

210. Isolierung neuer Stoffe aus den Samen der Herbstzeitlose *Colchicum autumnale L.*

Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate

12. Mitteilung¹⁾

von F. Šantavý und T. Reichstein.

(19. VII. 50.)

Aus den Zwiebeln der Herbstzeitlose isolierten *Pelletier & Caventou*²⁾ erstmals eine amorphe basische Substanz und glaubten, dass es sich um Veratrin handelte. *Geiger*³⁾ zeigte, dass Herbstzeitlose-samen eine neue Substanz enthalten und nannten sie Colchicin. *Oberlin*⁴⁾ stellte fest, dass Colchicin durch verdünnte Mineralsäure in einen gut kristallisierten Stoff, das Colchicein übergeht. *Geiger* und *Hesse* sowie andere Autoren, die bei der Extraktion der Samen sauren Alkohol verwendeten, isolierten daher Colchicein und nicht Colchicin.

Colchicin wurde erstmals von *Houdé*⁵⁾, dann von *Zeisel*⁶⁾ und *Merck*⁷⁾ kristallisiert. *Chemnitzius*⁸⁾ beschrieb die industrielle Gewinnung dieser Substanz. Nach *Clewer* und Mitarb.⁹⁾ kristallisiert chloroformfreies Colchicin am besten aus Äthylacetat.

Nach *Ashley & Harris*¹⁰⁾ ist das im Handel befindliche Colchicin meistens nicht rein sondern enthält ca. 5% amorphe Beimengungen, die durch Chromatographie an Al_2O_3 abgetrennt werden können. Über die Isolierung anderer Giftstoffe aus Herbstzeitlosen ausser Colchicin finden sich in der Literatur keine Angaben. Hingegen isolierten *Clewer, Green & Tutin*¹¹⁾ aus den Knollen von *Gloriosa superba* ausser Colchicin noch in kleiner Menge eine gut kristallisierte Substanz, farblose Nadeln aus Essigester vom Smp. 267°, deren CH-Werte auf die Formel eines Methylcolchicins $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$ passten. Weder N- noch Methoxylbestimmungen sind angegeben, auch keine Drehung. Ferner erhielten sie ein Alkaloid $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ oder $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_9\text{N}_2$, Benzoessäure, Salicylsäure und 2-Oxy-6-methoxybenzoessäure. Kürz-

¹⁾ 11. Mitt. *F. Šantavý*, Chem. Listy **42**, 177 (1948).

²⁾ *P. J. Pelletier & J. Caventou*, Ann. Chim. et Phys. **14**, 69 (1820).

³⁾ *Ph. L. Geiger*, Ann. d. Pharmacie (später *Liebigs Annalen*) **7**, 274 (1833).

⁴⁾ *L. Oberlin*, Ann. Chim. et Phys. [3] **50**, 108 (1857).

⁵⁾ *A. Houdé*, C. r. **98**, 1442 (1884).

⁶⁾ *S. Zeisel*, M. **7**, 557 (1886).

⁷⁾ *E. Merck*, Pharmaz. Ztg. **61**, 509 (1916); Apoth. Ztg. **31**, 399 (1916).

⁸⁾ *F. Chemnitzius*, J. pr. [2] **118**, 29 (1928).

⁹⁾ *H. W. B. Clewer, S. J. Green & F. Tutin*, Soc. **107**, 835 (1915).

¹⁰⁾ *J. N. Ashley & J. O. Harris*, Soc. **1944**, 677.

¹¹⁾ *H. W. B. Clewer, S. J. Green & F. Tutin*, Soc. **107**, 844 (1915).

lich isolierten *Beer* und Mitarb.¹⁾ aus den Zwiebeln von *Colchicum speciosum* *Stev.* neben Colchicin und 2-Oxy-6-methoxy-benzoesäure einen neuen Stoff vom Smp. 187–187,5⁰, den sie Colchicerin nannten²⁾. Colchicerin besitzt nach *Beer*³⁾ die Bruttoformel C₂₂H₂₅O₆N mit 4 Methoxygruppen und ist somit isomer mit Colchicin. Es zeigt praktisch dieselbe Absorption im Ultraviolett und dieselbe Toxizität für Ratten. Durch Erwärmung mit wässriger HCl wird es wie dieses in Colchicein gespalten.

Ausser aus *Colchicum autumnale* und *Gloriosa superba* wurde Colchicin auch noch aus *Colchicum speciosum* *Stev.*⁴⁾, *Androcymbium gramineum* *Mc Bridge*⁵⁾, *Merendera bulbicodium* *Ram.*⁶⁾, *Colchicum Kesselringii*⁷⁾ und *Merendera robusta*⁷⁾, isoliert. Durch mikrochemische Reaktionen wurde sein Vorkommen in einer Reihe weiterer Liliaceen nachgewiesen^{8) 9) 10)}.

Die Samen der Herbstzeitlose enthalten auch fettes Öl¹¹⁾, Phyto-sterol¹²⁾ sowie Zucker, der optisch inaktiv sein soll¹³⁾.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Herbstzeitlosen-Samen ausser Colchicin noch weitere toxische Substanzen enthalten¹⁴⁾. Die im Sommer 1947 in der Gegend von Olomouc gesammelten Samen wurden gemahlen und zunächst mit Petroläther perkoliert, wobei 4–6% fettes Öl resultierte. Die weitere Behandlung in 4 Versuchen geschah verschieden.

