

Über das Colchicin

von

Dr. S. Zeisel.

Aus dem Universitäts-Laboratorium des Professors Ad. Lieben.

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. December 1887.)

II. Abhandlung.

Vor einiger Zeit war es mir möglich geworden, das Colchicin in reinem Zustande darzustellen, seine Zusammensetzung — $C_{22}H_{25}NO_6$ — zu ermitteln und festzustellen, dass es der Methyläther des Colchiceins sei.

In der vorliegenden Abhandlung berichte ich über seither ausgeführte Versuche, welche zum Theile die früher erlangten Ergebnisse bestätigen, zum Theile zur Erweiterung unserer Kenntniss der chemischen Constitution des Colchicins beitragen.

Es hat sich herausgestellt, dass im Colchicin vier, im Colehicein aber nur drei Methoxylgruppen enthalten sind.

Dies folgt nicht blos aus den von mir ausgeführten quantitativen Bestimmungen des Methoxylgehaltes des Colchicins und Colchiceins, sondern auch aus dem Studium der aus Letzterem durch weitergehende Einwirkung von Salzsäure gebildeten Producte.

Die Wirkung starker Chlorwasserstoffsäure auf Colehicein ist von zweierlei Art. Durch Abspaltung einer im Moleküle des Alkaloids präformirten Essigsäurerestes entsteht die Verbindung $C_{19}H_{21}NO_5$, welche wie das Colchicein noch drei Methoxyle enthält.

Gleichzeitig mit diesem Körper oder auch aus demselben entstehen die Körper $C_{18}H_{19}NO_5$ und $C_{16}H_{15}NO_5$.

Von dem Ersteren konnte ich nachweisen, dass er noch zwei, von dem Letzteren, dass er keine durch Jodwasserstoff abspaltbare Methylgruppen enthält. Damit stimmt ja auch ihre

¹ Monatsh. f. Chemie 1886. 557.

um CH_2 , beziehungsweise $(\text{CH}_2)_3$ von der Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ differirende Zusammensetzung überein.

Die vier Methoxyle des Colchicins sind nicht in derselben Weise gebunden. Denn durch Kochen mit selbst überschüssiger verdünnter Natronlauge gelingt es nur ein Methyl durch Natrium zu ersetzen. Es entsteht Colchiceinnatrium.

Es liegt nahe, dieses verhältnissmässig leicht abspaltbare Methoxyl als in einer methylylirten Carboxylgruppe enthalten anzunehmen, während für die drei gegen Alkali beständigen kaum eine andere Function übrig bliebe, als eine solche, wie sie dem Methyl in einfachen und gemischten Methyläthern zukommt.

Eine willkommene Bestätigung erfährt diese Anschauung durch das Verhalten des Colchicins gegen Ammoniak.

Es wird von diesem sehr leicht in eine Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ umgewandelt, indem ein Methoxyl durch eine Amidgruppe ersetzt wird. Diese Verbindung verhält sich zum Colchicein wie ein Säureamid zur zugehörigen Säure. Denn beim Erhitzen mit Natronlauge wird sie in Ammoniak und Colchiceinnatrium umgewandelt.

Wenn, was nach dem Vorhergehenden kaum zu umgehen sein dürfte, im Colchicein eine Carboxylgruppe anzunehmen ist, dann sind auch die Verbindungen $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ und $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ als einbasische Carbonsäuren anzusehen.

Basicitätsbestimmungen, welche an diesen Substanzen ausgeführt wurden, haben dies auch vollkommen bestätigt.

Über die Function, die dem Stickstoffatome im Colchicinemoleküle zukommt, habe ich bis jetzt kein endgiltiges Urtheil. Indess sind einige Thatsachen hervorgetreten, die in dieser Richtung verwerthbar sein dürften.

Es wurde bereits erwähnt, dass aus Colchicein durch Einwirkung starker Salzsäure neben der Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ Essigsäure gebildet wird. Ein quantitativer Versuch hat gezeigt, dass aus je einem Moleküle Colchicein ein Molekül Essigsäure entsteht.

Bedenkt man, dass von den sechs Sauerstoffatomen des Colchicins fünf an drei Methoxylreste und die methylylirte Carboxylgruppe vertheilt sind, dann wird man nothwendigerweise zum Schlusse geführt, dass die nachgewiesene Acetylgruppe entweder

direct an ein Kohlenstoffatom des übrigen Atomecomplexes oder an den Stickstoff des Colchicins gebunden sein müsse.

Im ersteren Falle läge ein Keton vor, in letzterem eine im Ammoniakreste acetylrte Amido- oder Imidoverbindung.

Eine leicht vor sich gehende Abspaltung von Essigsäure aus einem Keton des Typus $\text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CX}$ wäre nun allerdings nicht undenkbar. Ich erinnere nur an den Acetessigäther. Indess glaube ich wegen der bedeutsamen Veränderung, welche der Charakter des Colchiceins durch den Austausch des Acetyls gegen Wasserstoff erfährt, das Colchicin nicht in diese Körperclassen einreihen zu dürfen.

Die Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ besitzt nämlich, unbeschadet ihrer Säurenatur, ganz ausgesprochen die Eigenschaften einer Base, was beim Colchicin und Colchicein nur in sehr geringem Masse der Fall ist.

Dies erinnert zu sehr an das Verhalten der Acetursäure und ähnlich constituirter Körper, als dass man nicht versucht sein sollte, im Colchicin eine acetylrte Amidgruppe $-\text{NH} \cdot \text{COCH}_3$ anzunehmen.

Die Acetursäure $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ist eine so schwache Base, dass ihr Hydrochlorid schon durch Wasser vollständig zerlegt wird,¹ während bekanntlich die Amidoessigsäure eine beständige Salzsäureverbindung liefert.

Ganz ähnlich das Colchicein einerseits, die Verbindung $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ anderseits.

Ebensowenig wie der Methyläther der Acetursäure nach Curtius fähig ist, sich mit Säuren zu stabilen Salzen zu vereinigen, sind einfache Säureverbindungen des Colchicins, des Methyläthers des Colchiceins, darstellbar.

Das Ammoniumsalz der Acetursäure wird bereits durch Kochen mit Wasser in die freie Säure und Ammoniak zerlegt. Auch das Colchicein scheint sich mit Ammoniak zu verbinden wenigstens löst es sich in wässrigem Ammoniak mit derselben Leichtigkeit wie in Alkalilaugen und Carbonaten. Dunstet man aber diese ammoniakalische Lösung ab, so hinterbleibt reines Colchicein.

¹ Curtius, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 17. Bd. 1663.

Diese Analogie erstreckt sich sogar noch auf einige andere allerdings minder wesentliche Vergleichspunkte.

Es könnte auffallend erscheinen, dass das Colchicin sich so ausserordentlich viel leichter in Wasser löst als das schwer lösliche Colchicein. Im Allgemeinen nimmt ja die Wasserlöslichkeit namentlich der stickstofffreien Säuren durch die Esterification ganz erheblich ab.

Nun finde ich aber für die freie Acetursäure und ihren Methyl- sowie auch Äthyl-Ester ganz analoge Löslichkeitsverhältnisse angegeben. Ebenso ist, um eine andere acidylirte Amidosäure zu nennen, der Hippursäuremethylester in Wasser fünfmal so leicht löslich als die freie Hippursäure.

Darauf, dass Colchicin und Acetursäuremethylester mit Eisenchlorid keine Farbenreaction geben, Colchicein und desacetylrtes Colchicein ($C_{19}H_{21}NO_5$) aber durch dieses Reagens intensiv geröthet werden, gerade so wie Acetursäure und Glycoll, will ich kein besonderes Gewicht legen; aber es verdient doch bemerkt zu werden.¹

Dass endlich, wie es den Anschein hat, und wie von Hübler² und Anderen schon früher behauptet worden ist, Jodmethyl auf Colchicin nicht einwirkt, widerspricht der Annahme einer acetylrten Amidgruppe in dem Alkaloid nicht. Denn, so viel ich weiss, sind bis jetzt weder Acetur- und Hippursäure noch Acetanilid und ähnliche Verbindungen durch directe Einwirkung von Jodmethyl zu methyliren gewesen.

