschöpfung mit heissem 90procentigem Alkohol extrahirt, der Alkohol abdestillirt, der Rückstand in circa 20 Liter Wasser gelöst und von dem Ungelösten — Harz, Fett u. dergl. getrennt.¹ Die

¹ Diese Vorarbeiten war Herr Dr. J. Schorm in Wien so freundlich, in seiner Fabrik vornehmen zu lassen.

klare, dunkelbraune Lösung konnte mit Chloroform ausgeschüttelt werden, ohne dass ich für nöthig gefunden hätte, vorher die darin enthaltenen Säuren mit Magnesia zu neutralisiren, wie Hertel empfiehlt.

Wohl aber wurde bei dieser Operation wie bei allen späteren Anwendungen von Chloroform sorgfältig darauf geachtet, dass dieses vollkommen frei von Salzsäure sei. Das Chloroform der vierten Ausschüttelung war zwar noch stark braun gefärbt, hinterliess jedoch nach dem Abdestilliren nur mehr einen geringen Rückstand. Das Schütteln wurde daher sistirt.

Der syrupdicke Rückstand, den die erhaltenen Chloroformlösungen nach dem Destilliren aus dem Wasserbade hinterliessen, blieb in einer geschlossenen Flasche bei mässiger Winterkälte mehrere Tage stehen. Während dieser Zeit schieden sich schöne Rosetten und kugelige Aggregate nadelförmiger Krystalle aus, deren Menge allmählig zunahm.

Von dieser Ausscheidung wurde eine kleine Menge bei Seite gestellt, um später zur Anregung der Krystallisation verwendet zu werden. Aus dem gesammten Reste wurde das Chloroform mit Wasserdampf vollständig abgetrieben. Im Kochkolben verblieb ein in der Hitze aus zwei Schichten bestehender Rückstand. Die untere, ölige, war schwarzbraun, die obere, wässrige, heller gefärbt. Nach dem Erkalten liess sich die untere Schichte zum allergrössten Theile mit der oberen mischen, nur eine verhältnissmässig geringe Menge eines dunklen weichen Harzes blieb ungelöst. Die Lösung wurde abgegossen, das Waschwasser, mit welchem der ungelöste Rückstand durchgearbeitet worden war, dazu gefügt, das Ganze endlich auf 3 Liter gebracht und durch ein feuchtes Filter gegossen, das noch etwas suspendirt gewesenes Harz zurückhielt.

Die klare, tiefbraun gefärbte Flüssigkeit wurde nun fractionirt mit Chloroform ausgeschüttelt. Es wurden wenig Chloroform hinzugefügt und so lange geschüttelt, bis die ausgeschiedene harzige Masse sich an die Wand der Flasche angelegt hatte und die Flüssigkeit klar abgegossen werden konnte, um in derselben Weise noch mehrere Male mit kleinen Mengen Chloroform behandelt zu werden. Die erhaltenen Ausscheidungen

wurden jede für sich in der gleichen Menge Alkohol gelöst. Die Lösungen der ersten waren schwarzbraun, die der späteren immer heller. Die 18. bis 20. Fraction lösten sich mit der gleichen, etwa honiggelben Farbe. Weiter wurde das fractionirte Ausschütteln nicht mehr getrieben. Die ursprünglich dunkle Colchicinlösung war nun bernsteingelb geworden. Von den erhaltenen Fractionen wurden die nicht zu dunkel gefärbten zusammengewaschen, von Alkohol und Chloroform befreit, in Wasser aufgenommen und durch abermaliges fractionirtes Ausschütteln mit Chloroform schliesslich eine zweite hellgelb gefärbte Colchicinlösung gewonnen, die mit der ersten vereinigt wurde, um viermal mit je 500 CC. Chloroform ausgeschüttelt zu werden. Nach der vierten Ausschüttelung enthielt die wässrige Flüssigkeit noch immer eine geringe Menge Colchicin oder einer ähnlichen Substanz, die ihr durch weiteres Ausschütteln nicht mehr entzogen werden konnte.

Die erhaltene gelbe Chloroformlösung wurde durch ein trockenes Faltenfilter gegossen und aus dem Wasserbade bis etwa zur Consistenz von Olivenöl destillirt. Dieser dickliche Rückstand wurde in ein nicht zu tiefes dickwandiges Glasgefäss mit abgeschliffenem Rande gebracht und noch lauwarm unter fortwährendem Rühren so lange mit kleinen Mengen trockenen alkoholfreien Äthers versetzt, als sich die bei jedesmaligem Ätherzusätze ausgeschiedenen weisslichen, weichen Klumpen wieder lösten. Sodann warf ich eine kleine Menge jener Krystalle hinein, die sich aus der ersten Chloroformlösung des rohen Colchicins freiwillig ausgeschieden hatten, bedeckte mit einer geschliffenen, gut schliessenden Glasplatte und liess über Nacht bei Winterkälte stehen. Am nächsten Morgen fand ich eine reichliche Ausscheidung nadelförmiger Krystalle vor, welche sich zum Theile in mässig harten dicken Krusten zum Theile in rosettenförmigen Aggregaten angesetzt hatten.

Nach dem Abgiessen der Mutterlauge wurden diese Krystalle rasch mit dem Pistille zerdrückt, abgesaugt und mehrere Male zwischen feiner Leinwand scharf abgepresst. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Einengen und Wiederholung der beschriebenen Operationen noch weitere Mengen dieser Substanz gewinnen, bis schliesslich eine gewisse Menge Lösung verblieb, aus welcher

keine Krystalle erhalten werden konnten. Von dem gewonnenen Producte wurde der grössere Theil aus dicklicher Chloroformlösung unter Ätherzusatz und Einwerfen von Krystallen noch zweimal umkrystallisirt und in diesem Zustande in gut schliessenden Stöpselgläsern an einem dunklen Orte zu weiterem Gebrauche aufbewahrt. Ein kleinerer Theil wurde noch viermal bloss aus Chloroform umkrystallisirt, wobei die Lösung jedesmal durch Abdestilliren eines Theiles des zum Auflösen verwendeten Chloroforms bis zur dicklichen Consistenz concentrirt, durch Einwerfen von Krystallen zur Krystallisation angeregt und längere Zeit unterhalb 0° gehalten werden musste. Dabei nahm die Menge der festen Substanz wegen der ausserordentlich grossen Löslichkeit derselben in reinem Chloroform von einer Ausscheidung zur anderen stark ab.

Die Analysen I und II einerseits, III und IV andererseits, wurden an Producten zweier verschiedener Darstellungen ausgeführt.

Diese zweite Colchicinpartie verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. J. Schorm, dem ich dafür an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche. Ich erhielt es zum Theile als braune Chloroformlösung, zum Theile in Form hübscher, aber gefärbter Krystallaggregate, konnte es jedoch durch das geschilderte Verfahren ohne jede Schwierigkeit in den für die Analyse erforderlichen Zustand von Reinheit bringen.

Die Analyse und das zu beschreibende Verhalten des Körpers zeigten bald, dass in den aus Chloroform ausgeschiedenen Krystallen nicht etwa krystallisirtes Colchicin selbst vorlag, sondern eine Verbindung von Colchicin mit Chloroform nach constanten Verhältnissen.

Nimmt man für Colchicin die im Folgenden begründete Zusammensetzung $C_{22}H_{25}NO_6$, so führen die Analysen der Chloroformverbindung zur Formel $C_{22}H_{25}NO_6 \cdot 2CHCl_3$.

Die Analysen sind an Krystallen ausgeführt, welche bloss durch mehrmaliges scharfes Abpressen getrocknet waren. Es wurde darauf gesehen, dass zwischen Darstellung und Analyse ein möglichst kurzer Zeitraum verfloss. Die Substanz war immer aschefrei.

- I. 0.467 Grm. Substanz lieferten mit chlorfreiem Kalk geglüht 0.5951 Grm. AgCl, entsprechend 0.1472 Grm. Cl.
- II. 0.3399 Grm. Substanz lieferten nach Kopfer's Methode verbrannt 0.5662 Grm. CO₂ und 0.1238 Grm. H₂O, entsprechend 0.15442 Grm. und 0.0137 Grm. H.
- III. 0.4381 Grm. Substanz lieferten mit Kalk geglüht 0.5680 Grm. AgCl, entsprechend 0.1405 Grm. Cl.
- IV. 0.2046 Grm. Substanz lieferten nach Kopfer verbrannt 0.3403 Grm. CO₂ und 0.0802 Grm. H₂O, entsprechend 0.09282 Grm. C und 0.00891 Grm. H.
- In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für
	I	II	III	IV	$C_{22}H_{25}NO_6 \cdot 2CHCl_3$
C	—	45.44	—	45.36	45.15
H	—	4.05	—	4.36	4.24
Cl	31.53	—	32.07	—	33.35

Wenn auch die vorstehenden Analysenergebnisse vollständig genügend scheinen, um die Constanz der Zusammensetzung der Verbindung und mit Hilfe der mit grösserer Sicherheit ermittelten Formel des Colchieins auch das molekulare Verhältniss zwischen diesem und dem damit verbundenen Chloroform erkennen zu lassen, habe ich dennoch Veranlassung, dieselben eingehender zu discutiren.

