

Über den anscheinenden Kolloidcharakter des Colchicins und dessen Molekulargröße

von

S. Zeisel und K. Ritter v. Stockert.

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. Hochschule für Bodenkultur
in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 23. Mai 1913.)

Vom Colchicin sind einige Eigenschaften bekannt geworden, welche dasselbe den Kolloiden nahe zu stellen scheinen oder doch für dessen Molekulargröße einen beträchtlich hohen Wert, ein Multiplum des der empirischen Formel $C_{22}H_{25}NO_6$ entsprechenden Äquivalents, nicht ausschließen. Das Alkaloid ist amorph. Es löst sich langsam nach Art eines Gummis in Wasser. Die wässrige Lösung zeigt einen auffälligen Grad von Viskosität, welcher allerdings bisher nicht gemessen wurde. Außer dem Chloraurat $C_{22}H_{26}NO_6AuCl_4$ existiert noch ein zweites, dessen Zusammensetzung der Formel $C_{44}H_{52}N_2O_{12}AuCl_5$ nahe kommt.¹ Nach derselben Richtung weisen auch einige biochemische Feststellungen. Colchicin wirkt auf Warmblüter hochgradig toxisch, und zwar mit ausgesprochener Inkubationszeit.² Hingegen sind Kaltblüter gegen den Giftstoff nahezu unempfindlich.³ Hierdurch wie auch durch das von Hausmann⁴ sowie von Hausmann und Kollmer⁵ beschriebene Verhalten gegen Winterschläfer tritt eine gewisse

¹ Zeisel, Monatshefte für Chemie, 9 (1906), 29.

² Rossbach, Pflüger's Arch. f. d. gesamte Physiol., 12 (1876), 308.

³ Jakobj, Arch. f. exp. Pathol. u. Physiol., 27 (1886), 119.

⁴ W. Hausmann, Pflüger's Arch. f. d. gesamte Physiol., 113 (1906), 317.

⁵ W. Hausmann u. W. Kollmer, Biochem. Zeitschr., 3 (1907), 506.

Analogie in der physiologischen Wirkung des Colchicins mit der der Toxine und kolloiden Gifte hervor.

Wir haben daher festzustellen versucht, ob das physikalische Verhalten des in Wasser gelösten Colchicins das eines Kolloids ist, und ob dem in Wasser und anderen Solventien gelösten Colchicin ein Molekulargewicht zukommt, welches durch seinen hohen Betrag geeignet ist, die wenigstens bei wässerigen Colchicinlösungen unzweifelhaft vorhandenen Kolloidanklänge zu erklären. Im Zusammenhange damit wurden noch Molekulargewichtsbestimmungen am Colchicein und der Trimethylcolchicinsäure ausgeführt.

I. Diffusionsversuche.

Schon W. Hausmann hat einer mündlichen Mitteilung zufolge zur Prüfung des Kolloidcharakters des Colchicins mit einer wässerigen Lösung desselben einen Dialysierversuch unternommen. Aus der von ihm verwendeten sehr verdünnten Lösung schien die Substanz gegen Wasser nicht zu diffundieren. Es ließ sich jedoch nachweisen, daß das Colchicin zur Gänze durch das Amyloid der verwendeten Hülse adsorbiert worden war, wodurch der Versuch seine Beweiskraft verlor.