Enthält Colchicin und Colchicein den Acetylamidrest, dann ist in der Verbindung $C_{19}H_{21}NO_5$, wie bereits oben angedeutet wurde, eine NH_2 -Gruppe anzunehmen. Die Substanz muss eine amidirte Carbonsäure sein. Damit stimmt es ganz gut, dass sie fähig ist, wie dies von den meisten Amidocarbonsäuren bekannt ist, bei Gegenwart von überschüssiger Kalilauge Kupfer in Lösung zu erhalten.

¹ Dass alkoholische Colchiceinlösung auf Zusatz von Fe_2Cl_3 granatroth, auf weiteres Hinzufügen des Reagens oder von Salzsäure aber grün wird, ist erst kürzlich von mir beobachtet worden. Vorher war mir nur die Eisen-Grünfärbung des Colchiceins in wässrig-salzsaurer Lösung bekannt.

² Arch. f. Pharm. [2]. CXXI. 193.

Die in Vorhergehendem sehr wahrscheinlich gemachte Gegenwart einer mit Acetyl verbundenen Imidgruppe im Colchicein scheint zur Vorsicht zu mahnen bei der Deutung des sauren Charakters dieser Verbindung.

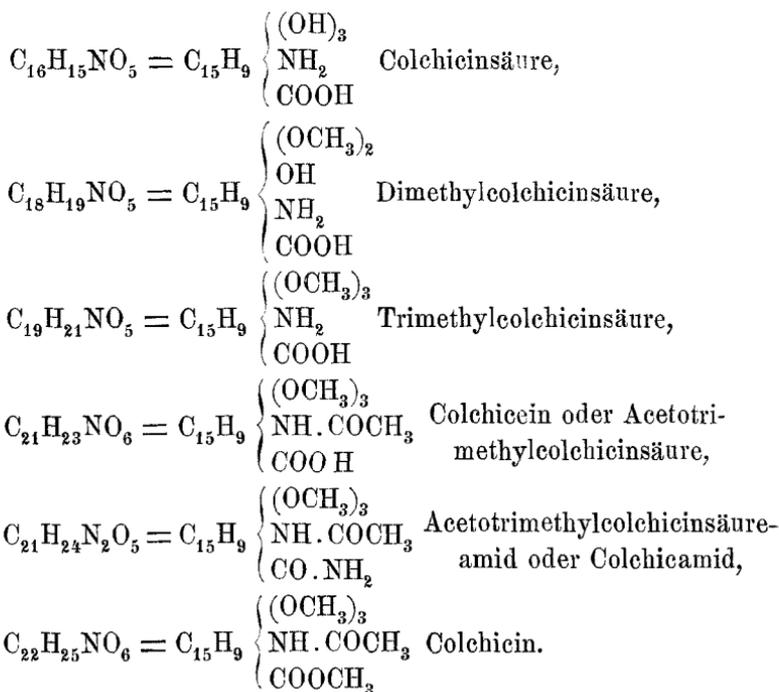
Könnte nicht bei der Umwandlung derselben in ihre Metallverbindungen das an den Stickstoff des Imids gebundene Wasserstoffatom durch Metall ersetzt worden sein? Wir sehen ja an der Harnsäure wie unter Umständen ein oder mehrere Imidgruppen einer bestimmt carboxylfreien Verbindung ganz ausgesprochenen Säuretypus aufprägen können. Ja selbst das Acetanilid, in welchem keine solche Häufung von Carbonylgruppen statt hat wie in der Harnsäure, ist fähig, seinen Imidwasserstoff gegen Natrium umzutauschen.

Eine solche Möglichkeit ist, glaube ich, vollständig von der Hand zu weisen.

Denn meine Behauptung, das Colchicein und seine hier beschriebenen Abkömmlinge seien einbasische Carbonsäuren, ruht nicht allein auf der Fähigkeit derselben, Basen und Carbonate zu neutralisiren, sie wird auch dadurch gestützt, dass der eine das Colchicin vom Colchicein unterscheidende Methylrest durch die Einwirkung von Alkalien leicht eliminirt wird, dass es nicht minder leicht gelingt Colchicin in eine Verbindung vom Charakter eines Säureamids überzuführen, dass endlich die Säure-Eigenschaften des Colchiceins durch Abspaltung des Acetyl oder was hier dasselbe ist, durch Umwandlung der Imid- in eine Amidgruppe durchaus nicht verloren gehen. Desacetylirtes Colchicein $C_{19}H_{21}NO_5$ ist gerade so wie das Colchicein eine einbasische Säure. Alles dies ist mit der Annahme des bloß durch Imidwasserstoff bedingten sauren Charakters des Colchiceins vollkommen unvereinbar.

Einige von den zuletzt angeführten Thatsachen schliessen auch die andere in meiner ersten Abhandlung über das Colchicin offen gelassene Möglichkeit aus, als könnte das Colchicein ein einatomiges Phenol sein.

Alles dies vorausgeschickt, werden die nachfolgenden aufgelösten Formeln und die vorgeschlagenen Namen der von mir dargestellten Abkömmlinge des Colchicins ohne weiteres verständlich erscheinen.



Bestimmung des Methoxylgehaltes¹ des Colchicins.

- I. 0·2388 Grm. reinen bei 100° C. getrockneten Colchicins lieferten 0·555 Grm. Ag J, entsprechend 30·70⁰/₀ OCH₃.
 II. 0·2096 Grm. derselben Substanz lieferten 0·4882 Grm. Ag J, entsprechend 30·76⁰/₀ OCH₃.

Berechnet für C ₁₈ H ₁₃ O ₂ N(OCH ₃) ₄	Gefunden im Mittel
OCH ₃ 31·08 ⁰ / ₀	30·73

Zur Controle wurde der Methoxylgehalt des Colchicingoldchlorids² bestimmt. 0·1892 Grm. in Vacuum getrockneter Substanz lieferten 0·2359 Grm. Ag J entsprechend 16·47⁰/₀ OCH₃.
 Berechnet für C₁₈H₁₃O₂N(OCH₃)₄HClAuCl₃: 16·79⁰/₀ OCH₃.

¹ Zeisel, Über eine Methode zum quantitativen Nachweise von Methoxyl. Monatsh. f. Chemie 1885. 989.

² Zeisel, Über das Colchicin. Monatsh. f. Chemie 1886. 989.

Methoxylgehalt des Colchiceins.

- I. 0·2631 Grm. in Exsiccator getrockneter Substanz lieferten
0·4706 Grm. AgJ, entsprechend 23·55% OCH₃.
- II. 0·1625 Grm. im Exsiccator getrockneter Substanz lieferten
0·2909 Grm. Ag J, entsprechend 23·65% OCH₃.

Berechnet für $C_{18}H_{13}O_2(OH)N(OCH_3)_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	Gefunden im Mittel
OCH ₃ 23·60%	23·60%

Verhalten des Colchicins gegen Natronlauge.

Schon Hübler¹ hat die Umwandlung des Colchicins in Colchicein durch Alkalien und durch Bariumhydroxyd beobachtet, dieselbe jedoch nicht weiter verfolgt. Seine Angaben lauten nicht gerade sehr bestimmt.

Bei der Wichtigkeit, welche die theilweise Verseifbarkeit des Colchicins durch starke Basen für die Bestimmung der Function der Methoxylgruppen besitzt, hielt ich es für geboten, diesen Versuch zu wiederholen. Vorerst überzeugte ich mich, dass dem Colchicin nicht die Fähigkeit zukommt, Natronlauge in der Kälte zu neutralisiren.

0·3 Grm. Colchicin, in Wasser gelöst und mit Phenolphthalëin versetzt, wurden bereits durch 0·1 CC. dritternormaler Natronlauge intensiv roth gefärbt.

Das Colchicein hingegen verhält sich gegen Natronlauge wie eine einbasische Säure.

Die vollendete Neutralisation ist vermittelst Phenolphthalëin deutlich erkennbar.

1·296 Grm. lufttrockenen Colchiceins wurden mit Wasser übergossen, $\frac{1}{3}$ -normale Natronlauge bis zur vollkommenen Lösung zugefügt, mit Phenolphthalëin gefärbt, $\frac{1}{3}$ -normale Salzsäure bis zum Verschwinden der Färbung zufließen gelassen und mit Lauge bis zur beginnenden Röthung zurücktitrirt. Zur eigentlichen Neutralisation waren 9·8 CC. Natronlauge verbraucht worden, welche 0·1303 Grm. NaOH enthielten, während das Verhältniss $C_{21}H_{23}NO_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O : NaOH$ 0·1319 Grm. NaOH verlangt.