In Versuch I wurde das entfettete Samenpulver mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen des Chloroforms wurde der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt und die wässrige Phase nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die eingedampften Ätherlösungen lieferten den „Ätherextrakt“ (ungiftig). Die mit Äther ausgeschüttelte wässrige Phase wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Diese Auszüge lieferten den „Chloroformextrakt“ (giftig); die verbleibende wässrige Phase war ungiftig und wurde verworfen.

¹⁾ *A. A. Beer, Sh. A. Karapetyan, A. I. Kolesnikov & D. P. Snerigev*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **67**, 883 (1949); Chem. Abstr. **44**, 800 (1950).

²⁾ Es ist nicht ausgeschlossen, dass Colchicerin mit der hier beschriebenen Substanz G identisch ist.

³⁾ *A. A. Beer*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **69**, 369 (1949); Chem. Abstr. **44**, 2178 (1950).

⁴⁾ *J. N. Taran*, Farmacija **1940** (nr. 9/10) **38**; C. **1941**, II, 1532.

⁵⁾ *E. Perrot*, Bull. Sci. Pharmacol. **43**, 257 (1936); C. **1936**, II, 3326; C. r. **202**, 1088 (1936).

⁶⁾ *P. Fourment & H. Roques*, Bull. Soc. Pharmac. **65**, 26 (1927); C. **1927**, II, 1062.

⁷⁾ *G. V. Lazurjevskij & V. A. Maslennikova*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **63**, 449 (1938).

⁸⁾ *C. Wehmer*, Die Pflanzenstoffe I, 144, 2. Aufl., Jena 1929.

⁹⁾ *G. Klein & G. Pollauf*, Österr. bot. Ztschr. **78**, 251 (1929).

¹⁰⁾ *C. Wehmer & M. Hadders* in *G. Kleins* Handb. d. Pflanzenanalyse IV/1, III. Teil, p. 671, *J. Springer*, Wien 1933.

¹¹⁾ *B. Gaal*, Mag. Gyog. Tar. Ert. **6**, 149 (1930); C. **1930**, II, 1923.

¹²⁾ *H. Pashkis*, Z. physiol. Ch. **8**, 356 (1884).

¹³⁾ *C. Wehmer*, Die Pflanzenstoffe I, 144, 2. Aufl., Jena 1929.

¹⁴⁾ Eine vorläufige Mitteilung erschien in Chem. Listy **42**, 177 (1948).

In den Versuchen II und IIIb wurde das entfettete Samenpulver mit 85-proz. Alkohol bei 20° extrahiert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde die wässrige Lösung mit frisch gefälltem $\text{Pb}(\text{OH})_2$ geschüttelt, filtriert und das Filtrat zunächst mit Äther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Phase diente zur Isolierung des Zuckers.

In Versuch IIIa wurde wie bei II und IIIb verfahren, nur dass die Reinigung mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ weggelassen wurde. — Über die erhaltenen Ausbeuten orientiert Tabelle I.

Tabelle I.

Versuchsnummer	Gewicht der verwendeten Samen	Petrolätherextrakt	Extraktionsmittel	Bleireinigung	Ätherextrakt	Chloroformextrakt	Polarogr. reduzierbare Substanzen
I	3,2 kg	197,7 g = 6,17%	Chloroform	-	42,7 g = 1,33%	37,3 g = 1,16%	1,09%
II	0,5 kg	29,3 g = 5,86%	Alkohol	+	0,2 g = 0,04%	3,7 g = 0,74%	0,70%
IIIa	0,5 kg	22,8 g = 4,56%	Alkohol	-	4,0 g = 0,80%	3,18 g = 0,63%	0,59%
IIIb	0,5 kg	23,1 g = 4,62%	Alkohol	+	0,26 g = 0,05%	3,20 g = 0,64%	0,58%

Colchicin ist polarographisch reduzierbar¹⁾, dasselbe trifft auch für einige Begleitalkaloide zu. Wie aus der letzten Kolonne in obiger Tabelle ersichtlich, besteht die Hauptmenge des Chloroformextraktes aus polarographisch reduzierbarem Material (auf Colchicin berechnet). Auch der Extraktionsvorgang selber wurde polarographisch kontrolliert. Dabei zeigte sich, dass die polarographisch reduzierbaren Substanzen aus den Samen mit Chloroform, Alkohol oder Wasser extrahiert werden können. Aus wässriger Lösung lassen sie sich leicht mit Chloroform, aber nicht mit Äther ausschütteln. In Figur 1 sind als Beleg einige Kurven wiedergegeben.

Da, soweit festgestellt werden konnte²⁾, nur die Chloroformextrakte giftig waren, wurde die Untersuchung vorläufig auf diese beschränkt. Die im folgenden beschriebene Trennung wurde mit dem Chloroformextrakt aus Versuch I durchgeführt.

¹⁾ F. Šantavý, Čas. lék. čes. **81**, 1160 (1942); R. Brdička, Čas. čes. lékár. **58**, 37 (1945); F. Šantavý, Pharmac. acta Helv. **23**, 380 (1948); F. Šantavý, Coll. Czech. Chem. Comm. **14**, 145 (1949).

²⁾ Orientierende Toxizitätsprüfungen wurden an Ratten ausgeführt. Je 4 Tieren wurden 1—5 mg der verschiedenen Extrakte in Wasser oder verdünntem Alkohol gelöst, subkutan injiziert.