In Kenntnis dieses Umstandes haben wir unsere Beobachtungen an einer viel konzentrierteren — sehr nahe 20-prozentigen — Colchicinlösung ausgeführt. Wir bedienten uns bei unseren Versuchen einer etwa 15 cm^3 fassenden Diffusionshülse von Schleicher und Schüll, welche durch längeres Verweilen in Wasser genügend durchweicht worden war. Als äußeres Dialysatorgefäß benutzten wir ein Glasrohr, unten in ein engeres Abflußrohr auslaufend, das nach Art der Mohr'schen Büretten mit Kautschukschlauch, Ausflußspitze und Quetschhahn versehen war. Der weitere Teil dieser Vorrichtung war so bemessen, daß er nach Einbringung der mit 10 cm^3 der Versuchslösung beschickten Hülse durch 10 cm^3 Wasser bis zur Höhe des Niveaus innerhalb der Hülse erfüllt wurde. Möglichst nach je 24 Stunden wurde das äußere Gefäß entleert und wieder mit 10 cm^3 Wasser beschickt. In jeder abgelassenen Portion des Diffusats wurde die darin enthaltene Trockensubstanz durch

Abdampfen und Erhitzen des Rückstandes auf 100° bis 110° bis zur Gewichtskonstanz bestimmt.

In dieser Weise wurde zunächst die Undurchlässigkeit der Hülse für Kolloide mittels einer Arabinlösung festgestellt, sodann die Versuche mit Colchicinlösung und schließlich die Diffusion von Chlornatriumlösung vorgenommen, letztere um die Diffusionsgeschwindigkeit eines ausgesprochenen Kristalloids mit der des Colchicins für die von uns verwendete Hülse vergleichen zu können.

Bei der Prüfung der Kolloiddichtigkeit der Hülse diffundierten in 4×24 Stunden, insgesamt 0.0044 g Gummi durch die Wand der Hülse. Diese konnte somit als verwendbar angesehen werden.

Der Gang der Diffusion einer Lösung von 2.000 g trockenen reinsten Colchicins in 10 cm^3 Wasser ist in nachstehender Tabelle wiedergegeben. In derselben ist unter a die zu Beginn eines jeden Zeitintervalls in der Hülse noch vorhandene Colchicinmenge in Grammen, unter b die während des Zeitintervalls diffundierte Menge des Colchicins in Grammen und unter c die diffundierte Menge Substanz in Prozenten der jeweils der Diffusion unterworfenen Colchicinmenge eingetragen. Diese wie die an den Natriumchloridlösungen durchgeführten Messungen wollen durchaus nicht als Präzisionsversuche gelten. Sie genügen jedoch zur Feststellung der Größenordnung der Diffusionsgeschwindigkeiten, auf die allein es hier ankommt.

1. Diffusion von Colchicin gegen Wasser.

Nummer der Messung	Zeitintervall in Stunden	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
1	24	2·0000	0·1856	9·28
2	24	1·8144	0·2110	11·62
3	24	1·6034	0·2004	12·49
4	48	1·4030	0·3040	— ²
5	24	0·7128	0·1494	20·94
6	24	0·5634	0·1230	21·83
7	24	0·4404	0·0890	20·25
8	24	0·3512	0·0776	22·04
9	24	0·2736	0·0526	19·26
10	48	0·2210	0·0442	—
11	24	0·1768	0·0274	15·50
12	24	0·1494	0·0189	12·79
13	24	0·1305	0·0152	11·65
14	24	0·1153	0·0100	8·68
15	24	0·1053	0·0079	7·51

Die nach dem Abbruche der Versuchsreihe noch in der Hülse verbliebene Lösung enthielt 0·0172 g trockenes Colchicin, während nach Abzug der diffundierten Menge (1·5162 g) und der nach Versuch Nr. 4 entnommenen Quantität (0·3862 g) vom ursprünglich vorhanden gewesenen Substanzgewichte (2 g) ein nicht differenzierter Rest von 0·0976 g zu erwarten gewesen wäre. Die Differenz 0·0976 bis 0·0172 = 0·0804 g war auf Rechnung teils der Adsorption durch das Hülsenmaterial, teils der Versuchsfehler zu setzen. Die mit kaltem Wasser außen und innen abgespülte Hülse gab an Alkohol im Soxhlet'schen Extraktionsapparate 0·0402 g nicht flüchtiger Substanz mit den Eigenschaften des Colchicins ab. Hierdurch erscheint — im Einklange mit der oben erwähnten mündlichen Mitteilung Hausmanns — erwiesen, daß dem Amyloid der Diffusionshülse ein merkliches Adsorptionsvermögen für das Colchicin zukommt. Dieser Umstand drückt anscheinend im Beginne der