¹ Arch. f. Pharmacie [2]. CXXI. 193.

Als jedoch 0·401 Grm. bei 100° C. getrockneten reinen Colchicins mit überschüssiger $\frac{1}{3}$ -normaler Natronlauge zwei Stunden am Rückflusskühler gekocht worden waren, konnte durch Zurücktitriren mit Salzsäure nachgewiesen werden, dass 3·2 CC. Lauge neutralisirt worden waren, entsprechend 0·0402 Grm. NaOH. Für die Neutralisation einer aus dem Colchicin in äquimolekularer Menge entstandenen einbasischer Säure würden sich 0·0408 Grm. NaOH berechnen.

Das aber wirklich Colchicein entstanden war, bewies der weitere Verlauf des Versuches. Die nach dem Titriren verbliebene rothe Flüssigkeit, schied nach dem Übersättigen mit Salzsäure im Verlaufe eines Tages kleine schwachgelb gefärbte Nadelchen einer schwerlöslichen Substanz aus, welche in die für Colchicein charakteristische Kupferverbindung übergeführt werden konnte. Das Aussehen und der Kupfergehalt dieses Salzes liess keinen Zweifel übrig, dass hier Colchiceinkupfer vorlag.

0·3078 Grm. bei 100° getrockneter Substanz lieferten nach dem Glühen 0·029 Grm. CuO, entsprechend 7·51% Cu. Wasserfreies Colchiceinkupfer verlangt 7·62% Cu.

Verhalten des Colchiceins gegen Chlorwasserstoffsäure.

Der Verlauf der Einwirkung der Salzsäure auf Colchicein hat nicht bloß das Ergebniss der Methoxylbestimmung bestätigt, sondern auch die Gegenwart einer Acetylgruppe in dieser Substanz und somit auch im Colchicin selbst erkennen lassen.

Schon als ich Colchicein mit dem dreifachen Gewichte Chlorwasserstoffsäure zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt hatte, konnte ich nach dem Verdünnen und Destilliren aus dem Destillate mittelst Silberoxyd ein Silbersalz vom Aussehen und der Zusammensetzung des essigsäuren Silbers gewinnen.

Für die quantitative Bestimmung der Essigsäure wurden 1·1876 Grm. lufttrockenen Colchiceins mit 10 CC. wässriger Chlorwasserstoffsäure vom spec. Gewichte 1·15 sechs Stunden auf 150° C. erhitzt. Der vor dem Erhitzen schön goldgelbe Röhreninhalt hatte sich nun braun gefärbt. Beim Öffnen der Röhre war, offenbar in Folge der Bildung von Chlormethyl, Druck zu bemerken. Die Flüssigkeit wurde in eine Retorte gebracht und

nach der Vorschrift von Fresenius¹ unter Zusatz von Phosphorsäure² die Essigsäure mit Wasserdampf übergetrieben.

Nachdem $\frac{3}{4}$ Liter überdestillirt waren, durfte angenommen werden, dass sich die ganze Menge der gebildeten Essigsäure im Destillate befinde.

Zwar ging auch hernach noch saure Flüssigkeit über. Sie enthielt aber nur mehr Chlorwasserstoffsäure, da sie mit Silberoxyd gekocht und eingedampft ein fast silberfreies Filtrat lieferte.

Das die zuerst übergegangene Essig- und Chlorwasserstoffsäure enthaltende Destillat wurde eine Stunde lang mit Silberoxyd am Rückflusskühler gekocht, sodann kochend bis auf circa 300 CC. eingedampft, heiss filtrirt, mit heissem Wasser nachgewaschen und das Filtrat nach dem Erkalten auf 500 CC. gebracht.

300 CC. dieser Flüssigkeit lieferten genügend weit eingedampft ein Salz vom Aussehen des essigsauren Silbers.

0·2449 Grm. dieser vacuumtrockenen Silberverbindung lieferten nach dem Glühen 0·1576 Grm. Ag oder 64·48% Silber-Silberacetat enthält 64·55% Ag.

In den restlichen 200 CC. wurde das gelöste Silber nach Volhard titirt.

Es wurden 13·1 CC. Rhodankaliumlösung verbraucht, von welcher 1 CC. im Stande war 0·0098 Grm. Ag zu fällen.

Dies entspricht 0·17885 Grm. Essigsäure, welche in den obigen 500 CC. enthalten waren.

Das Colchicin hatte somit 15·06% Essigsäure geliefert, während das Verhältniss $C_{21}H_{23}NO_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O : C_2H_4O_2$ 15·26% Essigsäure verlangt.

Bei dieser Gelegenheit habe ich mich überzeugt, dass der Stickstoff des Colchicins durch die Chlorwasserstoffsäure relativ leicht in Ammoniak übergeführt wird.

Der nach dem Abtreiben der Essigsäure verbliebene Destillationsrückstand, welcher neben harzig ausgeschiedener brauner Substanz überschüssige Phosphorsäure und Chlorwasserstoffsäure enthielt, wurde mit Kalilauge übersättigt und weiter destillirt.

¹ Zeitschr. f. anal. Chemie 14, 172.

² Ich hielt den Zusatz von Phosphorsäure für zweckmässig, weil sie durch Erhöhung der Siedetemperatur das Übertreiben der Essigsäure erleichtert.

Die mit dem Wasser übergegangene alkalisch reagirende Substanz verbrauchte zur Neutralisation 9·3 CC. Salzsäure, von welcher 1 CC. 0·01219 Grm. HCl. enthält.

Dies würde 0·0527 Grm. Ammoniak entsprechen, während aus den angewandten 1·1876 Grm. Colchicin, dem Verhältnisse $C_{21}H_{23}NO_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O : NH_3$ entsprechend 0·0507 Grm. NH_3 hätten entstehen sollen.

Die titrirte Flüssigkeit — zum Zurücktitriren war Natronlauge verwendet worden — wurde nochmals mit Ätzkali destillirt und lieferte ein Destillat, aus welchem Platinsalmiak mit seiner charakteristischen Krystallform und dem Platingehalte von 44·02% dargestellt werden konnte.

Salzsäureverbindung der Trimethylcolchicinsäure. Colchicin wurde mit dem drei- bis vierfachen Gewichte Salzsäure vom spec. Gewichte 1·15 so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis eine herausgenommene Probe sich auf Zusatz von Wasser nicht mehr von ausgeschiedenem Colchicin trübte.

Die intensiv gelbe Flüssigkeit wurde, nur wenig mit Wasser verdünnt, dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Dieses nahm eigenthümlicherweise das Chlorhydrat der Trimethylcolchicinsäure und unangegriffenes Colchicin auf, während die gleichzeitig gebildeten Salzsäureverbindungen der Dimethylcolchicinsäure und Colchicinsäure in der sauren wässrigen Lösung verblieben.

Nachdem die von der wässrigen Schichte getrennte Chloroformlösung mit Wasserdampf bis zur vollständigen Entfernung des Chloroforms destillirt worden war, wurde der Destillationsrückstand mit Wasser verdünnt und durch Hineinwerfen einiger Colchiceinkrystalle bewirkt, dass das noch unveränderte Colchicin sich in krystallinischer Form zum allergrössten Theile ausschied.

Diese Ausscheidung wurde so oft, als es ihre Menge noch lohnend erscheinen liess, immer wieder auf Trimethylcolchicinsäure verarbeitet.

Die von ihr abfiltrirte hellgelbe Flüssigkeit wurde abermals wiederholt mit kleinen Mengen Chloroform geschüttelt, welches nun fast nur in Lösung gebliebenes Colchicin aufnahm.

Denn, während die Salzsäureverbindung der Trimethylcolchicinsäure bei Gegenwart von überschüssiger Salzsäure aus

Wasser leicht ins Chloroform übergeht, wird sie ihrer blos wässerigen, keine freie Chlorwasserstoffsäure enthaltenden Lösung durch dieses Lösungsmittel nur in minimaler Menge entzogen.