Zur Trennung wurden 37 g des genannten Chloroformextraktes (aus 3,2 kg Samen) an Al_2O_3 chromatographiert. Nach Abtrennung von kristallisierbaren Anteilen wurde die Mutterlauge nochmals chromatographiert und dies Verfahren noch ein drittes Mal wiederholt. In dieser Weise gelang es, aus dem Chloroformextrakt 5 kristallisierte Substanzen zu isolieren, die als Subst. I, Subst. G, Subst. A

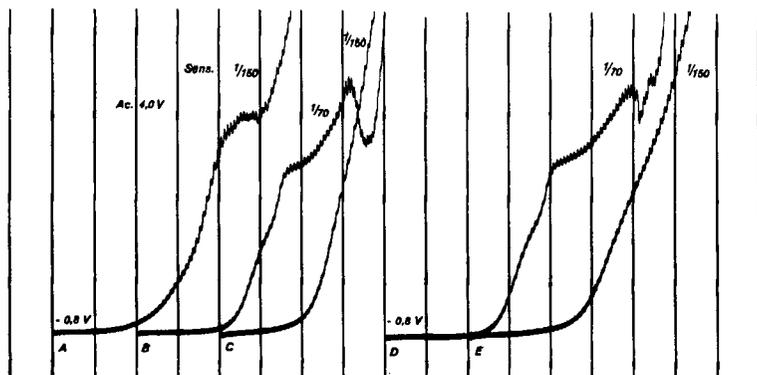


Fig. 1. Versuch II.

- A. Stufe der polarographisch reduzierbaren Substanzen aus dem Alkoholauszug der Herbstzeitlosenamen, welche in wässrige Lösung übergehen.
- B. Stufe der polarographisch reduzierbaren Substanzen, die mit Chloroform aus der wässrigen Lösung ausgeschüttelt wurden.
- C. Polarographische Kurve der wässrigen Lösung nach Ausschütteln mit Chloroform.
- D. Stufe der polarographisch reduzierbaren Substanzen, die mit Chloroform aus der wässrigen Lösung ausgeschüttelt wurden.
- E. Polarographische Kurve der wässrigen Lösung nach Ausschütteln mit Chloroform.

Versuch IIIa.

Zur Messung wurden polarographische Gefässe von *Novak*¹⁾ verwendet und ein Zusatz von Puffer nach *Britton & Robinson*²⁾ 1:1. pH 7,0.

(= Colchicin), Subst. B und Subst. C bezeichnet wurden. Ihre Eigenschaften sind in Tabelle II zusammengestellt, wobei sie in der Reihenfolge aufgeführt sind, wie sie im Chromatogramm erschienen. Zum Vergleich sind in dieser Tabelle noch die Schmelzpunkte und Drehungen der Substanzen D, E₁ und F sowie von Colchicein, Isocolchicin, Iso-äthyl-colchicein, „Methylcolchicin“ (aus *Gloriosa superba*) und Colchicerin (aus *C. speciosum*), soweit bekannt, angegeben. Die Substanzen D, F und E₁ wurden aus Herbstzeitlosenblüten, F aus Herbstzeitlosenzwiebeln isoliert. Aus den Zwiebeln liessen sich ausser Colchicin und Substanz F auch noch die Substanzen I, D, B, E₁, C und G erhalten³⁾. Iso-äthyl-colchicein wurde aus Colchicein mit

¹⁾ *J. V. Novak*, Coll. Trav. chim. Tchécosl. **12**, 237 (1947).

²⁾ *H. T. S. Britton & R. A. Robinson*, Soc. **133**, 458 (1931).

³⁾ Über die Isolierung der Stoffe aus Blüten, Kapseln und Zwiebeln der Herbstzeitlose wird später berichtet.

Tabelle II.

Substanz	Smp.	$[\alpha]_D^{25}$ in Chloroform	Zeißelreaktion	Farbreaktion mit konz. H_2SO_4	Polarographische Reduzierbarkeit in Britton & Robinson-Puffer	Giftigkeit vgl. Tab. III	Brutto Formel	Anzahl der Alkoxylgruppen	Ausbeute aus 3,2 kg Samen in g	Aussehen
Substanz I	184—186°	+ 309°	-	orange	-	-	$C_{22}H_{35}O_6N$ (?)	4	0,21	Farblose Nadeln
Substanz G ¹⁾	187—189°	- 141°	+	gelb	+	+	$C_{22}H_{35}O_6N$ (?)	4	0,19	Farbloses Pulver
Colchicin ²⁾	154—156°	- 121°	+	gelb	+	+	$C_{22}H_{35}O_6N$	4	30,5	Blassgelbliche Nadeln ³⁾
Substanz B	264—267°	- 171°	+	gelb	+	+	$C_{21}H_{33}O_6N$	4	0,72	Blassgelbliche Pyramiden
Substanz C ¹⁾	176—182°	- 130°	+	gelb	+	+	$C_{21}H_{33}O_6N$	3	1,55	Hellgelbe Plättchen
Substanz D ³⁾	235—237°	+ 294°	-	violettrot	-	-	$C_{21}H_{33}O_6N$	3	—	Farblose Nadeln
Substanz E ³⁾	ca. 178—180°	- 133°	+	gelb	+	-	$C_{21}H_{33}O_6N$ (?)	3	—	Hellgelbe Plättchen
Substanz F ⁴⁾	184—186°	- 127°	+	gelb	+	+	$C_{21}H_{35}O_6N$ (?)	4	—	Blassgelbliche Prismen
Colchicin ⁵⁾	178—179°	- 253°	6)	gelb	+ ⁷⁾	±	$C_{21}H_{33}O_6N$	3	—	Hellgelbe Nadeln
Isocolchicin ⁵⁾	225—226°	- 307°	+	gelb	+	-	$C_{22}H_{35}O_6N$	4	—	Farblose Plättchen ⁸⁾
Iso-äthyl-colchicin	215-218°/223-225°	- 294°	+	gelb	+	-	$C_{23}H_{37}O_6N$	4	—	Blassgelbliche Prismen
„Methylcolchicin, ²⁾	267°	?	?	?	?	?	$C_{23}H_{37}O_6N$ (?)	?	—	Farblose Nadeln
Colchicerin ⁹⁾	187°	- 155°	+	gelb	?	+	$C_{22}H_{35}O_6N$	4	—	Farblose Nadeln