¹ Da sich die Flüssigkeitsmenge in der Hülse zu sehr vermehrt hatte und die Fortsetzung des Versuches hierdurch gefährdet schien, wurde die Lösung durch Wegnahme eines Teiles derselben wieder auf 10 cm³ gebracht. Im entnommenen Anteile waren 0·3862 g trockenen Colchicins enthalten.

² Aus äußeren Gründen war die Einhaltung des Intervalls von 24 Stunden nicht immer möglich. Solche Versuche, wie Nr. 4 und 10, wurden jedoch zur Berechnung der Diffusionsgeschwindigkeit nicht verwendet.

Diffusion die Geschwindigkeit derselben merklich herab. Es macht den Eindruck, als ob Adsorption und Diffusion ins Gleichgewicht kommen müßten, bevor die maximale Diffusionsgeschwindigkeit wahrnehmbar wird. Der abfallende Gang der Diffusionsgeschwindigkeit von Nr. 11 ab, scheint darauf hinzuweisen, daß unterhalb einer gewissen Grenze der Konzentration (oder des Konzentrationsgefälles) die Diffusionsgeschwindigkeit von dieser stärker beeinflußt wird.

Für die Vergleichsversuche mit Natriumchlorid wurde die mit Alkohol extrahierte Hülse nochmals sorgfältig mit Wasser gereinigt und 10 cm^3 einer Lösung verwendet, welche 0·3057 g NaCl enthielt statt 0·293 g, welche 2 g $C_{22}H_{25}NO_6$ äquivalent sind.¹

In der nachstehenden Tabelle, welche das Ergebnis unserer Diffusionsversuche mit einer Chlornatriumlösung enthält, haben die Bezeichnungen *a*, *b* und *c* dieselbe Bedeutung wie in der vorangegangenen, das Colchicin betreffenden Zusammenstellung.

2. Diffusion von Chlornatrium gegen Wasser.

Nummer der Messung	Zeitintervall in Stunden	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
1	24	0·3057	0·1222	39·98
2	24	0·1635	0·0740	40·35
3	24	0·1095	0·0435	39·75
4	48	0·0660	0·0275	—
5	24	0·0395	0·0155	39·24
6	12	0·0230	0·0090	—
7	24	0·0140	0·0054	38·6
8	24	0·0086	0·0029	33·7
9	24	0·0057	0·0016	31·6
10	48	0·0039	0·0011	—

Ein Vergleich der Diffusionsgeschwindigkeiten der Arabin-Colchicin- und Chlornatriumlösung schließt jeden Zweifel darüber aus, daß das Colchicin zu den Krystalloiden im Sinne Graham's gehört.

¹ Dabei ist weder die später erwiesene Assoziation der Colchicin- noch die elektrolytische Dissoziation der Chlornatriummoleküle in wässriger Lösung berücksichtigt.

II. Kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen.

1. Colchicin gelöst in Wasser; kryoskopische Konstante des Wassers = 18·5.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Gefrierpunkt-erniedrigung in Celsiusgraden	Molekulargewicht	Anmerkung
1	19·91	0·183	0·024	709	Handrührer.
		0·583	0·060	902	
		0·821	0·079	965	
2	19·04	0·166	0·022	735	Elektromagnetischer Rührer.
		0·522	0·057	890	
		0·741	0·073	986	