Die Chlorzahlen weichen untereinander nur um ein Geringes mehr ab, als die Genauigkeit der Methode gestattet, aber um 1.2%, beziehungsweise 1.7% vom theoretischen Chlorgehalte. Dies erklärt sich dadurch, dass die Substanz durch eine Art von Verwitterungsprocess einen Theil des gebundenen Chloroforms leicht verliert, was trotz der angewandten Vorsicht nicht ganz verhütet werden konnte. Ein solcher Verlust muss die Chlorzahl herabdrücken, die Zahlen für Kohlenstoff aber und Wasserstoff erhöhen. Der Chlorgehalt ist nun thatsächlich niedriger, der Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt aber nicht um den entsprechenden Betrag höher gefunden worden, als der berechnete. Aus dem Durchschnitte der Chlorgehalte lässt sich berechnen, dass — die Richtigkeit

der Formel $C_{22}H_{25}NO_6 \cdot 2CHCl_3$ vorausgesetzt — 100 Theile der Substanz 1.7 Theile Chloroform verloren haben. Diesem Verluste entspricht eine Erhöhung des Kohlenstoffgehaltes auf 46.1% und des Wasserstoffgehaltes auf 4.7%. Meine Analysen ergeben aber im Mittel um 0.7%, beziehungsweise 0.5% niedrigere Zahlen. Der Grund davon liegt in der Anwendung der Kopperschen Verbrennungsmethode, welche, wie ich leider erst sehr viel später bemerkt habe, beim Colchicin und den ihm nahe stehenden Substanzen durchwegs zu niedrige Werthe für Kohlenstoff und Wasserstoff liefert. Die Differenz zwischen den nach Kupfer erlangten Zahlen und denjenigen, die aus Verbrennungen mit Bleichromat resultirten, war bei den zahlreichen Bestimmungen, die ich im Verlaufe dieser Untersuchung nach beiden Methoden ausgeführt habe, niemals grösser als 2.1% für den Kohlenstoff und 1% für den Wasserstoff.

Als ich diese unliebsame Entdeckung bezüglich der Kopperschen Methode gemacht hatte, war bereits die wärmere Jahreszeit eingetreten und deshalb an eine sofortige Neudarstellung der Chloroformverbindung gar nicht zu denken. Indess soll sie im nächsten Winter wieder vorgenommen werden.

Die Bildung der Chloroformverbindung ist von Wärmeentwicklung begleitet. Als 7 Grm. trockenes Colchicin in 29 Grm. trockenem reinem Chloroform gelöst wurden, stieg die Temperatur von 17° auf 27° C.

Die Verbindung krystallisirt in schwach gelblich gefärbten, nadelförmigen Krystallen, welche, in der Mutterlauge klar und durchsichtig, an der Luft bald opak, perlmutterglänzend werden. Sie riecht, frisch bereitet und auch längere Zeit nachher, nach Chloroform, auch wenn sie noch so sorgfältig und wiederholt abgepresst worden ist. Schon daraus ist zu entnehmen, dass sie leicht Chloroform verliert. In der That nahm der Chlorgehalt eines Präparates, das ich längere Zeit zwischen Filtrirpapier an der Luft liegen liess, und von Zeit zu Zeit analysirte, continuirlich ab. Es enthielt frisch bereitet 32.19% Cl, nach zwei Tagen 20.82%, nach acht Wochen 12.42%. Ein Theil des Chloroforms wird nichtsdestoweniger sehr hartnäckig zurückgehalten. In einer Probe konnte ich nach 36stündigem Erhitzen

auf 100° noch immer Chlor in nicht unbeträchtlicher Menge nachweisen und in einer schlecht schliessenden Pappschachtel über zwei Jahre gelegene Substanz war noch immer stark chlorhaltig.

Dieses Verhalten der Verbindung macht es mehr als wahrscheinlich, dass das von Paschkis analysirte Colchicin noch Chloroform enthielt. Seine aus diesen Analysen abgeleitete Colchicinformel kann demnach schon aus diesem Grunde nicht richtig sein.

Die Fähigkeit des Colchicins sich mit Chloroform zu verbinden und einen Theil davon fest zurückzuhalten, scheint indess auch von anderer Seite übersehen worden zu sein. Auf Houdé's Irrthum habe ich bereits in der Einleitung aufmerksam gemacht. Aus einem von Merk in Darmstadt bezogenen „reinem Colchicin“ konnte ich eine nicht unbeträchtliche Menge von Chloroform abscheiden.

Während es schwer ist, der trockenen Verbindung durch blosses Erhitzen das Chloroform ganz zu entziehen, gelingt dies ausnehmend leicht durch die Einwirkung von Wasser. In Wasser von gewöhnlicher Temperatur scheint sich die Verbindung nur wenig zu lösen. Immerhin färbt es sich gelblich und gibt die charakteristischen Colchicinreactionen. Dies stimmt mit der Angabe Houdé's überein, dass sich sein „krystallisirtes Colchicin“ in Wasser schwieriger löse als gewöhnliches. Selbst diese geringe Löslichkeit scheint nur die Folge einer durch das Wasser schon bei gewöhnlicher Temperatur, wenn auch langsam, bewirkten Zersetzung in Colchicin und abdunstendes Chloroform zu sein. Dass das Wasser so wirkt, ist daraus zu entnehmen, dass kleinere Mengen der Chloroformverbindung das Chloroform ganz verlieren, wenn man mehrere Male im Vacuum Wasser darüber verdunsten lässt. Bei weitem rascher erfolgt die Zerlegung in der Hitze. Werden die Krystalle mit Wasser erwärmt, so schmelzen sie schon unterhalb 50° zu einem schweren, gelben Öle. Erhält man mehrere Minuten im Kochen, so entweicht das Chloroform vollständig. War nicht zu wenig Wasser genommen worden, so tritt schon beim Kochen vollkommene Lösung ein. Bei Anwendung von wenig Wasser behält die Flüssigkeit in der Hitze das Aussehen einer Emulsion, beim Erkalten wird sie

homogen und klar, wenn das Kochen genügend lange fortgesetzt worden war. In beiden Fällen ist der Abdampfrückstand der erhaltenen Lösung vollkommen chlorfrei.

Die Krystalle der Chloroformverbindung lassen beim Reiben oder Zerdrücken im Dunkeln ein auffallend helles, bläulichweisses Licht wahrnehmen. Besonders schön ist diese Erscheinung, wenn man die Substanz vermittels eines Glasstabes an die Wand eines durchsichtigen Glasgefäßes andrückt und reibt. Es genügt aber auch schon das Umkehren eines mit der Verbindung nicht ganz gefüllten Stöpselglases, um das Leuchten hervorzurufen. Schüttelt man kräftig, so erscheint das Glas von dem bläulichen Lichte ganz erfüllt. Bei den anderen in dieser Abhandlung beschriebenen Colchicinpräparaten — Colchicin mit inbegriffen — konnte ich Ähnliches nicht bemerken.

Ich erhielt aus 100 Kilogr. Samen 280 Grm. schon ziemlich reines chloroformhältiges Colchicin.¹

Colchicin. Um aus der Chloroformverbindung das Colchicin selbst zu gewinnen, wurde das Verhalten derselben zu kochendem Wasser benützt. Die zu verarbeitende Menge wurde in einen Kochkolben gebracht, dieser schief gestellt und durch ein entsprechend gebogenes Glasrohr Wasserdampf eingeblasen, derart, dass die sich bildende Flüssigkeit durch den Dampf in fortwährender Bewegung erhalten wurde. Nach kurzer Zeit war alles Chloroform verjagt. Nach dem Erkalten und Umschütteln stellte der Kolbeninhalt eine dicke, hellgelbe, vollkommen klare Lösung von Colchicin in wenig Wasser dar. Daraus wurde das Colchicin durch vollständiges Abdampfen im Vacuum auf flachen Schalen gewonnen, aus denen der gummiartige Rückstand leicht herausgekratzt werden konnte.