Die nun colchiceinfreie Flüssigkeit erstarrte nach genügendem Einengen auf dem Wasserbade beim Erkalten zu einer Masse glänzender Krystallblättchen des Trimethylcolchicinsäurechlorhydrates.

Ich erhielt von dieser Verbindung 50% vom Gewichte des angewandten Colchiceins.

Die Substanz wurde vor der Analyse noch zweimal aus Wasser umkrystallisirt.

Die Mutterlaugen lieferten nach dem Eindampfen immer wieder Krystalle derselben Art. Nur die allerletzte, stark braun gefärbte, deren Menge nicht gross war, konnte nicht mehr zum Krystallisiren gebracht werden.

Die Analyse ergab für die bei 109° getrocknete Substanz die Zusammensetzung $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl$.

0·3008 Grm. bei 109° C. getrockneter Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd¹ verbrannt 0·6559 Grm. CO_2 und 0·1534 Grm. H_2O .

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl$
C. . . . 59·47	60·10
H. . . . 5·67	5·80

Im lufttrockenem Zustande enthält das Salz $1\frac{3}{4}$ Moleküle Krystallwasser.

I. 0·2666 Grm. lufttrockener Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·1426 Grm. H_2O und 0·539 Grm. CO_2 .

II. 0·337 Grm. lufttrockener Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·6824 Grm. CO_2 und 0·1856 Grm. H_2O .

¹ Kopfer, Zeitschr. f. anal. Chemie 17. 28.

III. Bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl wurden zur Neutralisation des von 1·147 Grm. lufttrockener Substanz gelieferten Ammoniaks 7·75 CC. Salzsäurelösung verbraucht, welche pro Cubikcentimeter 0·01236 Grm. HCl enthielt.

In 100 Theilen:

Gefunden			Berechnet für $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl + 1\frac{3}{4}H_2O$
I	II	III	
C... 55·14	55·23	—	55·47
H... 5·94	6·12	—	6·22
N... —	—	3·23	3·42

Bei 109° C. verlor die Verbindung ihr Krystallwasser vollständig, bei 90° C. (im Wasserbadtrockenschranke) ebenso im Vacuum über Schwefelsäure blos 1 Molekül H_2O , wie aus den nachfolgenden Krystallwasserbestimmungen und Elementaranalysen erhellt.

I. 0·7952 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 109° C.
0·0593 Grm.

II. 0·7544 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 109° C.
0·0565 Grm.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl \cdot 1\frac{3}{4}H_2O - 1\frac{3}{4}H_2O$
I	II	
Gewichtsverlust.. 7·46	7·49	7·66

III. 0·1707 Grm. lufttrockener Substanz verloren im Vacuum
0·008 Grm.

IV. 0·9163 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 90° C.
0·042 Grm.

V. 0·7860 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 90° C.
0·0364 Grm.

In 100 Theilen:

Gefunden			Berechnet für $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl \cdot 1\frac{3}{4}H_2O - H_2O$
III	IV	V	
Gewichtsverlust. 4·68	4·58	4·63	4·38

- I. 0·1627 Grm. vacuumtrockener Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·3452 Grm. CO₂ und 0·0861 Grm. H₂O.
- II. Das von 0·9182 Grm. bei 90° C. getrockneter Substanz bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl gelieferte Ammoniak neutralisirte 6·5 CC. Salzsäurelösung vom Titre 0·01236 Grm. HCl.
- III. 0·2361 Grm. bei 90° C. getrockneter Substanz lieferten bei der Chlorbestimmung nach Carius 0·085 Grm. AgCl.
- In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für
	I	II	III	$C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl, \frac{3}{4}H_2O$
C	57·84	—	—	58·01
H	5·88	—	—	5·94
N	—	3·37	—	3·57
Cl	—	—	8·81	9·02

Die Verbindung enthält noch, wie die Methoxylbestimmung zeigte, die drei Methoxylgruppen, die im Colchicein vorhanden sind.

- I. 0·3609 Grm. lufttrockener Substanz lieferten 0·6107 Grm. AgJ.
- II. 0·3148 Grm. der lufttrockenen Substanz lieferten 0·5353 Grm. AgJ.
- In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{16}H_{12}(OCH_3)_3NO_2 \cdot HCl + 1\frac{3}{4}H_2O$
OCH ₃	22·35	22·46	22·63

Das Chlorhydrat der Trimethylcolchicinsäure bildet glänzende gelblichweisse Krystallblättchen, bei langsamer Ausscheidung compactere mässig harte Krusten. Die Verbindung löst sich in kaltem Wasser mässig leicht mit hellgelber Farbe, welche durch Salzsäurezusatz auffallend lebhafter wird.

Die wässerige Lösung röthet blaues Lakmuspapier. Auf Zusatz von Kalilauge scheidet sich die freie Trimethylcolchicin-

säure in der Kälte als hellgelbe Gallerte, in der Hitze in Form gelber mikroskopischer Prismen aus. Bei weiterem Zusatz der Lauge löst sich die ausgeschiedene Substanz wieder mit lichtgelber Farbe auf.

Erst nach Verbrauch von annähernd zwei Molekülen Alkali für je ein Molekül des Chlorhydrats wird alkalische Reaction gegen Phenolphthalein bemerkbar.

0·8642 Grm. lufttrockener Substanz verbrauchten bis zur deutlichen Röthung von Phenolphthaleinpapier 11·6 CC. einer drittelnormalen Natronlauge, entsprechend 0·15463 Grm. NaOH. Das Ende der Reaction war nicht eben deutlich wahrzunehmen. Dies dürfte auch der Grund sein, dass die verbrauchte Menge Ätznatron mit der durch die Theorie geforderten nicht scharf übereinstimmt. Das Verhältniss $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl + 1\frac{3}{4}H_2O$ $2NaOH$ verlangt 0·1682 Grm. NaOH.

Das Verhalten der Salzsäureverbindung der Trimethylcolchicinsäure gegen die üblichen Alkaloidreagentien ist dem des Colchiceins sehr ähnlich.

Chlorwasser erzeugt eine fast weisse, Bromwasser eine gelbliche, Jodlösung eine braune Fällung. Keiner dieser Niederschläge ist krystallinisch, alle in Kalilauge löslich.

Die Niederschläge mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Quecksilberchlorid und Jodquecksilberjodkalium gleichen den entsprechenden des Colchiceins.

Cadmiumjodid liefert eine gelblichweisse amorphe Ausscheidung, die sich beim Erwärmen leicht löst und sich beim Erkalten wieder harzig abscheidet.

Durch Gerbsäure wird die blös wässrige Lösung nicht, die stark salzsaure gelb und harzig gefällt.¹

Phenolwasser lässt die Lösung vollkommen klar, gleichgiltig ob überschüssige Salzsäure zugegen ist oder nicht.

Pikrinsäure bewirkt auch in grosser Verdünnung eine lebhaft citronengelbe Ausscheidung, anfangs harzige Tröpfchen bildend, nach kurzer Zeit aber flockig und krystallinisch.

¹ Während eine kalte wässrige Colchiceinlösung von Gerbsäure nicht verändert wird, wird eine concentrirtere wässrig alkoholische dadurch gefällt, wie ich erst kürzlich zu beobachten Gelegenheit hatte.

Platinchlorid scheidet eine in Nadelchen krystallisirende gelbe Doppelverbindung aus.

Auf Zusatz von Goldchlorid entsteht anfangs ein hellrebrauner flockiger Niederschlag, der bei weiterem Zusatze des Reagens dichter und dunkler grünbraun wird. (Das Goldchlorid war vollkommen eisenfrei.)

Durch wenig Eisenchlorid wird die rein wässrige Lösung der Trimethylcolchicinsäure sowohl, wie die ihres Chlorhydrates granatroth gefärbt, ohne dass sich ein Niederschlag ausscheidet. Die rothe Flüssigkeit erscheint in dünner Schicht und an den Rändern grünlich, ebenso bei starker Verdünnung. Sie zeigt in verdünntem Zustande im Spectroskope zwei nicht scharf begrenzte und nicht sehr dunkle Absorptionsstreifen in Orange und Gelbgrün, in concentrirter lässt sie nur ein schmales Band in Roth durch. Dieses Absorptionsspectrum unterscheidet sich anscheinend in Nichts von dem der rothen, beziehungsweise grünbraunen Chloroformlösung, die man bei der von mir in der ersten Abhandlung beschriebenen Chloroform-Eisenreaction erhält. Die durch Eisenchlorid geröthete Trimethylcolchicinsäurelösung wird auf weiteren Zusatz des Reagens wie auch durch überschüssige Salzsäure grün. Die grüne Lösung zeigt kein auffallendes Absorptionsspectrum. Gegen Chloroform verhält sie sich wie eine durch Eisenchlorid und Salzsäure grüngefärbte Colchiceinlösung.