1) Auch aus Herbstzeitlosen-Zwiebeln erhalten.

2) H. W. B. Cleaver, S. J. Green & F. Tutin, Soc. 107, 844 (1915).

3) Aus Herbstzeitloosenblüten.

4) Aus Herbstzeitloosen-Zwiebeln.

5) A. A. Beer, Sh. A. Karapetyan, A. I. Kolesnikov & D. P. Snegirev, Dokl. Akad. Nauk SSSR 67, 883 (1949); Chem. Abstr. 44, 800 (1950); A. A. Beer, Dokl. Akad. Nauk SSSR 69, 369 (1949); Chem. Abstr. 44, 2178 (1950).

6) Färbt sich mit $FeCl_3$ schon ohne vorherige Hydrolyse grün.

7) Verhält sich bei der Polarographie etwas anders als Colchicin.

8) Wird beim Liegen blassgelb.

9) M. Sorlein, Helv. 29, 246 (1946).

Diazo-äthan bereitet (siehe unten). In Tabelle III wurden die ungefähren Toxizitäten für die Ratte angegeben¹⁾.

Tabelle III.

Ungefähre Toxizität bei subkutaner Injektion der wässrigen Lösung an Ratten.

Substanz	Letale Dosis in mg/kg	Zahl der Tiere	Überlebenszeit in Stunden
Substanz I	über 50	6	—
Substanz G	5 ± 1	20	21—52
Colchicin ²⁾	4 ± 1	24	24—60
Substanz B	2 ± 1	29	16—50
Substanz C	20 ± 5	33	19—168
Substanz D	über 50	5	—
Substanz E ₁	über 50	13	—
Substanz F	30 ± 5	27	17—140
Colchicein ²⁾	75 ± 25	48	—
Isocolchicin	über 200	17	—
Iso-äthyl-colchicein ³⁾ . .	über 120	16	schwankte stark
Colchicerin	2 ⁴⁾	?	?

In Figur 2 und 3 werden die Ultraviolett-Absorptionsspektren der Substanzen B, C, E₁ und I (in Alkohol gelöst) wiedergegeben. Als Vergleich die mit demselben Apparat aufgenommene bekannte⁵⁾ Kurve des Colchicins sowie des Isocolchicins und Iso-äthyl-colchiceins.

Wie daraus ersichtlich, sind die Spektren von B, C und E₁ demjenigen von Colchicin sehr ähnlich, auch Substanz G absorbiert fast gleich, während Substanz I eine völlig andere Kurve zeigt. — Beim Isocolchicin wurde das langwelligere Maximum bei $342,5 \text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,3$) gefunden, während es im Colchicin bei $350 \text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,20$) liegt. Das kurzwellige Maximum lag bei beiden an derselben Stelle ($247 \text{ m}\mu$), nur war es beim Isocolchicin ($\log \varepsilon = 4,54$) etwas intensiver als beim Colchicin ($\log \varepsilon = 4,45$).

¹⁾ Über die biologischen Versuche vgl. *F. Šantavý, B. Lang & J. Malinský*, Arch. int. Pharmacodyn. **1950** (im Druck).

²⁾ *A. M. Brues & A. Cohen*, Biochem. J. **30**, 1363 (1936) fanden für Colchicin 5 mg/kg und für Colchicein 30 mg/kg.

³⁾ Für diese Substanz wurden relativ schwankende Werte gefunden. Das chromatographisch gereinigte Präparat scheint toxischer zu sein als das nur durch Kristallisation gereinigte.

⁴⁾ Nach *A. A. Beer*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **69**, 369 (1949). Dieser Autor fand unter den von ihm benützten Bedingungen für Colchicin denselben Wert.

⁵⁾ *K. Bursian*, B. **71**, 245 (1938); *F. Šantavý*, Publ. Fac. Méd. Brno **19**, 149 (1945—46); *F. Šantavý*, Coll. Czech. Chem. Comm. **14**, 145 (1949).

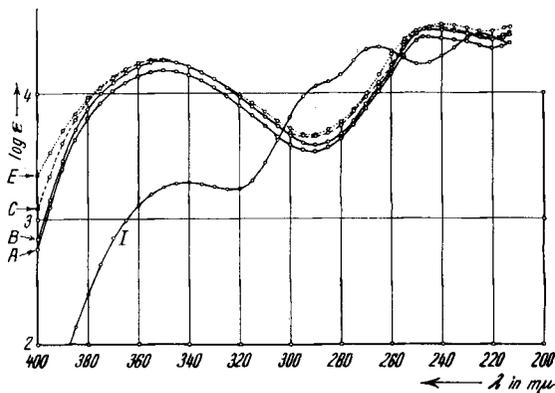


Fig. 2.