Für die Analyse wurde das zerriebene Colchicin bei 100° getrocknet, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass im Vacuum gewichtconstant geworbene Substanz weder beim Erhitzen auf 100°, noch weiterhin auf 130° einen Gewichtsverlust erlitt. Ich habe bei keiner Darstellung von Colchicin, welches für die Analyse bestimmt war, versäumt, mich zu überzeugen, ob das Präparat chlorfrei war.

¹ In bereits theilweise verwittertem Zustande gewogen.

Auch zur Analyse des Colchicins hatte ich anfänglich die anscheinend so bequeme und in zahlreichen Fällen bereits erprobte Kopper'sche Methode angewendet. Diese Bestimmungen lieferten mir bei Präparaten, die aus verschiedenen oft umkrystallisirter Chloroformverbindung gewonnen waren, bei Colchicin von drei verschiedenen Darstellungen, endlich bei solchem, zu dessen Reinigung die mit steigender Temperatur abnehmende Löslichkeit des Alkaloids in Wasser gedient hatte, Zahlen die untereinander gut übereinstimmten. In fünf Fällen variierte der gefundene Kohlenstoff zwischen 64.24% und 64.57% und bloss zweimal erreichte er den Betrag von 64.90% . Die Wasserstoffzahlen bewegten sich zwischen 5.71% und 6.03% . Da diese Werthe sich von den Hübler'schen Mittelzahlen 64.4% und 6.1% nicht sehr entfernen, denen ich aus bereits angegebenen Gründen das grösste Vertrauen entgegenbrachte, hätte ich eigentlich keinen triftigen Grund gehabt, diesen nach Kopper ausgeführten Analysen zu misstrauen. Im weiteren Verlaufe der Untersuchung stellten sich jedoch zwischen der so ermittelten Zusammensetzung des Alkaloids und der seiner Umwandlungsproducte, zu deren Analyse dieselbe Methode gedient hatte, anscheinend unlösbare Widersprüche heraus. Ich sah mich daher genöthigt, die Analysen durch unbedingt verlässliche, wenn auch weniger bequeme Verfahrensarten zu controliren. Die Verbrennungen mit Kupferoxyd lieferten ein ähnliches Resultat wie die Kopper'schen. Nur wenn ich eine besonders lange Kupferoxydschichte anwandte und die Verbrennung sehr langsam vor sich gehen liess, erhielt ich höhere Zahlen. Diese letzteren stimmten gut mit denen überein, die ich erhielt, als ich mit gekörntem Bleichromat in beiderseits offenen Röhren anfangs in Luft, im späteren Verlaufe der Operation in Sauerstoff verbrannte. Das angewandte Bleichromat war vorerst im Sauerstoffstrome so lange geglüht worden, bis eine Blindverbrennung keine Gewichtszunahme des Kaliapparates ergab. Unter den zuletzt angegebenen Bedingungen konnten die Analysen ohne Schwierigkeiten ausgeführt werden. Ich habe mich daher dieser Methode bei der weiteren Untersuchung des Colchicins fast ausschliesslich bedient und nur hie und da eine Verbrennung vermittels Kupferoxyd eingeschoben. Die berührten Widersprüche verschwanden nun vollkommen.

Die Stickstoffbestimmungen wurden zum Theile nach Kjeldahl's Methode ausgeführt, deren Anwendbarkeit in diesem speciellen Falle durch Controlbestimmungen nach Dumas erwiesen wurde. Auch bei den Bestimmungen nach Dumas erwies sich eine lange Kupferoxydschichte und langsames Verbrennen als unbedingt nöthig. Anderenfalls enthielt der Stickstoff ein brennbares Gas und das Resultat fiel beträchtlich zu hoch aus. Liess ich diese Vorsicht nicht ausser Acht, so stimmten die Dumas'schen Zahlen mit den Kjeldahl'schen befriedigend überein.

In der nachfolgenden Zusammenstellung der Analysen des Colchicins bezeichnet I ein Colchicin aus dreimal, II solches aus fünfmal umkrystallisirter Chloroformverbindung; III ist ein von Merk in Darmstadt bezogenes Präparat, das von mir durch das Chloroformverfahren gereinigt wurde. Die Art der Darstellung dieses Merk'schen Colchicins ist mir nicht bekannt. Indess deutet die von mir darin vorgefundene Verunreinigung mit Chloroform an, dass dieses bei der Präparation irgend eine Rolle spielte. Es löste sich übrigens vor der Reinigung nicht klar in Wasser und gab eine schwache grüne Eisenreaction, die reinem Colchicin nicht zukömmt.

Die analysirten Proben hinterliessen in keinem Falle eine wägbare Menge Asche.

- I. 0·1593 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0·3876 Grm. CO_2 und 0·0948 Grm. H_2O , entsprechend 0·10571 Grm. C und 0·01053 Grm. H.
- II. a) 0·2105 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0·5088 Grm. CO_2 und 0·122 Grm. H_2O , entsprechend 0·13876 Grm. C und 0·01356 Grm. H.
- II. b) 0·1981 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0·4789 Grm. CO_2 und 0·1153 Grm. H_2O , entsprechend 0·13061 Grm. C. und 0·01281 Grm. H.
- II. c) 0·6219 Grm. trockener Substanz lieferten nach Dumas verbrannt 20 CC. feuchten Stickstoffs von 22°C . bei einem Barometerstande von 748^{mm}, abgelesen bei 22°C . auf Messingscala, entsprechend einem reducirten Volum von 17·68 CC. $\text{N} = 0·0222$ Grm. N.

II. *d*) 0.3298 Grm. trockener Substanz lieferten nach Dumas verbrannt 11 CC. feuchten Stickstoffs bei 22.3° C. und einem Barometerstande von 743.7^{mm}, abgelesen bei 25° C. auf Messingscala, entsprechend einem reducirten Volum von 9.64 CC. N = 0.0120 Grm. N.

II. *e*) 0.914 Grm. trockener Substanz, nach Kjeldahl analysirt, verbrauchten 6.7 CC. Salzsäurelösung vom Titre 0.00497 Grm. N; die durch einen Blindversuch gefundene Correctur für den Ammoniakgehalt der Materialien betrug 0.002 Grm. N; demnach enthielt die Substanz 0.0313 Grm. N.

II. *f*) 1.0382 Grm. trockener Substanz, nach Kjeldahl analysirt, verbrauchten 7.5 CC. Salzsäurelösung vom Titre 0.00497 Grm. N; die Correctur für den Ammoniakgehalt der Materialien betrug 0.002 Grm. N; demnach enthielt die Substanz 0.0353 Grm. N.

III. 0.214 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0.5179 Grm. CO₂ und 0.12528 Grm. H₂O, entsprechend 0.14125 Grm. C und 0.01392 Grm. H.

In 100 Theilen:

	Gefunden							III	Mittel
	I	II _a	II _b	II _c	II _d	II _e	II _f		
C	66.36	65.92	65.93	—	—	—	—	66.00	66.05
H	6.61	6.44	6.47	—	—	—	—	6.50	6.57
N	—	—	—	3.57	3.64	3.42	3.40	—	3.50

Berechnet für	
C ₂₂ H ₂₅ NO ₆	
C	66.15
H	6.28
N	3.52
O	24.05

Wenn mich nun auch die mitgetheilten Analysenergebnisse bereits vollauf berechtigten für das Colchicin die Formel C₂₂H₂₅NO₆ anzunehmen, habe ich doch, um an Sicherheit für meine Annahme zu gewinnen und einen weiteren Beweis für die Einheitlichkeit des nach dem Chloroformverfahren dargestellten

Colchicins zu erhalten, versucht einen Theil des mit I bezeichneten Colchicins nach einem anderen Verfahren in Fractionen zu zerlegen, um dieselben in Zusammensetzung und Eigenschaften miteinander zu vergleichen. Die Grundlage dieses neuen Verfahrens bildet die Beobachtung, dass concentrirtere wässrige Colchicinlösungen beim Erwärmen einen Theil der gelösten Substanz fallen lassen.