Das Platindoppelsalz des Trimethylcolchicinsäurechlorhydrats wurde durch Fällung einer verdünnten wässrigen Lösung der Salzsäureverbindung mit Platinchlorid in Form büschelig vereinigter gelber Nadelchen erhalten. Es krystallisirt mit zwei Molekülen Krystallwasser, welche schon bei gewöhnlicher Temperatur im Exsiccator abgegeben werden.

0·2130 Grm. auf der Thonplatte an der Luft getrockneter Substanz verloren im Exsiccator 0·0064 Grm., worauf sich das Gewicht weder im Vacuum noch bei 109° C. weiter veränderte.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
$\text{H}_2\text{O} \dots 3\cdot00$	$(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl})_2\text{PtCl}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$
	$3\cdot29$

0·2066 Grm. exsiccator-trockener Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0·0366 Grm. Platin.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $(C_{19}H_{21}NO_5 \cdot HCl)_2PtCl_4$
Pt. 17·71	17·70

Die freie Trimethylcolchicinsäure wurde in Form eines aus mikroskopischen Prismen bestehenden Niederschlages durch Fällen der heissen wässerigen Lösung ihres Chlorhydrates vermittels der genau zureichenden Menge Kalilauge erhalten.

Die Verbindung ist im lufttrockenen Zustande nach der Formel $C_{19}H_{21}NO_5 + 2H_2O$ zusammengesetzt.

0·2344 Grm. lufttrockener Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·5151 Grm. CO_2 und 0·1328 Grm. H_2O .

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot 2H_2O$
C. 59·94	60·14
H. 6·30	6·61

0·691 Grm. lufttrockener Substanz verloren, bis zur Gewichtskonstanz auf 135° erhitzt, ohne dass äussere Anzeichen irgend einer Zersetzung zu bemerken waren, 0·0624 Grm. im Gewichte.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{21}NO_5 \cdot 2H_2O$
H_2O 9·03	9·50

Die Verbindung scheint an der Luft einen Theil ihres Krystallwassers langsam zu verlieren. Denn eine durch längere Zeit an der Luft gelegene Probe verlor beim Erhitzen auf 135° bloss 8·26% an Gewicht, was $1\frac{3}{4}$ Molekül H_2O (8·36%) entsprechen würde.

Bei längerem Erhitzen auf 150° nimmt die bei 135° gewichtskonstant gewordene Substanz wieder an Gewicht ab,

indem sie sich langsam zersetzt. Im Verlaufe mehrerer Stunden war sie gesintert, endlich ganz geschmolzen, anfangs braungelb, in geschmolzenem Zustande fast undurchsichtig braunroth. Sie war nun in Salzsäure nicht mehr vollständig löslich, während die bloss auf 135° erhitzt gewesene, von Chlorwasserstoffsäure klar gelöst wurde.

Auch dass sie bei längerem Erhitzen schon bei 150° schmilzt, darf als Anzeichen der Zersetzung betrachtet werden.

In der üblichen Weise bestimmt, lag der Schmelzpunkt bei 159°. Eben sichtbares Erweichen bei 156°.

Die Trimethylcolchicinsäure vermag bei Gegenwart eines grossen Überschusses von freiem Alkali Kupfer in Lösung zu erhalten.

Als Trimethylcolchicinsäure in concentrirter Natronlauge gelöst und Kupfervitriollösung von bekanntem Gehalte zugetropft wurde, entstand eine klare blaugrüne Lösung, welche sich erst dann von ausgeschiedenem Kupferhydroxyd trübte, als für zwei Moleküle der Säure ungefähr ein Molekül Kupfersalz verbraucht war.

Bei theilweiser Neutralisation des grossen Alkaliüberschusses mit verdünnter Schwefelsäure schied sich, während die Flüssigkeit noch stark alkalisch reagirte, ein flockiger Niederschlag von der Farbe etwa des Nickelhydroxyds aus, der sich bei weiterem Zusatze von Säure bis zur sauren Reaction wieder löste.

Die Salzsäureverbindung der Dimethylcolchicinsäure entsteht neben dem Chlorhydrate der dreifach methyilirten Colchicinsäure, der Colchicinsäure und vielleicht der dazwischen liegenden Methylcolchicinsäure, die indess nie isolirt werden konnte, schon bei zweistündigem Erhitzen von Colchicin mit der dreifachen Menge 30procentiger Salzsäure auf dem Wasserbade.

Die durch Schütteln mit Cchloroform von unverändertem Colchicin und Trimethylcolchicinchlorhydrat befreite Flüssigkeit, wird mehrmals abwechselnd zur Trockene abgedampft und wieder in Wasser aufgenommen, um die freie Salzsäure vollständig zu entfernen. Man erhält so als letzten Abdampfrückstand eine leicht zerreibliche amorphe braungelbe Masse, die sich leicht und vollkommen in Wasser löst. Diese Lösung

scheidet im Verlaufe mehrerer Tage matte, fast weisse mikroskopische Nadelchen der salzsauren Dimethylcolchicinsäure aus. Rascher erfolgt die Ausscheidung, wenn man eine Spur von Krystallen derselben Verbindung von einer früheren Darstellung einwirft.

Ich erhielt nach dem beschriebenen Verfahren von dieser Substanz 15 Procent des Gewichtes des angewandten Colchiceins. Eine weitaus grössere — bis circa 60procentige — Ausbeute wurde erzielt, wenn das Colchicëin mit der dreifachen Menge 30procentiger Chlorwasserstoffsäure drei Stunden im geschlossenen Rohre auf 110° C. erhitzt wurde. In diesem Falle war die Menge der gebildeten Trimethylcolchicinsäure sehr gering.

Die rohe Salzsäureverbindung der Dimethylcolchicëinsäure war nach zweimaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser rein. Dabei musste die Neigung der Verbindung, übersättigte Lösungen zu bilden, in entsprechender Weise berücksichtigt werden.

Die zu den nachfolgenden mit I, III, V einerseits, II, IV, VI anderseits bezeichneten Analysen verwendete Substanz entstammte verschiedenen Darstellungen.

- I. 0·2677 Grm. lufttrockener Substanz lieferte mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·5518 Grm. CO_2 und 0·1406 Grm. H_2O .
- II. 0·2608 Grm. bei 100° getrockneter Substanz, die gegen den lufttrockenen Zustand keinen Gewichtsverlust erlitten hatte, lieferte mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·5378 Grm. CO_2 und 0·1382 Grm. H_2O .
- III. Das von 1·2035 Grm. bei 90° getrockneter Substanz bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl gelieferte Ammoniak neutralisirte 8·85 Grm. Salzsäurelösung vom Titre 0·01219 Grm. HCl.
- IV. 0·1337 Grm. lufttrockener Substanz lieferten in Wasser gelöst und mit Silbernitrat gefällt 0·0508 Grm. AgCl.
- V. 0·2774 Grm. lufttrockener Substanz lieferten mit AgNO_3 gefällt 0·1024 Grm. AgCl.
- VI. 0·2045 Grm. lufttrockener Substanz lieferten mit chlorfreiem Kalk geglüht 0·079 Grm. AgCl.

In 100 Theilen:

	Gefunden						Berechnet für
	I	II	III	IV	V	VI	$C_{18}H_{19}NO_5 \cdot HCl + H_2O$
C...	56·22	56·24	—	—	—	—	56·31
H ..	5·84	5·89	—	—	—	—	5·78
N ..	—	—	3·45	—	—	—	3·66
Cl ..	—	—	—	9·23	9·13	9·53	9·24

Die Salzsäureverbindung der Dimethylcolchicinsäure enthält demnach ein Molekül Krystallwasser, das sie, wie ein specieller Versuch zeigte, selbst bei 150° nicht verliert.