Extinktionskurven im Ultraviolett¹⁾²⁾ (gelöst in Alkohol).

A = Colchicin.	Maxima: 247 m μ	log ϵ = 4,45 und 350 m μ	log ϵ = 4,20
B = Subst. B	Maxima: 247 m μ	log ϵ = 4,51 und 350 m μ	log ϵ = 4,27
C = Subst. C	Maxima: 245 m μ	log ϵ = 4,54 und 352,5 m μ	log ϵ = 4,27
E ₁ = Subst. E ₁	Maxima: 240 m μ	log ϵ = 4,55 und 352,5 m μ	log ϵ = 4,26
I = Subst. I	Maxima: 225 m μ	log ϵ = 4,46; 266 m μ	log ϵ = 4,36
		und 340 m μ	log ϵ = 3,29

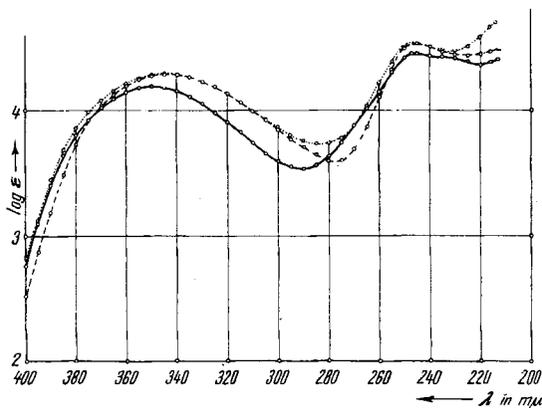


Fig. 3.

Extinktionskurven im Ultraviolett (gelöst in Alkohol).

—	Colchicin	Maxima: 247 m μ	log ϵ = 4,45 und 350 m μ	log ϵ = 4,20
- - - -	Isocolchicin	Maxima: 247 m μ	log ϵ = 4,54 und 342,5 m μ	log ϵ = 4,30
· · · · ·	Iso-äthyl-colchicein	Maxima: 247 m μ	log ϵ = 4,53 und 342,5 m μ	log ϵ = 4,30

¹⁾ Aufgenommen von Herrn P. Zoller in einem Beckman Quarz-Spektrophotometer Modell DU.

²⁾ Berechnet auf die in Tabelle II angegebenen Formeln.

In den Figuren 4, 5 und 6 werden die polarographischen Kurven von Colchicin sowie diejenigen der Substanzen B und C wiedergegeben.

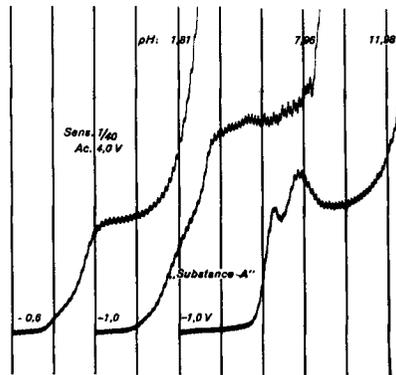


Fig. 4.

Polarographische Stufe des Colchicins. 32,5 mg zu 100 cm³.
Puffer nach Britton & Robinson¹⁾.

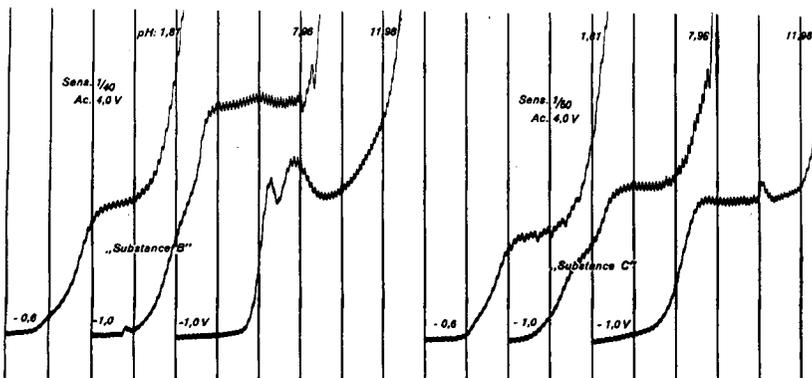


Fig. 5.

Polarographische Stufe von Subst. B.
32,5 mg zu 100 cm³ Puffer
nach Britton & Robinson¹⁾.