100 CC. 16procentiger Colchicinlösung wurden in einem eprovettenartig geformten Gefässe im Wasserbade allmähig erhitzt. Bei 62° wurde die vorher ganz klare, hellgelbe Flüssigkeit trübe, und es schied sich allmähig am Boden des Gefässes ein schweres, gelbes, stark lichtbrechendes Öl von dicklicher Consistenz ab. Da mir bei einem Vorversuche das Minimum der Löslichkeit zwischen 80° und 85° C. zu liegen schien, liess ich die Temperatur des Wasserbades bis auf 82° steigen und eine Stunde etwa auf diesem Punkte verharren. Die beiden Schichten liessen sich nun gut voneinander trennen. Die obere wässrige enthielt noch 12 Procent Colchicin, das Öl aber 55 Procent. Diese Ausscheidung, durch Trocknen im Vacuum zuletzt bei 100° vom Wasser befreit, lieferte das zur Analyse IV *a* verwendete Colchicin. Indem von der Mutterlauge der ersten Fraction im Vacuum ein Theil des Wassers abdestillirt und der Rest abermals auf 82° C. erwärmt wurde, erhielt ich eine zweite und in genau derselben Weise noch drei weitere Fractionen und circa 5 CC. Mutterlauge von der letzten Ausscheidung. Die Analyse der fünften Fraction ist unter IV *b* und IV *c* mitgetheilt.

Weder in den Eigenschaften noch in der Zusammensetzung konnte ein Unterschied zwischen der ersten und letzten Fraction wahrgenommen werden.

IV *a*. 0·2365 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0·5713 Grm. CO₂ und 0·1363 Grm. H₂O, entsprechend 0·15581 Grm. C und 0·015144 Grm. H.

IV *b*. 0·2572 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0·6219 Grm. CO₂ und 0·1528 Grm. H₂O, entsprechend 0·16961 Grm. C und 0·016978 Grm. H.

IV *c*. 0·2893 Grm. trockener Substanz lieferten mit Kupferoxyd verbrannt 0·6976 Grm. CO₂ und 0·172 Gr. H₂O, entsprechend 0·1903 Grm. C und 0·01911 Grm. H.

In 100 Theilen:

	IV _a	IV _b	IV _c
C	65·86	65·95	65·79
H	6·40	6·60	6·61

Es stimmt demnach die Zusammensetzung der am weitesten auseinanderliegenden Fractionen nicht bloss untereinander überein, sondern auch mit der des Präparates, aus dem sie erhalten worden waren.

Die von mir bei der Analyse des Colchicins erhaltenen Werthe weichen von allen durch andere Autoren gefundenen erheblich ab. Am nächsten kommen sie noch den von Hübler angegebenen. Zum Vergleiche lasse ich die von anderen gefundenen Mittelzahlen hier folgen:

	Baumeister	Aschoff	Hübler	Hertel	Paschkis
C . . .	54·97	55·2	64·4	59·91	61·29
H . . .	7·45	6·2	6·1	6·66	6·60
N . . .	13·00	2·8	4·6	4·04	4·61

Ich habe bereits in der Einleitung bemerkt, dass ich bloss Hübler's Colchicin für eine reine Substanz halte. Wenn seine Analysen von den meinigen nicht unbeträchtlich abweichen, so kann der Grund nur in den angedeuteten Schwierigkeiten gefunden werden, die sich der Analyse der Substanz entgegenstellen, von Hübler aber übersehen worden sein müssen. In Bezug auf fast alle anderen Stücke stimmen meine Beobachtungen über das Colchicin mit denen Hübler's überein.

Ich erhielt das Colchicin immer nur als eine gummiartige rissige Masse, in kaltem Wasser langsam, aber in jedem Verhältnisse löslich. Die sehr concentrirten Lösungen sind honig- bis syrupdick. Aber auch eine bloss 16procentige Lösung zeigt bereits merkliche Viscosität. In warmem Wasser löst es sich weniger als in kaltem. Bei 82° enthält die gesättigte Lösung bloss circa 12 Procent der Substanz. Werden concentrirtere Lösungen erwärmt, so scheidet sich ein Theil des Colchicins als Öl aus. Beim Erkalten verschwindet die scharfe Grenze zwischen der öligen und wässrigen Schichte, und das ganze sieht sich nun so an, als ob eine sehr concentrirte Lösung mit einer verdünnteren

überschichtet worden wäre. Beim Schütteln wird die erkaltete Flüssigkeit wieder homogen. Das in der Wärme ausgeschiedene ölige Colchicin enthält circa 45 Procent Wasser. Alkohol und Chloroform lösen das Alkaoid ausnehmend leicht und in jedem Verhältnisse, alkoholfreier, trockener Äther fast gar nicht, Benzol in der Kälte kaum, reichlicher in der Hitze. Beim Erkalten der heissen Benzollösung scheidet sich die gelöste Substanz wieder amorph aus.

Mein Colchicin besass eine auch in compacten Stücken hellgelbe Farbe und lieferte ein gelblich weisses Pulver, viel heller von Farbe als Schwefel. Am Lichte färbte es sich dunkler. Vor Licht geschützt veränderte es sich auch nach Jahren nicht. Es war leicht zerreiblich und wurde beim Reiben stark elektrisch.

Eine Probe, welche vorher getrocknet worden war, indem ich durch das mit Substanz gefüllte auf 110° erhitzte Röhrchen einen langsamen Strom getrockneter Luft hindurehstreichen liess, schmolz in geschlossener Capillare bei $143\text{--}147^{\circ}$. Der Schmelzpunkt liess sich nicht schärfer bestimmen, da die Substanz allmählig erweichte. Weniger sorgfältig getrocknetes Colchicin schmolz bei $140\text{--}145^{\circ}$ C. Nach Hübler erweicht die Verbindung schon bei 130° und schmilzt bei 140° .

Von einem eigenthümlich widerlichen Geruche, wie ihn Paschkis am Colchicin bemerkt haben will, konnte ich an reinen Präparaten nichts wahrnehmen. Sie rochen in trockenem Zustande kaum, in feuchtem beim Erwärmen eben merklich aromatisch, etwa heuartig. Rohes Colchicin allerdings verbreitet beim Erwärmen seiner Lösung einen penetranten unangenehmen Geruch. Das Colchicin schmeckt intensiv bitter.

Durch die stärkeren Mineralsäuren werden Colchicinlösungen intensiv und rein gelb gefärbt. Die Färbung tritt auch noch bei sehr grosser Verdünnung deutlich hervor.

Eine ähnliche, aber nicht so empfindliche Gelbfärbung bewirken die verdünnten Lösungen der Alkalihydroxyde, während die concentrirten einen gelblichen harzigen Niederschlag hervorrufen.

Das Colchicin scheint durch viele leicht lösliche Metallverbindungen aus seinen concentrirteren Lösungen „ausgesalzen“

zu werden. Ich glaube nicht zu irren, wenn ich die amorphen Fällungen, die man z. B. auf Zusatz von gesättigten Lösungen der Alkalicarbonate, Alkaliacetate, leicht löslicher Nitrate, Kupferchlorid, Zinkchlorid und Cadmiumsulfat erhält, und die sich auf Zusatz von Wasser leicht wieder lösen, von diesem Gesichtspunkte aus auffasse.

Zum Vergleiche mit den Angaben Anderer habe ich das Verhalten des Colchicins an den üblichen Alkaloid-Reagentien geprüft.

Concentrirte Salpetersäure löste dasselbe mit violetter Farbe, die allmählig in Gelb überging; überschüssige Natronlauge bewirkte sodann rothgelbe Färbung.

Concentrirte, mit einer Spur Salpetersäure oder eines festen Nitrates versetzte Schwefelsäure löste ein Körnchen Colchicin vorerst mit gelbgrüner Farbe, die durch Grün, Blaugrün, Blau, Violett, Weinroth in Gelb überging, worauf überschüssige Natronlauge zur verdünnten Flüssigkeit hinzugesetzt, eine haltbare, schön rothe Färbung bewirkte.

Festes Alkaloid gab mit concentrirter Schwefelsäure eine gelbe Lösung, die beim Erhitzen roth wurde.

Bromwasser rief sowohl in neutraler als auch in saurer Lösung einen gelblichen, Jodjodkalium nur in saurer einen braunen Niederschlag hervor. Beide Fällungen entstehen noch bei sehr starker Verdünnung.

Eisenchlorid bewirkte in neutraler oder in der mit Salzsäure versetzten Lösung keinerlei Veränderung. Wurde jedoch die salzsaure Lösung nach Zusatz von Eisenchlorid einige Minuten lang gekocht, so färbte sie sich je nach der Concentration grün bis undurchsichtig schwarzgrün. Die Färbung wurde während des Erkaltes dunkler. Als nach dem Erkalten mit Chloroform geschüttelt wurde, färbte sich dasselbe je nach seiner Menge und der Intensität der vorherigen Grünfärbung bräunlich, granat-roth oder selbst undurchsichtig dunkel. Die darüber stehende Flüssigkeit wurde bedeutend heller, aber niemals ganz entfärbt. In dieser Form ist die Reaction äusserst empfindlich und gleichzeitig sehr charakteristisch. Sie gehört eigentlich nicht dem Colchicin an, sondern den Substanzen — Colchicein und anderen — die daraus beim Kochen mit Säuren entstehen.