Bei höherer Temperatur konnte sie nicht mehr getrocknet werden, da sie schon bei 150° Anzeichen von Zersetzung zeigte.

Der Methoxylgehalt der Verbindung ergibt sich aus den nachfolgenden zwei Bestimmungen.

I. 0·1699 Grm. vacuumtrockener Substanz lieferte 0·2006 Grm, AgJ.

II. 0·1858 Grm. vacuumtrockener Substanz lieferten 0·2200 Grm. AgJ.

Dies entspricht an Methoxyl in 100 Theilen der Substanz:

Gefunden		Berechnet für
I	II	$C_{16}H_{13}(OCH_3)_2O_3N \cdot HCl + H_2O$
15·57	15·61	16·17

Ein Molekül der Salzsäureverbindung vermag 2 Moleküle Ätznatron zu sättigen. Die freie Dimethylcolchicinsäure verhält sich demnach wie eine einbasische Säure, wie aus folgendem Neutralisationsversuch erhellt.

0·5394 Grm. vacuumtrockener Substanz verbrauchten bis zur deutlichen Röthung von Phenolphthaleinpapier 9 CC. drittelnormaler Natronlauge oder 0·1200 Grm. NaOH, während das Verhältniss ($C_{18}H_{19}NO_5 \cdot HCl + H_2O$) : 2 NaOH 0·12324 Grm. NaOH erfordert.

Die Verbindung ist in Wasser und in Alkohol ziemlich schwer löslich. Nach einer bloss approximativen Bestimmung lösen 100 Theile Wasser 2 Theile derselben auf.

Das Verhalten der Dimethylcolchicinsäure weicht in einigen Punkten von dem der früher beschriebenen Colchicinabkömmlinge ab.

Zu den nachfolgend aufgezählten Reactionen wurde eine wässrige Lösung des Salzes, die wegen der Schwerlöslichkeit desselben ziemlich verdünnt sein musste, verwendet.

Chlorwasser erzeugte eine weisslichgelbe, Bromwasser eine gelbe Trübung, Jodjodkalium einen starken rothbraunen Niederschlag. Diese Ausscheidungen wurden durch weiteren Salzsäurezusatz nicht verändert.

Quecksilberchlorid bewirkte eine geringe weissliche Ausscheidung, die sich auf Zusatz eines Tropfens starker Salzsäure vollkommen löste.

Auf Zusatz von Jodquecksilberjodkalium entstand eine starke weissgelbe Fällung, die durch Salzsäure verringert und dunkler gelb gefärbt wurde.

Cadmiumjodid schied einen weissgelben, in HCl löslichen Niederschlag aus.

Platinchlorid bewirkte keinerlei Veränderung. Ein Tropfen der mit diesem Reagens versetzten Flüssigkeit trocknet im Exsiccator zu einem gelben, an der Luft zerfliessenden Gummi ein.

Goldchlorid bewirkte einen amorphen braunen Niederschlag, der auf weiteren Zusatz des Reagens dunkler und dichter wurde. Bei längerem Stehen in der Kälte schied sich Gold aus.

Concentrirte Schwefelsäure löst die feste Verbindung mit orangegelber Farbe. Beim Einstreuen einer Spur eines festen Nitrates trat die schon beim Colchicein erwähnte Farbenreaction, welche auch die Trimethylcolchicinsäure zeigt, besonders schön auf, ebenso die Rothfärbung bei darauffolgendem Zusatze von Wasser und überschüssigem Ammoniak.

Phenolwasser veranlasste keinerlei Ausscheidung.

Pikrinsäure bewirkte einen starken gelben Niederschlag, der sich auf Zusatz von Salzsäure nicht veränderte. Anfangs amorph war er im Verlaufe mehrerer Stunden krystallinisch geworden.

Gerbsäure lieferte keine Fällung. Erst auf Zusatz von Salzsäure wurde die Flüssigkeit trüb, vielleicht bloss von ausgeschiedener Gerbsäure, welche ja in Salzsäure weniger löslich ist als in Wasser.

Ein geringer Zusatz von Kalilauge bewirkte in der kalten Lösung die Ausscheidung der freien Dimethylcolchicinsäure in

Form mikroskopischer, hellgelber Prismen. In der Hitze entstand durch Lauge keine Fällung, wohl aber erstarrte die Flüssigkeit nach dem Erkalten zu einer gelben Gallerte, falls nicht zu viel vom Reagens zugefügt worden war.

In einem Überschusse von Kalilauge waren sowohl der krystallinische Niederschlag wie die Gallerte mit hellgelber Farbe löslich.

Mit Eisenchlorid zeigt sowohl die rein wässrige wie die überschüssige Salzsäure enthaltende Lösung dieselben Farbenveränderungen wie die salzsaure Trimethylcolchicinsäure und das Colchicin. Das dort von der Wirkung geringen und starken Eisenchloridzusatzes Gesagte gilt auch hier. Schüttelt man jedoch die durch Eisenchlorid und Salzsäure grün gefärbte Flüssigkeit mit Chloroform, so nimmt diess keinerlei Färbung an.

Die freie Dimethylcolchicinsäure wurde in krystallisirtem Zustande durch Fällung einer kalten, circa zweiprocentigen Lösung des Chlorhydrates durch soviel titrirte Natronlauge erhalten, als zur Neutralisation der in der Verbindung enthaltenen Salzsäure hinreichte.

Die abgesaugte, mit Wasser gewaschene und auf einer Thonplatte an der Luft getrocknete Substanz erwies sich als nach der Formel $C_{18}H_{19}NO_5 + 4\frac{1}{2}H_2O$ zusammengesetzt.

0·2986 Grm. lufttrockener Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·5777 Grm. CO_2 und 0·1783 Grm. H_2O .

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{18}H_{19}NO_5 + 4\frac{1}{2}H_2O$
C 52·73	52·68
H 6·63	6·83

Die Dimethylcolchicinsäure verliert bei $119^\circ C$. ihr Krystallwasser nicht vollständig. Bei etwas höherer Temperatur scheint sie sich bereits in geringem Masse zu zersetzen.

0·5735 Grm. lufttrockener Substanz verloren bis zur Gewichtskonstanz bei 119° getrocknet 0·1067 Grm. oder $18\cdot60\%$.

Berechnet für $C_{18}H_{19}NO_5 \cdot 4\frac{1}{2}H_2O - 4\frac{1}{4}H_2O$: $18\cdot66\%$.

$C_{18}H_{19}NO_5 \cdot 4\frac{1}{2}H_2O - 4\frac{1}{2}H_2O$: $19\cdot75$

$C_{18}H_{19}NO_5 \cdot 4\frac{1}{2}H_2O - 4 H_2O$: $17\cdot56$.

Die Substanz konnte daher nicht in ganz entwässertem Zustande zur Analyse gebracht werden.

0·2198 Grm. bei 119° gewichtsconstant gewordener Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·5204 Grm. CO₂ und 0·1112 Grm. H₂O.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ + 1/4H ₂ O
C	64·93	64·77
H	5·65	5·85

Dimethylcolchicinsäure schmilzt in nicht entwässertem Zustande bei 141—142° C. zu einer braungelben zähen Flüssigkeit.

Das Chlorhydrat der Colchicinsäure ist neben noch methoxylhälligen Verbindungen in der braungelben Mutterlauge enthalten, welche nach Abscheidung der Salzsäureverbindungen der Trimethyl- und Dimethylsäure verbleibt. Es ist mir vorläufig noch nicht gelungen, daraus ein krystallisirtes Product zu gewinnen.

Um wenigstens die Methylabspaltung zu vollenden, wurde diese Lösung zur Trockene gedampft und der braune leicht zerreibliche Trockenrückstand mit der vierfachen Menge Salzsäure von der Dichte 1·15 auf 140° erhitzt. Von Zeit zu Zeit wurde dem Rohre eine Probe entnommen und geprüft, ob sie, mit starker Jodwasserstoffsäure gekocht, noch Jodmethyl lieferte. Als dies nicht mehr der Fall war, wurde von den ausgeschiedenen kohligen Massen abfiltrirt und das Filtrat nachdem es zur Entfernung einer darin in geringer Menge vorhandenen, nicht basischen Substanz wiederholt mit Äther ausgeschüttelt worden war, auf dem Wasserbade zur Trockene gebracht, in Wasser aufgenommen und nach abermaliger Filtration in drei Fractionen in der Kälte mit Kalilauge gefällt. Es schieden sich voluminöse, braune Flocken aus, die in den einzelnen Fractionen äusserlich bloss in Bezug auf die mehr oder weniger dunkle Färbung variirten. Die Substanz liess sich wegen ihrer voluminösen Beschaffenheit nicht gut auswaschen. Da sie überdies in Wasser recht merklich löslich ist, das Waschen also nicht zu lange fort-

gesetzt werden konnte, war es kaum möglich, sie ganz aschefrei zur Analyse zu bringen.