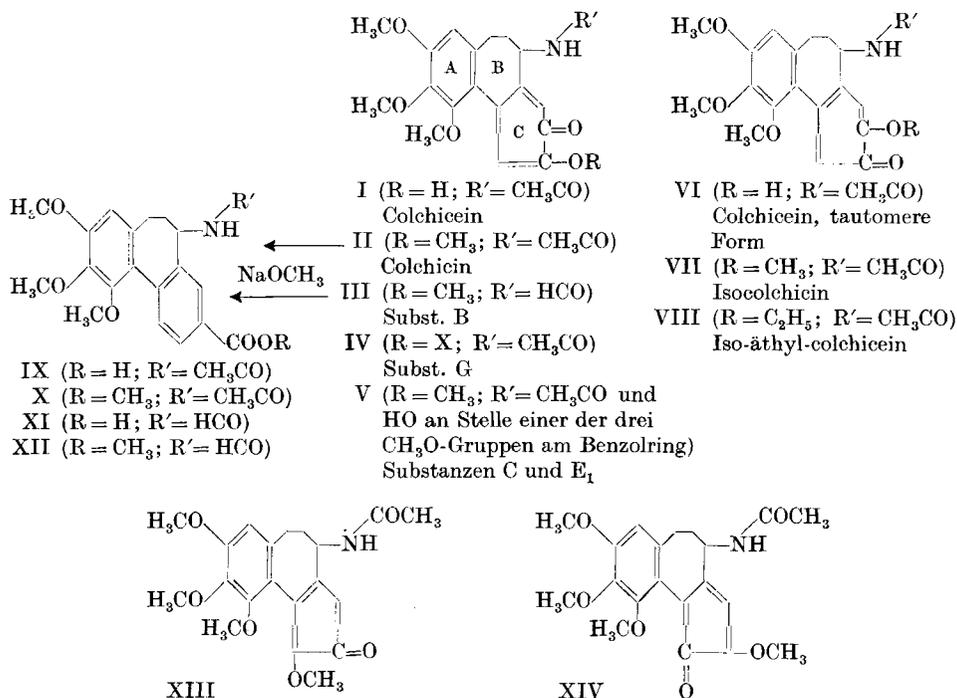
Fig. 6.

Polarographische Stufe von Subst. C.
45,5 mg zu 100 cm³ Puffer
nach Britton & Robinson¹⁾.

Auch Substanz G erwies sich als polarographisch reduzierbar (in Britton & Robinson-Puffer), nicht jedoch die Substanzen I und D. Diese unterscheiden sich auch durch ihre hohe Rechtsdrehung stark von allen übrigen. In der analytischen Zusammensetzung waren bei allen diesen Substanzen nur auffallend geringe Unterschiede festzustellen, was dafür spricht, dass sie alle einander chemisch nahe stehen. Für die Substanzen B, C, E₁ und G konnte die nahe Verwandtschaft mit Colchicin eindeutig bewiesen werden.

¹⁾ Loc. cit.

Im folgenden werden die genannten Substanzen einzeln besprochen und soweit möglich provisorisch formuliert. Wir stützen uns dabei auf die Formelvorschläge von *Cook* und Mitarb.¹⁾²⁾, *Dewar*³⁾ und *Lettré*⁴⁾. Der Bau von Ring B dürfte durch die Synthese des *d, l*-Colchinol-methyläthers durch *H. Rapoport* und Mitarb.⁵⁾ inzwischen gesichert sein, während für Ring C noch einige Einzelheiten unsicher sind. *Dewar*³⁾ bevorzugte für Colchicin die Formeln XIII oder XIV. Während *Čech & Šantavý*⁶⁾, *Cook*⁷⁾, *Loudon*⁸⁾ und *Fernholz*⁹⁾ diesen Stoff entsprechend II oder VII formulieren. Zwischen



Die grundlegenden Formelbilder I und VI sind willkürlich gewählt, möglicherweise sind sie zu vertauschen; weniger wahrscheinlich ist, dass sie gegen XIII und XIV auszuwechseln sind. Die Lage der Carboxylgruppe in IX—XII dürfte gesichert sein, da *Fernholz*⁹⁾ die Colchicinsäure zu N-Acetylcolchinol abbaute. Die Lage des phenolischen Hydroxyls in diesem Stoff ist durch *Cook* und Mitarbeiter (loc. cit.) sowie *Rapoport* und Mitarbeiter (loc. cit.) bewiesen.

1) *A. Cohen, J. W. Cook & E. N. F. Roe, Soc. 1940, 194.*

2) *N. Barton, J. W. Cook & J. D. Loudon, Soc. 1945, 176.*

3) *M. J. S. Dewar, Nature 155, 141 (1945).*

4) *H. Lettré, Angew. Chem. A. 59, 218 (1947).*

5) *H. Rapoport, A. R. Williams & M. E. Cisney, Am. Soc. 72, 3324 (1950).*

6) *J. Čech & F. Šantavý, Coll. Czech. Chem. Comm. 14, 532 (1949).*

7) *J. W. Cook, Ann. Asoc. Quim. Argent. 37, 5 (1949).*

8) *J. D. Loudon, Ann. Rep. on the progress of chemistry 1949, 187.*

9) *H. Fernholz, A. 568, 63 (1950).*

diesen 4 Formeln ist ein sicherer Entscheid noch nicht möglich. Wir wählen hier willkürlich II als Formel für Colchicin. Dann besitzt Isocolchicin Formel VII und die Substanzen B, C, E₁ und G die Formeln III, V, V und IV.