Quecksilberchlorid bewirkte in neutraler Lösung bloss eine Trübung, in der mit Salzsäure angesäuerten einen starken citronengelben Niederschlag auch bei grosser Verdünnung.

Platinchlorid rief in reiner Colchicinlösung unter keinen Umständen eine Veränderung hervor.

Auf Zusatz von schwach salzsaurer Colchicinlösung zu überschüssiger Goldchloridlösung wurde eine lebhaft gelbe, anfangs amorphe, später krystallinische Verbindung gefällt, die unter dem Mikroskope in Form büschelig oder warzig vereinigter Nadelchen gesehen wurde. In Alkohol war sie leicht löslich. Beim Kochen mit Wasser schied sich unter theilweiser Lösung Gold aus.

Cadmiumjodid bewirkte einen gelblichweissen Niederschlag in neutraler, einen lebhaft citronengelben in schwach saurer Lösung, Kaliumwismutjodid eine rothe bis rothgelbe Fällung in saurer, Kaliumquecksilberchlorid eine gelbe in saurer Lösung. In neutraler Lösung bewirkte das letzte Reagens keinen Niederschlag. Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure gaben gelbe Niederschläge in salzsaurer Lösung, bloss letztere auch in neutraler.

Kaliumchromat und Kaliumbichromat liessen die Colchicinlösung klar, ein Gemisch von Kaliumchromat und Schwefelsäure aber rief eine amorphe, schmutzig-orangegelbe Fällung hervor.

Gerbsäure fällte aus neutraler und salzsaurer Lösung des Alkaloids auch in grosser Verdünnung einen weissen Niederschlag.

Pikrinsäure liess neutrale und saure Colchicinlösung unverändert.

Wässrige Phenollösung rief eine starke milchige Trübung hervor; nach einiger Zeit schieden sich gelbe harzige Tröpfchen ab. Diese Reaction ist ziemlich empfindlich.

Das Colchicin ist entgegen allen älteren Angaben optisch activ. Es lenkt die Ebene des polarisirten Lichtes nach links ab. Eine eingehendere Untersuchung der optischen Eigenschaften des Colchicins und seiner Derivate möchte ich mir noch vorbehalten.

Colchicinalgoldchlorid. Die Untersuchung der bereits kurz erwähnten Goldverbindung des Colchicins hat das Ergebniss der Analysen des freien Alkaloids bestätigt und zugleich indirect gezeigt, dass dem Colchicin die Fähigkeit zukomme, sich

mit Chlorwasserstoffsäure zu einem Salze zu verbinden. Es unterscheidet sich in dieser Richtung von anderen Alkaloiden nur insofern, als der basische Charakter in ihm nur in sehr abgeschwächtem Grade hervortritt.

Um das Goldsalz darzustellen, wurde zu überschüssiger Goldchloridlösung unter fortwährendem Rühren mit wenig Salzsäure versetzte Colchicinlösung eingetropfet, der entstandene Niederschlag nach 5—10 Minuten abgesaugt, mit Wasser gewaschen, auf eine Thonplatte gestrichen und schliesslich für die Analyse neben Kalk und Schwefelsäure im Vacuum bis zur Gewichtskonstanz stehen gelassen. In diesem Zustande war die Verbindung wasserfrei.

Die Proben, welche zu den unter I, II und III angeführten Analysen dienten, waren aus Colehicin dargestellt, das gelegentlich der Analysen des freien Alkaloids mit denselben Ziffern bezeichnet worden ist.

I. 0.2149 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0.2818 Grm. CO_2 und 0.0718 Grm. H_2O , entsprechend 0.07679 Grm. C und 0.00798 Grm. H, ausserdem 0.0567 Grm. Au.

II a. 0.1719 Grm. trockener Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0.0454 Grm. Gold.

II b. 0.1916 Grm. trockener Substanz verbrauchten mit chlorfreiem Kalk geglüht und nach Volhard titirt 10.8 CC. Silberlösung vom Titre 0.003431 Grm. Cl, entsprechend 0.037055 Grm. Cl.

III. 0.1491 Grm. trockener Substanz hinterliessen beim Glühen 0.0397 Grm. Gold.

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$
	I	II a	II b	III	
C	35.77	—	—	—	35.74
H	3.71	—	—	—	3.54
Cl	—	—	19.34	—	19.20
Au	26.40	26.41	—	26.63	26.62

Aus den Goldbestimmungen lässt sich für die Verbindung als Minimalwerth des Molekulargewichtes die Zahl 741 berechnen,

für das freie Colchicin 402·3. Die auf die Formel $C_2H_{25}NO_6$ gegründete Rechnung verlangt die Zahlen 736·8, beziehungsweise 398·1.

Es scheint indess noch eine zweite Goldverbindung zu existiren. Man erhält sie, wenn man zu einem Überschuss von schwach salzsaurer Colchicinlösung Goldchlorid hinzufügt.

Eine schwach salzsaure Lösung von reinem Colchicin wurde mit einem Viertel jener Menge Goldchlorid versetzt, die zur Bildung des vorbeschriebenen normalen Salzes nöthig gewesen wäre. Dadurch wurde ein weicher, dunkel orangefarbiger Niederschlag gefällt, welcher allmählig erhärtete, ohne jedoch krystallinisch zu werden. Er enthielt 48·5% C, 4·92% H und 15·57% Au. Seine Zusammensetzung entsprach nur in sehr grober Annäherung der Formel $(C_{22}H_{25}NO_6HCl)_2AuCl_3$, welche 45% C, 4·44% H und 15·86% Au verlangt. Ich bin dieser Sache vorläufig nicht weiter nachgegangen.

Die Existenz zweier derartig zusammengesetzter Goldsalze kann auf verschiedene Weise gedeutet werden. Entweder kommt dem Colchicin die Formel $C_{44}H_{50}N_2O_{12}$ zu, und sein Chlorhydrat $C_{44}H_{50}N_2O_{12} \cdot 2HCl$ ist im Stande sich mit einem Molekül Goldchlorid zum amorphen Salze zu vereinigen, mit zweien zur normalen krystallisirten Doppelverbindung, oder das amorphe Colchicinalgoldchlorid ist eine Verbindung von einem Molekül normalem Goldsalze mit einem Moleküle Colchicinchlorhydrat, in welchem Falle dem Colchicin die Formel $C_{22}H_{25}NO_6$ erhalten bliebe. Die Frage muss vorläufig offen bleiben, bis andere Beobachtungen gestatten, eine Entscheidung zu treffen. Der Einfachheit halber will ich vorläufig das kleinere Molekulargewicht als das richtige annehmen.

Colchicein. Zur Darstellung von Colchicein wurde reines Colchicin in der 60fachen Menge Wasser gelöst, dem 0·2 Procent concentrirter Schwefelsäure oder ein Procent Salzsäure von der Dichte 1·15 hinzugesetzt war und auf dem Sandbade zum Kochen erhitzt. In den Fällen, wo es mir auch um die Gewinnung der flüchtigen Producte zu thun war, war der Kolben mit einem abwärts gerichteten Kübler verbunden. Nachdem die schön gelbe, klare Lösung $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden ruhig gekocht hatte, trat plötzlich Stossen ein, so dass das Feuer entfernt werden musste; die

Flüssigkeit erfüllte sich nun fast momentan mit einer reichlichen Menge weisser Nadelchen reinen Colchiceins. Mitunter schied sich die Verbindung auch in Form öliger Tröpfchen aus. Dann genügte das Hineinwerfen einer Spur krystallisirten Productes, um in kürzester Zeit die Ausscheidung in ein Haufwerk von Krystallnadeln umzuwandeln. Der Kolben wurde mit kaltem Wasser abgekühlt, der Krystallbrei an der Pumpe abgesaugt und bis zum Verschwinden der Schwefelsäure- oder Salzsäurereaction mit Wasser gewaschen. Bei Anwendung von reinem Colchicin war das Product sofort vollkommen rein; es änderte seine Zusammensetzung und Eigenschaften auch durch vielfaches Umkrystallisiren nicht. Durch Eindampfen, beziehungsweise durch Einengen vermittelt Destillation konnte noch eine zweite und dritte Ausscheidung von Colchicein gewonnen werden. Ein letzter kleiner Rest, der aber bereits gefärbt war, wurde in den Fällungen, wo es sich um die Gewinnung des ganzen gebildeten Colchiceins handelte, der zuletzt verbleibenden sauern Mutterlauge durch Chloroform entzogen.