Die dritte, zugleich die hellste aber immer noch gelbbraune Fraction besass bei 109° C. getrocknet, die erwartete Zusammensetzung $C_{16}H_{15}NO_5$.

- I. 0·1992 Grm. bei 109° zur Gewichtsconstanz gebrachter Substanz, welche 0·0052 Grm. Asche enthielten, lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·4548 Grm. CO_2 und 0·0816 Grm. H_2O .
- II. 0·1990 Grm. bei 109° getrockneter Substanz entsprechend 0·1939 Grm. aschefreier Verbindung lieferten mit CuO und vorgelegter Kupferspirale verbrannt 0·453 Grm. CO_2 und 0·0776 Grm. H_2O .

In 100 Theilen der aschefreien Substanz :

	Gefunden	
	I	II
C	63·93	63·71
H	4·67	4·45

Berechnet für	
$C_{16}H_{15}NO_5$	
C	63·78%
H	4·98%

Sobald es mir gelungen sein wird, diese Verbindung in einer besser definirten Form zu gewinnen, soll die Untersuchung derselben wieder vorgenommen werden.

Vorläufig mag noch das Verhalten ihrer salzsauren Lösung gegen die schon öfter erwähnten Reagentien beschrieben werden.

Chlorwasser erzeugte keinen, Bromwasser einen geringen gelben, Jodkalium einen amorphen braunen Niederschlag.

Quecksilberchlorid bewirkte eine geringe gelbe, Platinchlorid eine undeutlich krystallinische, gelbe, Goldchlorid eine amorphe braune, Cadmiumjodid eine schmutzig gelbe, Kaliumquecksilberjodid eine braungelbe, amorphe Fällung.

Ähnliche Fällungen entstanden in der sauren Lösung auf Zusatz von Phosphormolybdän- und Phosphorwolframsäure.

Die Pikrinsäurefällung war gelb, undeutlich krystallinisch. Gerbsäure schied bloss in der stark salzsauren Flüssigkeit braune in Wasser lösliche Flocken aus.

Wenig Kali schied in der Kälte voluminöse braune Flecken aus, im Überschusse des Reagens mit intensiv braunrother Farbe löslich.

Phenolwasser bewirkte keinerlei Veränderung.

In concentrirter Schwefelsäure war die freie Colchicinsäure mit brauner Farbe löslich. Auf Zusatz von einer Spur eines Nitrates trat bloss vorübergehend eine schmutzigothe Färbung auf. Ammoniak im Überschusse zugesetzt, bewirkte dann eine prachtvoll rothe Färbung.

Eisenchlorid färbte die verdünnte salzsaure Lösung intensiv braunroth. Auf Zusatz von überschüssigem Eisenchlorid oder von Salzsäure schlägt diese Färbung nicht in Grün um. Chloroform, mit der eisenchloridhaltigen Flüssigkeit geschüttelt, bleibt farblos.

Amid der Acetotrimethylcolchicinsäure.



Wie aus dem über das Verhalten vom Colchicin gegen kochende Natronlauge Gesagten hervorgeht, hatte ich Grund zu vermuthen, dass im Colchicein eine Carbonsäure, im Colchicin ihr Methylester vorliege. In der Einwirkung von Ammoniak auf Colchicin hoffte ich ein Argument für oder gegen diese Annahme zu finden.

Ammoniak wirkt nun auf Colchicin in der That nicht anders als auf die Ester anderer Carbonsäuren ein. Die Alkoxygruppe wird gegen NH_2 umgetauscht, welches aus der neuen Verbindung durch Einwirkung von Natronlauge eliminirt und durch Hydroxyl ersetzt werden kann, indem nun Colchicein gebildet wird. Mit anderen Worten: aus Colchicin entsteht durch Ammoniak das Amid des Colchiceins.

Indess konnte möglicherweise das Ammoniak auch auf jene Atomcomplexe einwirken, welche dem Colchicin und Colchicein gemeinsam sind. Anderenfalls war zu erwarten, dass Colchicein durch Ammoniak höchstens in das unbeständige Ammoniumsalz umgewandelt würde, ohne im Ubrigen eine weitergehende Ver-

änderung zu erleiden. Ich habe daher vorerst alkoholisches Ammoniak unter denselben Umständen auf Colchicein wie später auf Colchicin einwirken lassen.

Es hat sich nun gezeigt, dass das Colchicein sich hiebei nicht ändert, wenn man von der Bildung des Colchiceinammoniums absieht.

Colchicein (1 Grm.) wurde mit einem grossen Überschusse von alkoholischem Ammoniak (10 Grm.), welches 5% NH_3 enthält, 4 Stunden im Rohre auf 100° erhitzt.

Der anfangs hellgelbe Röhreninhalt war nach dieser Zeit nicht erheblich dunkler gefärbt. Er wurde durch Abdampfen von Alkohol und Ammoniak befreit. Der Abdampfrückstand lieferte, aus stark wässrigem Methylalkohol umkrystallisirt, wieder Colchicein mit allen seinen charakteristischen Eigenschaften.

Die Menge des so zurückgewonnenen Colchiceins blieb nicht weit hinter dem Gewichte der ursprünglich angewandten Substanz zurück.

Ein Theil des regenerirten Colchiceins wurde, in schon früher beschriebener Weise¹ in die Kupferverbindung übergeführt, welche den Metallgehalt des Colchiceinkupfers besass.

0.1522 Grm. bei 109° bis zur Gewichtskonstanz getrockneter Substanz lieferten bei Luftzutritt bis zur Gewichtskonstanz gegläht 0.0144 Grm, CuO oder 7.62% Cu, während Colchiceinkupfer 7.62% Cu verlangt.

Nun erst liess ich Colchicin und Ammoniak aufeinander einwirken.

10.5 Grm. Colchicin wurden mit 15 Ccm. fünfprocentigen, alkoholischen Ammoniaks, das ist ungefähr mit dem Doppelten der erforderlichen Menge, in ein Rohr eingeschlossen.

Schon in der Kälte schien irgend eine Einwirkung stattgefunden zu haben. Denn der Rohrinhalt, anfangs hellgelb, war nach mehreren Stunden roth, in dünner Schicht grünlich gefärbt, was ihm ein ganz eigenthümliches Aussehen verlieh.

Dieser Flüssigkeit kommt ein charakteristisches, spectroscopisches Verhalten zu: In dünner Schicht zeigte sie ein durch zwei Streifen gekennzeichnetes Absorptionsspectrum. Der eine

¹ Monatsh. f. Chemie, 1886, 593.

sehr dunkle und breite Streifen bedeckte einen Theil von Gelb und den grösseren Theil von Grün. Er war nach Roth hin schärfer begrenzt, nach Grün hin verwaschen. Bei zunehmender Concentration oder wachsender Dicke der Schicht wurde er immer breiter, bis endlich der ganze nicht rothe Theil des Spectrums ausgelöscht erschien. Der zweite weit schwächere Streifen liegt im Grün.

Dieses Absorptionsspectrum ist auch nach zweistündigem Erhitzen auf 100° nicht verschwunden. Erst nach weiteren zwei Stunden war nichts davon zu bemerken. Der Röhreninhalt war nun gelb gefärbt.

Ich habe den färbenden Körper nur in einem Falle zu isoliren versucht und ihn nicht weiter studirt, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass er amorph war und bei weiterem Erhitzen mit akoholischem Ammoniak sich in das Amid des Colchiceins umwandelte.