Substanz B. Die Verbrennungswerte von Substanz B passten am besten auf die Formel C₂₁H₂₃O₆N, also auf ein niederes Homologes des Colchicins. Nach der *Zeisel*-Bestimmung waren 4 Alkoxygruppen vorhanden. Substanz B wird von Diazomethan nicht verändert. Wegen der grossen Ähnlichkeit mit Colchicin und der hohen Toxizität wurde vermutet, dass es sich um einen Stoff mit gleichem Bau handelt, der am Stickstoff an Stelle der Acetyl- eine Formylgruppe trägt, also Formel III besitzt. Dies liess sich durch folgende Teilsynthese beweisen. Desacetyl-colchicein (I, aber R' = H)¹ wurde formyliert und das N-Formyl-desacetyl-colchicein (III, aber R = H) mit Diazomethan behandelt. Nach Chromatographie wurden Kristalle erhalten, die mit Substanz B identisch waren. Die dem Isocholchicin entsprechende Verbindung wurde hier nicht erhalten. — Substanz B wird beim Kochen mit Natriummethylat in Methanol in die N-Formyl-desacetyl-colchicinsäure (XI) übergeführt, die durch ihren Methylester charakterisiert wurde. Ganz gleich verhält sich das teilsynthetisch bereitete Produkt. Mit Brom liefert Substanz B in wässriger Lösung ein Dibromid.

Substanz C. Diese Substanz konnte bisher nur aus Chloroform oder chloroformhaltigen Gemischen kristallisiert werden und schmolz immer unscharf. Da die Kristalle dieses Lösungsmittel sehr hartnäckig zurückhalten, konnten richtige Analysenwerte erst erhalten werden, als die Kristalle in Wasser gelöst, die Lösung im Vakuum eingedampft und nach Wiederholung dieser Operation der amorphe, gut getrocknete Rückstand zur Analyse verwendet wurde. In gleicher Weise wurde das Präparat zur Aufnahme des UV.-Absorptionsspektrums vorbehandelt. Die Analysen passten auf die Formel C₂₁H₂₃O₆N mit 3 Methoxygruppen. Substanz C wird von Diazomethan in Colchicin übergeführt. Da sie nicht mit Colchicein identisch ist, kommt ihr wahrscheinlich Formel V zu, wobei es lediglich unsicher ist, welche der drei CH₃O-Gruppen durch HO— ersetzt ist. Substanz C ist erheblich weniger giftig als Colchicin. Durch Diazotäthan wird Substanz C in den Äthyläther übergeführt, der in Kristallen erhalten wurde. Sie zeigten den Smp. 232—234° und $[\alpha]_D^{23} = -135,8^\circ \pm 3^\circ$ (in Chloroform). Dieses Derivat soll für den Konstitutionsbeweis verwendet werden.

Die phenolische Natur von Substanz C bedingt auch eine erhebliche pH-Abhängigkeit des UV.-Absorptionsspektrums. Während Colchicin in 0,05-n. HCl und 0,05-n. NaOH fast gleich absorbiert,

¹) *S. Zeisel*, M. 9, 10 (1888).

zeigt Substanz C in 0,05-n. NaOH (3 mg zu 100 cm³) dagegen Maxima bei 250 und 379 m μ (Minimum bei 298 m μ). Substanz B verhält sich wie Colchicin.

Zur besseren Charakterisierung der Substanz C (V) wurde auch ihr krist. Acetylderivat (Smp. 231—233⁰) bereitet. Beim Kochen dieses Acetats mit Na-OCH₃ in Methanol wurde die Desmethyl-colchicinsäure C (IX mit einer freien HO-Gruppe im Benzolring) erhalten. Dieselbe Säure (Smp. 258—260⁰) wurde nicht ganz rein auch direkt aus Subst. C bereitet. Mit Diazomethan lieferte sie den bekannten Colchicinsäure-methylester (X)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾. Die Säure gab auch ein Acetylderivat und die acetylierte Säure lieferte mit Diazomethan den krist. Acetyl-desmethyl-colchicinsäure-methylester C vom Smp. 234—236⁰.

Substanz D⁵⁾. Wurde wie erwähnt aus Herbstzeitlosenblüten erhalten. Die Analysen passten am besten auf die Formel C₂₁H₂₃O₆N mit 3 Methoxygruppen. Durch Diazomethan wird diese Substanz in Substanz I übergeführt.

Substanz E₁⁵⁾. Diese ebenfalls aus Herbstzeitlosenblüten isolierte Substanz war der Substanz C ausserordentlich ähnlich. Wie diese liess sie sich bisher nur aus Chloroform kristallisieren und die so erhaltenen Kristalle enthielten das Lösungsmittel fest gebunden und schmolzen sehr unscharf. Zur Analyse und zur Einwaage für die Bestimmung des Spektrums musste wie bei Substanz C vorbehandelt werden.

Mit Diazomethan wird diese Substanz auch in Colchicin übergeführt. Es kommt ihr also wie der Substanz C wahrscheinlich eine Formel vom Typus V zu. Die Analysenwerte passen dementsprechend auf eine Formel C₂₁H₂₃O₆N mit 3 Methoxygruppen. Sie dürfte aber von Substanz C verschieden sein, weil sie mit Diazoäthan ein Derivat liefert, das bisher nicht kristallisierte. An der Ratte war sie auch noch merklich weniger giftig als Substanz C.

Substanz F⁶⁾. Diese aus Herbstzeitlosen-Zwiebeln isolierte Substanz stellt möglicherweise ein Homologes des Colchicins dar. Im Ultraviolett zeigt es das Maximum bei 350 m μ . Die Analysen passten am besten auf die Formel C₂₁H₂₅O₅N mit vier Alkoxygruppen, wären zur Not aber auch mit C₂₄H₂₇₋₂₉O₆N verträglich.

¹⁾ F. Šantavý, C. r. Soc. biol. Paris **140**, 132 (1946).

²⁾ H. Lettré, Angew. Chem. **59**, 218 (1948).