Die Bildung eines dunklen Harzes, wie sie von mehreren Chemikern beobachtet worden ist, konnte ich, so oft reines Colchicin verarbeitet wurde, niemals, auch nicht in Spuren, bemerken. Das Harz entsteht demnach wirklich, wie ich vermuthungsweise schon früher ausgesprochen habe, aus einer fremden, in unvollkommen gereinigtem Colchicin enthaltenen Substanz.

Bei Verarbeitung von reinem Colchicin konnte ich wohl einen nicht eben starken eigenthümlichen Geruch wahrnehmen, aber durchaus keinen scharfen, stechenden. Wurde jedoch rohes oder unvollkommen gereinigtes Alkaloid mit verdünnten Säuren gekocht, dann trat ein höchst penetranter Geruch hervor, verschieden von dem, den die Lösung vor dem Säurezusatz beim Erwärmen gezeigt hatte.

Das Colchicein ist indess nicht das einzige Product der Einwirkung verdünnter Mineralsäuren auf Colchicin. In der überdestillirten Flüssigkeit konnte ich neben einer geringen Menge einer sauren Substanz, die der weiteren Einwirkung der Säure auf Colchicein ihre Entstehung verdankt, Methylalkohol nachweisen. In der Mutterlauge der letzten Colchicinausscheidung

verblieb nach dem Ausschütteln mit Chloroform eine nicht grosse Menge von Sulfaten, beziehungsweise von Chlorhydraten einer oder zweier neuer Verbindungen von ausgesprochen basischem Charakter zurück, deren Entstehung mit der flüchtigen Säure zusammenhängt. Wurde mit Chlorwasserstoffsäure gearbeitet, dann konnten die Chlorhydrate als gummiartiger Abdampfrückstand, der sich im Wasser mit intensiv gelber Farbe vollkommen löste, erhalten werden. Es ist dies dieselbe Substanz, von der ich früher¹ vermuthet habe, dass sie Hertel als chlorfrei analysirt hat. Mit diesen Substanzen, welche aus einer weiteren Veränderung des Colchiceins hervorgehen, will ich mich indess erst in einer binnen Kurzem zu veröffentlichenden Abhandlung beschäftigen.

Hier möchte ich bloss noch die Abscheidung und den Nachweis des Methylalkohols beschreiben. Nachdem bei der ersten Destillation und den nachfolgenden der Mutterlaugen der späteren Colchiceinausscheidungen zusammen etwa die Hälfte der ursprünglichen Flüssigkeitsmenge übergegangen war, wurde der Methylalkohol durch die bekannte systematische Reihe von Destillationen, zuletzt unter Zuhilfenahme von calcinirter Potasche abgeschieden. Er siedete getrocknet bei 63—67° C. Das daraus durch Erhitzen mit starker Jodwasserstoffsäure erhaltene Jodür siedete constant bei 43—44° C., war demnach unzweifelhaft Methyljodür.

In einem Falle habe ich die Menge der einzelnen Producte zu bestimmen versucht. Ich erhielt aus 32.9 Grm. im Vacuum über Schwefelsäure gewichtconstant gewordenen Colchiceins 28.9 Grm. vacuumtrockenes Colchicin, 2 Grm. Gemisch der neuen Basen und 6.6 Grm. Methyljodür, entsprechend 1.5 Grm. Methylalkohol. Das Basengemisch war erhalten worden, indem die schwefelsaure mit Chloroform ausgeschüttelte Lösung mit Natriumcarbonat versetzt wurde, solange sich der entstehende Niederschlag noch vermehrte, worauf ich nach dem Eintrocknen der ganzen Masse im Vacuum mit absolutem, heissem Alkohol mehrmal extrahirte. Der nicht ganz aschefreie, vacuumtrockene Abdampfrückstand des alkoholischen Extractes wurde gewogen. Bei der Abscheidung des Methyljodürs waren seiner grossen

¹ Monatschr. f. Ch. 1883, 162.

Flüchtigkeit entsprechend beträchtliche Verluste nicht ausgeschlossen.

Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass lufttrockenes oder auch durch blosses Abpressen getrocknetes Colchicein im Vacuum bei Zimmertemperatur oder unter gewöhnlichem Drucke bei 100° seiner nicht grossen Hygroscopicität entsprechend einen bloss minimalen Gewichtsverlust erleidet, wurde die Substanz für die Analyse durch Trocknen bei 100° vorbereitet.

Mit I ist in nachfolgendem Colchicein bezeichnet, welches sich bei jener Darstellung, deren Ausbeute vorhin angegeben worden ist, zuerst ausgeschieden hatte und ohne weitere Reinigung analysirt wurde, mit II dasselbe Colchicein, jedoch fünfmal aus heissem Wasser umkrystallisirt, mit III Colchicein einer anderen Darstellung, welches nicht umkrystallisirt wurde. Die analysirten Proben waren aschefrei.

Ia. 0.3057 Grm. trockener Substanz mit Bleichromat verbrannt, lieferten 0.7167 Grm. CO₂ und 0.1832 Grm. H₂O, entsprechend 0.19546 Grm. C und 0.020355 Grm. H.

Ib. 0.1821 Grm. trockener Substanz mit Bleichromat verbrannt, lieferten 0.4275 Grm. CO₂ und 0.1031 Grm. H₂O, entsprechend 0.11659 Grm. C und 5.01146 Grm. H.

Ic. 0.8548 Grm. trockener Substanz, nach Kjeldahl analysirt, verbrauchten 6.13 Grm. Salzsäurelösung vom Titre 0.00497 Grm. N. Die Correctur für den Ammoniakgehalt der Materialien betrug 0.002 Grm. N. Demnach enthielt die Substanz 0.02847 Grm. N.

IIa. 0.9702 Grm. trockener Substanz, nach Kjeldahl analysirt, verbrauchten 7 Grm. Salzsäurelösung vom Titre 0.00497 Grm. N. Die Correctur für den Ammoniakgehalt der Materialien betrug 0.002 Grm. Demnach enthielt die Substanz 0.0328 Grm. N.

IIb. 0.2705 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0.633 Grm. CO₂ und 0.1551 Grm. H₂O, entsprechend 0.17263 Grm. C und 0.01723 Grm. H.

III. 0.215 Grm. trockener Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt 0.5022 Grm. CO₂ und 0.1213 Grm. H₂O, entsprechend 0.01348 Grm. H und 0.13696 Grm. C.

In 100 Theilen:

	Gefunden						Mittel
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	III	
C	63·94	64·03	—	—	63·82	63·71	63·88
H	6·65	6·29	—	—	6·37	6·27	6·39
N	—	—	3·33	3·38	—	—	3·35

Berechnet für
 $(C_{21}H_{23}NO_6)_2 \cdot H_2O$

C . . . 63·94
 H . . . 6·15
 N . . . 3·56
 O . . . 26·35

Zum Vergleiche folgen die von anderen, bezüglich der Zusammensetzung des Colchiceins gemachten Angaben.

	Oberlin	Hübler	Hertel	Paschkis
C . . .	62·67	64·4	62·72	64·24
H . . .	6·56	6·1	6·62	6·39
N . . .	4·30	4·5	4·79	4·61

Das Colchicein verliert sein Krystallwasser erst zwischen 140—150°. Im Vacuum oder bei 100° C. bleibt sein Gewicht constant.

1·2805 Grm. bloss durch mehrmaliges scharfes Abpressen zwischen Papier getrocknetes Colchicein hatten nach sechsstündigem Erhitzen auf 100° bloss 0·0002 Grm. verloren, bis zur Gewichtskonstanz auf 140—150° erhitzt 0·0284 Grm. oder 2·20%.

0·3020 Grm. Colchicein einer anderen Darstellung verloren bei 150° C. 0·0072 Grm. oder 2·38%.

Demnach wurden im Mittel 2·29% H₂O gefunden, während die Formel $(C_{21}H_{23}NO_6)_2 \cdot H_2O$ 2·28% verlangt.

Das entwässerte Colchicein krystallisirt aus heissem Wasser wieder mit allen Eigenschaften des wasserhältigen.