2. Colchicin gelöst in Äthylenbromid; kryoskopische Konstante des Äthylenbromids = 117·9.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Gefrierpunkt-erniedrigung in Celsiusgraden	Molekulargewicht	Anmerkung
3	42·39	0·272	0·079	958	Elektromagnetischer Rührer, in diesem Falle von nicht genügend energischer Wirkung. Das Gefrieren findet ausschließlich am Boden des Gefriergefäßes statt.
		0·459	0·134	953	
		0·803	0·235	951	
4	20·31	0·121	0·100	703	Handrührer.
		0·263	0·210	727	
		0·521	0·370	817	
		0·672	0·462	844	

3. Colchicin gelöst in Eisessig; kryoskopische Konstante = 39.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Gefrierpunkt-erniedrigung in Celsiusgraden	Molekulargewicht	Anmerkung
5	11·08	0·139	0·144	340	Elektromagnetischer Rührer.
6	11·14	0·154 0·293	0·136 0·270	396 378	Handrührer, im trockenen CO ₂ -Strome.

4. Colchicein gelöst in Äthylenbromid; kryoskopische Konstante = 117·9.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Gefrierpunkt-erniedrigung in Celsiusgraden	Molekulargewicht	Anmerkung
7	24·35	0·1680 0·2360 0·404	0·126 0·168 0·294	646 680 666	Handrührer. Die Substanz bei 145° C. getrocknet.
8	26·28	0·1162 0·286	0·080 0·203	651 631	Handrührer. Die Substanz bei 145° C. getrocknet.

5. Colchicein gelöst in Eisessig; kryoskopische
Konstante = 39.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Gefrierpunkt-erniedrigung in Celsiusgraden	Molekulargewicht	Anmerkung
9	14·50	0·153	0·104	397	Handrührer, im trockenen CO ₂ -Strom.
		0·316	0·214	394	
		0·479	0·330	390	

III. Ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmungen.

1. Colchicin gelöst in Äthylenbromid; ebullioskopische
Konstante = 64·5.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Siedepunkt-erhöhung in Celsiusgraden	Molekulargewicht
10	50·52	0·155	0·048	412
		0·300	0·092	416
		0·450	0·159	361
		0·604	0·206	374
		0·698	0·235	383

2. Colchicin gelöst in Eisessig; ebullioskopische
Konstante = 25·3.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Siedepunkt-erhöhung in Celsiusgraden	Molekulargewicht
11	26·80	0·127	0·033	363
		0·330	0·081	385
		0·487	0·121	380
		0·616	0·150	388

**3. Colchicein gelöst in Äthylbromid; kryoskopische
Konstante = 64·5.**

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Siedepunkt-erhöhung in Celsiusgraden	Molekulargewicht
12	44·65	0·2732	0·107	369
		0·453	0·175	374
		0·596	0·230	374
		0·815	0·320	368

**4. Colchicein¹ gelöst in Eisessig; ebullioskopische
Konstante = 25·3.**

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Siedepunkt-erhöhung in Celsiusgraden	Molekulargewicht
13	29·77	0·223	0·060	318
		0·367	0·101	309
		0·574	0·159	307
		0·799	0·222	306

**5. Trimethylcolchicinsäure² gelöst in Eisessig;
ebullioskopische Konstante = 25·3.**

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Siedepunkt-erhöhung in Celsiusgraden	Molekulargewicht
14	15·31	0·124	0·046	445
		0·259	0·097	441
		0·448	0·158	468

¹ Das Colchicein war bis zur Gewichtskonstanz bei 145° C. getrocknet.

² Die Substanz war bis zur Gewichtskonstanz bei 135° C. getrocknet.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Siedepunkt-erhöhung in Celsiusgraden	Molekulargewicht
15	16·96	0·136	0·047	431
		0·292	0·101	431
		0·444	0·155	427
		0·550	0·192	427

6. Trimethylcolchicinsäure¹ gelöst in Aceton;
ebulioskopische Konstante = 17·1.

Versuchsnummer	Gramm Lösungsmittel	Gramm gelöster Substanz	Siedepunkt-erhöhung in Celsiusgraden	Molekulargewicht
16	13·10	0·226	0·091	324
		0·397	0·158	328
		0·526	0·210	327

Übersicht.