Das Einwirkungsproduct von Colchicin und Ammoniak hinterblieb nach dem Verdampfen des Alkohols in Form harter gelber Krystallkrusten. In einem anderen Falle erstarrte der kalte Röhreninhalt nach Einwerfen eines Krystallfragmentes des Amids in wenigen Secunden zu einem Krystallbrei, welcher sofort abgesaugt werden konnte. Die Mutterlauge schied beim Einengen noch weitere Mengen dieser Krystalle aus.

Aus 10.5 Grm. Colchicin erhielt ich so nahezu 8 Grm. der ersten Verbindung mit Vernachlässigung der noch in den letzten Mutterlauge neben einer nicht krystallisirenden Substanz enthaltenen Menge.

Das erhaltene Product wurde aus heissem Alkohol umkrystallisirt, in welchem sie sich nur langsam mit weingelber Farbe löste, und aus dem sie sich auch nur sehr langsam wieder ausschied.

Es zeigte sich nun, dass aus diesem Lösungsmittel zweierlei Krystalle anschossen, verwitterbare und nicht verwitterbare. Letztere gehören nach einer gütigen Mittheilung des Herrn Professors v. Zepharovich dem rhombischen Systeme an. Sie besitzen die Gestalt dünner sechsseitiger Täfelchen.

Die beiden Arten von Krystallen wurden mechanisch von einander getrennt und für sich aus Alkohol umkrystallisirt.

Dabei behielten die verwitterbaren ihren Habitus, die nicht verwitterbaren schienen sich aber zum Theile in verwitterbare Krystalle umzuwandeln.

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich bloss auf die verwitterbaren Krystalle. Ich behalte mir vor gelegentlich auf die nicht verwitterbare Verbindung, welche von der anderen nicht wesentlich verschieden zu sein scheint, zurückzukommen, wenn mir eine grössere Erfahrung über dieselbe zur Verfügung stehen wird.

Die Verbindung ist zwischen Papier trocken gepresst nach der Formel $C_{21}H_{24}N_2O_5 + \frac{1}{2}C_2H_6O$ zusammengesetzt. Der Krystallalkohol wurde ausser durch den Gewichtsverlust bei 109° noch dadurch qualitativ nachgewiesen, dass die Substanz in nicht verwittertem, aber vollkommen trockenem Zustande mit Wasser destillirt und mit dem Destillate mit positivem Erfolge die Lieben'sche Jodoformprobe angestellt wurde.

0·2564 Grm. der zwischen Papier abgepressten Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·6019 Grm. CO_2 und 0·1510 Grm. H_2O .

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{21}H_{24}N_2O_5 + \frac{1}{2}C_2H_6O$
C	64·45	64·86
H	6·54	6·63

0·303 Grm. zwischen Papier trocken gepresster Substanz verloren bei 109° bis zur Gewichtseonstanz getrocknet 0·0157 Grm. oder $5\cdot18\%$.

Für $C_{21}H_{24}N_2O_5 \cdot \frac{1}{2}C_2H_6O - \frac{1}{2}C_2H_6O$ berechnet sich ein Verlust von $5\cdot65\%$.

- I. 0·2452 Grm. der getrockneten Substanz lieferten mit Bleichromat und vorgelegtem Bleihyperoxyd verbrannt 0·5851 Grm. CO_2 und 0·1275 Grm. H_2O .
- II. 0·4716 Grm. der getrockneten Substanz lieferten bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl so viel Ammoniak, als durch 7·1 CC. Salzsäure von Titre 0·01236 HCl = 0·00476 Grm. N neutralisirt wurde.

III. 0·539 Grm. getrockneter Substanz lieferten bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl so viel Ammoniak als durch 7·9 CC. obiger Salzsäure neutralisirt wurden.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für
	I	II	III	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$
C	65·10	—	—	65·65
H	5·87	—	—	6·26
N	—	7·16	6·96	7·29

Die Verbindung enthält von den vier Methoxygruppen des Colchicins nur mehr drei.

I. 0·3127 Grm. der getrockneten Substanz lieferten bei der Methoxylbestimmung 0·5787 Grm- AgJ.

II. 0·3265 Grm. getrockneter Substanz lieferten 0·5927 Grm. AgJ.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}(\text{OCH}_3)_3\text{O}_2\text{N}_2$
OCH_3	24·45	23·97	24·17

Dass die Verbindung als das Amid des Colchiceins angesehen werden muss, folgt aus ihrer Umwandlung in Colchicein und Ammoniak beim Erhitzen mit Natronlauge.

1·3 Grm. des Amids wurden in 25 CC. Alkohol gelöst und mit 9·5 CC. dritternormaler Natronlauge 4 Stunden auf 110° erhitzt. Beim Destilliren ging eine alkalische Flüssigkeit über, welche allerdings nur 2 CC. dritternormaler Salzsäure neutralisirte, das ist circa ein Fünftel jener Menge, welche bei vollständiger Zerlegung der Verbindung in Ammoniak und Colchicein hätte neutralisirt werden sollen. Die Umwandlung war demnach offenbar in Folge der grossen Verdünnung der von mir angewandten Natronlauge weit davon entfernt vollständig zu sein. Der Versuch schien mir aber in seinem weiteren Verlaufe doch genügend conclusent und wurde daher nicht wiederholt.

Dass ins Destillat Ammoniak übergegangen war, konnte durch die Abscheidung von Platinsalmiak aus der neutralisirten und eingeengten Flüssigkeit nachgewiesen werden.

Aus dem Destillationsrückstand aber gelang es mir leicht, eine zur Identificirung genügende Menge von Colchicein zu isoliren.

Zu diesem Behufe wurde derselbe mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestilliren des Chloroforms verbliebene Rückstand schied in sehr verdünntem heissem Methylalkohol aufgenommen und mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt beim Erkalten eine fast weisse krystallisirte Substanz aus, die sich in jeder Beziehung dem Colchicein gleich verhielt.

Durch Behandlung mit in Alkohol aufgeschlämmtem Kupferhydroxyd konnte sie in Colchiceinkupfer mit dem Metallgehalte von $7\cdot45\%$ statt des berechneten von $7\cdot62\%$ übergeführt werden.

0·1284 Grm. der getrockneten Kupferverbindung lieferten bei Luftzutritt bis zur Gewichtskonstanz geglüht 0·012 Grm. CuO.

• Das Colchicamid besitzt die Eigenschaften einer Base. Wenigstens löst es sich in verdünnter Salzsäure schon in der Kälte, während es in kaltem Wasser nahezu unlöslich ist. Aus dieser Lösung konnte indess bis jetzt kein krystallisirtes Chlorhydrat gewonnen werden. Beim Verdunsten in der Kälte hinterliess sie einen intensiv gelb gefärbten, gummiartigen Rückstand. Hingegen ist eine schwerlösliche krystallinische Platindoppelverbindung und eine unlösliche Goldverbindung darstellbar. Beide wurden bis jetzt nicht untersucht.

Das Colchicamid zeigt einige sehr charakteristische Reactionen.

Es wird von Eisenchlorid in neutraler wässerig-alkoholischer Lösung intensiv braun gefärbt. Diese braune Flüssigkeit erscheint an den Rändern und in dünner Schicht schön rosenroth.

Ganz besonders auffallend ist die durch geringen Zusatz von Kaliumnitrit in der stark salzsauren Colchicamidlösung bewirkte prachtvolle Violettfärbung. Durch einen Überschuss des Reagens geht sie in Braun über.

Im Übrigen geben bei Gegenwart von freier Salzsäure:

Chlorwasser — eine weissliche Trübung.

Bromwasser — eine gelbe flockige Fällung.

Jodjodkalium — einen starken rothbraunen Niederschlag.

Quecksilberchlorid — ein starkes, rein citronengelbes Präcipitat.

Kaliumquecksilberjodid — ebenso.

Cadmiumjodid — ebenso.

Cadmiumchlorid — ebenso, aber nur in concentrirter Lösung.

Phosphorwolfram- oder Phosphormolybdänsäure — desgleichen.

Concentrirtes Phenolwasser — ölige Trübung.

Pikrinsäure — amorphen gelben Niederschlag.

Gerbsäure in nicht zu verdünnter Lösung — gelbe flockige Fällung.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Amid mit brillant gelbrother Farbe, welche beim Erhitzen in Braun, nach dem Einstreuen einer Spur eines festen Nitrates durch Schmutziggrün in Braun übergeht.

(Die Arbeit wird fortgesetzt.)