Meine Beobachtungen stimmen mit den vorhandenen älteren Angaben bezüglich des Wassergehaltes des Colchiceins nur

theilweise. Paschkis fand, dass Colchicein bei 112° $2\cdot39\%$ an Gewicht verliere. Dies stimmt, abgesehen von der zu niedrig angegebenen Temperatur mit meinem Befunde sehr gut. Die von Paschkis und Hübler angenommene Formel $C_{17}H_{19}NO_5$ liesse bei einem Gehalt von $\frac{1}{2}$ Mol. H_2O einen Gewichtsverlust von $2\cdot77\%$ erwarten.

In auffallendem Widerspruche mit den Beobachtungen von Paschkis und mir steht jedoch Hertel's Angabe. Er will im Mittel 11% Wasser im Colchicein gefunden haben, welche bei 110° C. entweichen. Die von ihm aufgestellte Colchiceinformel $C_{17}H_{21}NO_5 \cdot 2H_2O$ verlangt $11\cdot37\%$ H_2O .

Das Colchicein bildet, aus Wasser rasch auskrystallisirt, glänzende weisse Nadelchen mit kaum merklichem, gelblichem Stich. Bei langsamem Erkalten einer in der Hitze gesättigten, schwach alkoholischen Lösung oder bei allmählichem Abdunsten einer ammoniakalischen wurden grössere zu Büscheln vereinigte Nadeln, niemals aber messbare Krystalle erhalten. Der Schmelzpunkt des krystallwasserhaltigen Colchiceins wurde in offener Capillare bei $139\text{--}141^{\circ}$ C., in geschlossener bei $156\text{--}162^{\circ}$ gefunden. Auch diese Substanz erweicht bereits einige Grade vor dem eigentlichen Schmelzpunkte. Namentlich in geschlossener Capillare schmolz sie sehr unscharf. Das entwässerte Colchicein erweichte eben merklich bei 161° , und war bei 172° zu einer klaren Flüssigkeit geschmolzen.

Das Colchicein löst sich in kaltem Wasser sehr wenig, leichter in heissem, sehr leicht in Alkohol und Chloroform, fast nicht in trockenem alkoholfreiem Äther und Benzol. Die Lösungen, besonders die concentrirten, waren immer gelblich gefärbt. Neutrale Lakmestinktur wird weder von wässriger oder alkoholischer Colchiceinlösung, noch beim Schütteln mit feinerriebenem festem Colchicein irgendwie verändert. Mineralsäuren lösen es mit intensiv gelber Farbe, je nach ihrer Concentration mehr oder weniger leicht. Die Temperaturerhöhung, die ich beim Lösen von Colchicein in Salzsäure beobachtete — 7 Grm. der Substanz in 20 CC. Salzsäure vom spec. Gew. 1·15 gelöst erhöhten deren Temperatur von $17\cdot5^{\circ}$ auf $24\cdot5^{\circ}$ C. — spricht für die Existenz von Verbindungen des Colchiceins mit Säuren. Jedenfalls sind sie, wenn sie existiren, sehr leicht zersetzlich. Die Lösung des Colchiceins

in starker Salzsäure lässt beim Verdünnen mit Wasser den grössten Theil der gelösten Substanz wieder fallen. Die Lösungen der Alkalihydroxyde und Alkalicarbonate, sowie wässriges Ammoniak lösen den Körper mit hellgelber Farbe. Gegen concentrirte Salpetersäure, Salpeterschwefelsäure und concentrirte Schwefelsäure verhält sich Colchicein genau so wie Colchicin. Die wässrige, bei der geringen Löslichkeit der Verbindung allerdings sehr verdünnte Lösung gibt mit Jodjodkalium Goldchlorid, Platinchlorid, Quecksilberchlorid, Jodjodkalium, Kaliumquecksilberjodid, Cadmiumjodid, Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure und angesäuerte Kaliumchromatlösung keinen Niederschlag. Nur Bromwasser, Phosphormolybdänsäure und wässriges Phenol bewirken in einer neutralen, kalt gesättigten Colchiceinlösung, die ersteren einen geringen Niederschlag, das letztere eine milchige Trübung. In einer vermittels verdünnter Salzsäure hergestellten Colchiceinlösung werden durch Bromwasser, Jodjodkalium, Quecksilberchlorid, Cadmiumjodid, Kaliumquecksilberjodid, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, wässrige Phenollösung und Gerbsäure starke Niederschläge hervorgerufen, welche äusserlich von den entsprechenden Colchiceinfällungen nicht zu unterscheiden sind. Aus concentrirter, stark salzsaurer Colchiceinlösung fällt Goldchlorid eine amorphe, gelbe Goldverbindung, die man in hübschen orangefarbenen Nadeln erhalten kann, wenn man die Concentration so wählt, dass sich das Doppelsalz nicht sofort ausscheidet.

Eisenchlorid bewirkt sofort grünbraune Trübung in der neutralen, wässrigen, klare grüne bis schwarzgrüne Färbung in der salzsauren Colchiceinlösung. Schütteln mit Chloroform hat sodann die bereits beim Colchicin geschilderte Wirkung. Die gefärbte Chloroformschicht enthält eine eisenhaltige Substanz. Neutrale alkoholische Colchiceinlösung wird durch wenig Eisenchlorid granatroth, auf weiteren Zusatz des Reagens dunkelgrün gefärbt.

Da das unveränderte Colchicein durch Eisenchlorid nicht gefärbt wird, das durch Säurewirkung zersetzte aber grün, ist es leicht bei Beachtung der vorhandenen Angaben über das Verhalten gegen Eisenchlorid sich ein Urtheil darüber zu bilden, ob die von anderen Chemikern beschriebenen Colchicine dieser Art von Veränderung entgangen waren oder nicht.

Die braunen Flecken, welche nach Hübler feuchtes Colchicein auf Filtrirpapier erzeugt, rühren vom Eisengehalte desselben her. Gut gewaschenes Papier wird, wenn man das Licht fernhält, nicht gefärbt. Es ist unmöglich, weisses Colchicein zu gewinnen, wenn man sich bei der Präparation ungewaschenen Papiers bedient.

Bleiacetat und Kupferacetat rufen in wässriger Colchiceinlösung, das eine eine weisse, das andere eine gelbgrüne Fällung hervor.

Versetzt man eine möglichst gesättigte Lösung von Colchicein in Ammoniak mit verdünnter Salpetersäure solange der entstehende Niederschlag sich eben noch löst, und fügt dann Silbernitrat hinzu, so erhält man eine leicht zersetzliche Silberverbindung in Form eines amorphen gelben Niederschlages.

Im Sonnenlichte färbt sich das Colchicein bald gelb.

Das Colchicein ist optisch activ. Es lenkt die Ebene des polarisirten Lichtes nach links ab.

Colchiceingoldchlorid. Colchicein wurde in mässig starker Salzsäure gelöst und Goldchloridlösung hinzugefügt, die so stark sauer war, dass ich nicht befürchten musste, durch die Wirkung des Wassers freies Colchicein in den Niederschlag zu bekommen. Die erhaltene orange gelbe Fällung wurde abgesaugt, erst mit salzsäurehaltigem, sodann mit reinem Wasser gewaschen, auf eine Thonplatte gestrichen und schliesslich für die Analyse bis zur Gewichtscoustanz im Vacuum neben Schwefelsäure und Kalk getrocknet.

Die beiden nachfolgenden Analysen wurden an Präparaten ausgeführt, die aus Colchicein verschiedener Darstellung gewonnen waren.

I. 0·2416 Grm. trockener Substanz mit Bleichromat verbrannt lieferten 0·3080 Grm. CO_2 und 0·0748 Grm. H_2O , entsprechend 0·0840 Grm. C und 0·00331 Grm. H, ausserdem 0·0652 Grm. Au.

II. 0·2711 Grm. trockener Substanz lieferten mit Kupferoxyd verbrannt 0·3431 Grm. CO_2 und 0·0813 Grm. H_2O , entsprechend 0·09357 Grm. C und 0·00901 Grm. H, ausserdem 0·0730 Grm. Au.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für
	I	II	Mittel	$C_{21}H_{23}NO_6 \cdot HCl \cdot AuCl_3$
C . . .	34·77	34·52	34·65	34·78
H . . .	3·44	3·33	3·38	3·32
Au . .	27·03	26·93	26·98	27·16

Aus der Analyse des Colchiceingoldchlorids folgt als Molekulargewicht dieser Verbindung die Zahl 727·2, des Colchiceins 388·5, während die Rechnung für die Formeln $C_{21}H_{23}NO_6$ und $C_{21}H_{22}NO_6 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ die Werthe 393·1 und 722·8 verlangt.