Substanz und empirische Formel	Lösungsmittel	Methode	Molekulargewicht gefunden	Molekulargewicht aus der empirischen Formel berechnet
Colchicin $C_{22}H_{25}NO_6$	Wasser	kryoskopisch	709—986	399
	Äthyl- bromid	kryoskopisch	703—844	
		ebulioskopisch	383—416	
	Eisessig	kryoskopisch	340—396	
		ebulioskopisch	363—388	

¹ Die Substanz war bis zur Gewichtskonstanz bei 135° C. getrocknet.

Substanz und empirische Formel	Lösungsmittel	Methode	Molekulargewicht gefunden	Molekulargewicht aus der empirischen Formel berechnet
Colchicein $C_{21}H_{23}NO_6$	Äthylenbromid	kryoskopisch	631—680	385
		ebulioskopisch	368—374	
	Eisessig	kryoskopisch	340—397	
		ebulioskopisch	306—318	
Trimethylcolchicinsäure $C_{19}H_{21}NO_5$	Eisessig	ebulioskopisch	427—468	343
	Aceton	ebulioskopisch	324—328	

Unsere Beobachtungen ergeben somit, daß das Colchicin in Eisessiglösung innerhalb weiter Temperaturgrenzen, in Äthylenbromidlösung beim Siedepunkte des Lösungsmittels als $C_{22}H_{25}NO_6$ existiert, daß es jedoch auch — in wässriger Lösung und in Äthylenbromid gelöst bei niedrigerer Temperatur — in komplexen Molekülen $(C_{22}H_{25}NO_6)_2$, vielleicht auch $(C_{22}H_{25}NO_6)_3$ auftritt. Abgesehen davon, daß eine derartige Assoziation selbst in Wasser stattfindet, welches sonst als dissoziierendes Lösungsmittel wirkt, steht diese Eigenschaft des Colchicins im Einklange mit Feststellungen von Auwers¹ über die Assoziationsfähigkeit der Acylderivate primärer organischer Basen, welchen das Colchicin vermöge der in ihm vorhandenen Gruppe $-NH.CO.CH_3$ (nach Auwers umlagerbar zu $-N=COH.CH_3$) beizuzählen ist. Die gleiche Neigung, Komplexmoleküle zu bilden, finden wir auch beim Colchicein (Acetotrimethylcolchicinsäure) innerhalb eines geeigneten Lösungsmittels, Äthylenbromid bei gewöhnlicher Temperatur. Auch bei der Trimethylcolchicinsäure erhielten wir aus der Siedepunkterhöhung ihrer Eisessiglösung abnorm hohe Werte

¹ Zeitschr. f. physik. Chemie, 15 (1899), p. 49.

für deren Molekulargröße, obwohl diese Verbindung an Stelle der Gruppe —NH.CO.CH_3 den NH_2 -Rest enthält.

Daß die wässerige Colchicinlösung in manchen ihrer Eigenschaften an Kolloidlösungen erinnert, ohne eine solche in jeder Beziehung zu sein, möchten wir durch die von uns nachgewiesene Existenz größerer Molekülkomplexe innerhalb dieser Lösung erklären.¹

¹ Es lag nahe, bezüglich der abnormen Rolle, die hier das Wasser — sonst als Lösungsmittel hervorragend dissoziierend wirkend — spielt, nach analogen Fällen zu suchen. Nachdem jedoch eine die Existenz von komplexen Gallussäuremolekülen in wässriger Lösung betreffende Angabe von Paterno' (Zeitschr. f. physikal. Chemie IV [1889], p. 457), durch A. Sabanejew (ibid. VI [1890], 88) u. W. Ostwald (ibid. VII [1891], 428) als irrig erwiesen worden ist, sind wir einem derartigen Analogon nicht begegnet.