Colchiceinkupfer. Es schien mir noch wünschenswerth, die zuerst von Hübler dargestellte Kupferverbindung des Colchiceins zu untersuchen, um die Zahl der durch Metall substituierbaren Wasserstoffatome im Moleküle des Colchiceins zu erfahren. Unter all den Verbindungen, die das Colchicein als saure oder vielleicht richtiger als phenolartige Substanz charakterisiren, schien mir gerade diese am geeignetsten, denn sie ist die einzige, die in Krystallen erhalten werden kann und überdies leicht rein zu gewinnen. Reines Colchicein wurde mit vollkommen ausgewaschenem braunen Kupferhydroxyd, welches in Alkohol aufgeschlämmt war, mehrere Stunden unter öfterem Umrühren im Wasserbade erwärmt, filtrirt und das dunkelgrüne Filtrat bis zur Trübung mit heissem Wasser versetzt und noch weiterhin bis zur fast vollkommenen Abscheidung der Verbindung erhitzt. Das Verfahren weicht von Hübler's Vorschrift kaum ab. Die Verbindung zeigte unter dem Mikroskope quadratische Formen. Sie änderte ihre Zusammensetzung durch zweimaliges Auflösen in Alkohol und Abscheiden in der angegebenen Weise nicht.

Die mit I und II bezeichneten Proben Colchiceinkupfers, welche zu den nachfolgenden Analysen verwendet wurden, sind den Producten zweier verschiedener Darstellungen entnommen; mit *a* ist die direct abgeschiedene, mit *b* und *c* die gereinigte bezeichnet.

Ia. 0·3168 Grm. vacuumtrockener Substanz hinterliessen beim Glühen 0·0296 Grm. CuO, entsprechend 0·02363 Grm. Cu.

- Ib. 0·2436 Grm. vacuumtrockener Substanz hinterliessen beim Glühen 0·0226 Grm. CuO, entsprechend 0·01804 Grm. Cu.
- IIa. 0·2415 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° C. 0·0274 Grm. und lieferten mit Bleichromat verbrannt 0·4782 Grm. CO₂ und 0·1068 Grm. H₂O, entsprechend 0·13042 C und 0·011867 Grm. H, ausserdem 0·0194 Grm. CuO, entsprechend 0·01549 Grm. Cu.
- IIb. 0·2082 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° C. 0·0230 Grm.
- IIc. 0·1779 Grm. bei 100° getrockneter Substanz lieferten mit Bleichromat verbrannt, 0·3947 Grm. CO₂ und 0·0801 Grm. H₂O, entsprechend 0·10765 Grm. C und 0·0099 Grm. H.

In 100 Theilen der wasserfreien Substanz:

	Gefunden					Berechnet für (C ₂₁ H ₂₂ NO ₆) ₂ Cu
	Ia	Ib	IIa	IIc	Mittel	
C . . .	—	—	60·91	60·58	60·75	60·61
H ..	—	—	5·54	5·57	5·58	5·30
Cu . .	7·46	7·40	7·23	—	7·36	7·62

Die lufttrockene Substanz enthält in 100 Theilen:

	IIa	IIb
H ₂ O . . .	11·34	11·05

Die Formel (C₂₁H₂₂NO₆)₂Cu·5H₂O verlangt 10·85 % H₂O. Das Krystallwasser entweicht schon im Vacuum über Schwefelsäure vollständig. Die getrocknete Substanz ist bräunlich-olivengrün, die krystallwasserhältige matt-laubgrün. An der Luft nimmt die getrocknete Verbindung wieder einen Theil des Krystallwassers auf.

Hübler hat im Colehiceinkupfer 7·47% Cu gefunden, demnach denselben Metallgehalt wie ich. Wäre diese Verbindung nach der Hübler'schen Formel (C₁₇H₁₈NO₅)₂Cu zusammengesetzt, dann müsste sie 9·09% Cu enthalten. Er findet eine Erklärung für diese grosse Differenz im berechneten und gefundenen Kupfergehalte in der nicht ganz correcten Methode, deren er sich zur Bestimmung des Kupfers bedient hat: Umwandlung

der Verbindung in Kupfersulfid durch Behandlung mit Schwefelammonium, Überführung des Schwefelkupfers in Kupfernitrat, Fällung als Hydroxyd, Wägung als Kupferoxyd.

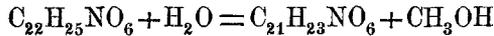
Paschkis hat in der auf gleiche Weise dargestellten Verbindung 54.75% C 5.12% H und 9.14% Cu gefunden. Die Hübler'sche Formel, die ja auch Paschkis acceptirt, verlangt jedoch 58.68% C, 5.18% H und 9.09% Cu. Er erhielt noch eine zweite Kupferverbindung mit 15.84% Cu, als er Colchicein mit Kupferacetat eindampfte und den Rückstand durch Ausziehen mit Alkohol und mit Wasser reinigte.

Zu der Zeit als mir diese Angabe zu Gesichte kam, war mir bereits bekannt, dass durch Versetzen einer wässerigen Lösung von Colchicein mit nicht überschüssigem Kupferacetat eine Verbindung gefällt wird, deren Kupfergehalt — 7.15% — den des früher beschriebenen Colchiceinkupfers beinahe erreichte. Sie war demnach von dieser nicht wesentlich verschieden.

Dem Colchicin kömmt demnach — womit ich den wesentlichen Inhalt dieser Abhandlung zusammenfasse — die Formel $C_{22}H_{25}NO_6$ zu. Es besitzt die Fähigkeit, sich mit Chloroform zur krystallisirten Verbindung $C_{22}H_{25}NO_6 \cdot 2CHCl_3$ zu vereinigen, welche durch Wasser leicht in ihre Componenten zerlegt wird. Das Colchicin besitzt den Charakter einer schwachen Base. Seine einfachen Salze können zwar nicht aus ihren wässerigen Lösungen isolirt werden, indess ist wenigstens die Existenz einer Doppelverbindung von Colchicinchlorhydrat mit Goldchlorid von der Formel $C_{22}H_{25}NO_6 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ mit Bestimmtheit nachgewiesen worden. Die Existenz einer zweiten Goldverbindung des Colchicins $C_{44}H_{50}N_2O_{12} \cdot (HCl)_2 \cdot AuCl_3$ ist noch fraglich.

Das Colchicein ist nach der Formel $(C_{21}H_{23}NO_6)_2 \cdot H_2O$ zusammengesetzt. Wenn in Betracht gezogen wird, dass die Differenz in der Zusammensetzung des Colchicins und des krystallwasserfreien Colchiceins ein Kohlenstoff- und zwei Wasserstoffatome beträgt, und dass bei der Umwandlung der einen Verbindung in die andere auch die Bildung von Methylalkohol beobachtet werden konnte, wird man wohl zum Schlusse gedrängt, dass das Colchicein entmethylyirtes Colchicin sei.

Die Entstehung des Colchiceins ist dann durch die Gleichung



auszudrücken.

Auch das Colchicein verhält sich wie eine schwache Base; Beweis dessen die unter Erwärmung stattfindende Lösung der an sich schwerlöslichen Substanz in wässriger Salzsäure und die Existenz der Doppelverbindung Colchiceinchlorhydrat, Goldchlorid, für welche die Zusammensetzung $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$ nachgewiesen worden ist.

Das Colchicein zeigt zugleich den Charakter einer schwachen einbasischen Säure oder vielleicht richtiger eines einatomigen Phenols. Dementsprechend löst es sich in Kalilauge und in Ammoniak und bildet die Kupferverbindung $(\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_6)_2\text{Cu}$.

Da dem Colchicin keine sauren Eigenschaften zukommen, ist man berechtigt anzunehmen, dass bei seinem Übergange in Colchicein ein Methoxyl in ein Hydroxyl umgewandelt wird. Somit sind auf Grund der bekannt gewordenen Thatsachen $\text{C}_{21}\text{H}_{22}(\text{OC}_3)\text{NO}_5$ und $\text{C}_{21}\text{H}_{22}(\text{OH})\text{NO}_5$ als theilweise aufgelöste Formeln für Colchicin, beziehungsweise Colchicein anzunehmen.

Ob die Molekularformel beider Verbindungen nicht etwa verdoppelt werden muss, lässt sich jetzt noch nicht entscheiden.

Dass endlich bei der complicirten Zusammensetzung der hier besprochenen Substanzen auch bezüglich der Zahl der Wasserstoffatome vorläufig ein gewisser Vorbehalt gemacht werden muss, liegt in der Natur der Sache.

Die Arbeit wird fortgesetzt.