³⁾ F. Šantavý, Helv. **31**, 821 (1948).

⁴⁾ H. Fernholz, A. **568**, 63 (1950).

⁵⁾ Über die Isolierung und die Eigenschaften dieser Substanz wird in der 13. Mitteilung dieser Reihe, Coll. Czeh. Chem. Comm. 1950 (in Druck) berichtet.

⁶⁾ Über diese Substanz wird in der 14. Mitteilung dieser Reihe, Pharmac. acta Helv. **25**, 248 (1950) berichtet.

Substanz G und Iso-äthyl-colchicein. Die Analysen der Substanz G passten am besten auf die Formeln $C_{22}H_{25}O_6N$ oder $C_{23}H_{27}O_6N$ mit vier Alkoxygruppen. Substanz G wird von Diazomethan nicht verändert. Die nahe Verwandtschaft mit Colchicin (II) ergibt sich aus der Tatsache, dass Substanz G einerseits beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure in Colchicein übergeht und andererseits beim Kochen mit Natriummethylat in Methanol die bekannte Colchicinsäure (IX) (loc. cit.) liefert. Es sollte ihr somit die Formel IV zukommen, wobei die Natur des Alkylrestes noch unsicher ist. Am ehesten war mit dem Vorliegen einer Äthylgruppe zu rechnen, obwohl eine Propyl- oder Isopropylgruppe nicht ganz ausgeschlossen ist. — Es wurde versucht, dies auf teilsynthetischem Wege zu entscheiden. Zu diesem Zwecke wurde Colchicein (I) mit Diazoäthan behandelt. Es resultierte ein kristallisierter Stoff, dessen Analyse auf die Formel $C_{23}H_{27}O_6N$ passte, der aber von Substanz G verschieden war. Er zeigte einen Doppel-Smp. $215-218^{\circ}/223-225^{\circ}$ und $[\alpha]_D^{19} = -293,7^{\circ} \pm 5^{\circ}$ (in Chloroform). Diese sehr starke negative Drehung spricht dafür, dass ein Homologes des Isocolchicins und nicht ein solches des Colchicins vorlag. Auch das UV.-Absorptionsspektrum (siehe Kurve g) zeigte ein Maximum bei $342,5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,30$), also genau an derselben Stelle und in derselben Höhe wie Isocolchicin (VII), während das Maximum des Colchicins (II) bei $350 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,20$) liegt). Wir glauben daher, dass dem synthetischen Stoff die Formel VIII zukommt und nennen ihn Iso-äthyl-colchicein. Seine Verschiedenheit von Substanz G schliesst somit nicht aus, dass letztere die Formel IV mit $X = C_2H_5$ besitzt²⁾. Substanz G zeigt im Ultraviolett ein Maximum bei $350 \text{ m}\mu$, genau wie Colchicin.

Substanz I. Nach den bisherigen Analysenwerten ergibt sich für Substanz I als wahrscheinlichste Bruttoformel $C_{22}H_{25}O_6N$ mit 4 Methoxygruppen³⁾. Der Stoff ist somit wahrscheinlich mit Colchicin isomer. Von Diazomethan wird er nicht verändert. Hingegen wird Substanz D durch Diazomethan in Substanz I übergeführt.

Wir danken Herrn P.-D. Dr. K. Meyer für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze bis 200° etwa $\pm 2^{\circ}$, darüber $\pm 3^{\circ}$.

Die Extraktionen.

Versuch I. Extraktionen der Samen mit Chloroform. 3,2 kg Samen wurden gemahlen und 3mal mit je 4 Liter Petroläther bei 18° extrahiert. Diese Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 197 g Öl. Das entfettete Samenpulver wurde nun 6mal mit

¹⁾ Dies ist unwahrscheinlich, weil die chromatographisch angereicherten Mutterlaugen des Iso-äthyl-colchiceins, die das Äthylcolchicein enthalten dürften, auch nach Impfen mit Subst. G bisher nicht kristallisierten.

²⁾ Es wurde noch nicht untersucht ob alle bei der Zeisel-Bestimmung gefundenen Alkoxygruppen als Methoxyl vorliegen.

je 3,5 Liter Chloroform unter öfterem Umschütteln bei 18° je 6 Stunden maceriert. Die jeweils auf der Nutsche abfiltrierten Extrakte wurden im reduzierten Vakuum eingedampft, wobei 81,7 g brauner Rückstand resultierte. Er wurde mit 400 cm³ Äther und 1 Liter dest. Wasser geschüttelt und die abgelassene wässrige Phase noch 3 mal mit je 400 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die 2 mal mit je 30 cm³ Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Ätherauszüge hinterliessen beim Eindampfen 42,7 g (1,33%) Ätherextrakt.

Die wässrige Phase wurde hierauf 6 mal mit je 200 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Diese Auszüge wurden der Reihe nach mit je 30 cm³ Wasser (hizu wurden die obigen Waschwässer des Äthers verwendet) geschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 37,3 g (= 1,16%) Chloroformextrakt.

Versuch IIIa. Extraktion der Samen mit Alkohol. 500 g Samen, wie oben gemahlen und entfettet, gaben 29,3 g Öl. Das entfettete Samenpulver wurde nun 6 mal mit je 750 cm³ 96-proz. Alkohol unter öfterem Durchschütteln je 8 Stunden maceriert. Die vereinigten Auszüge wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 200 cm³ Wasser aufgenommen, wie oben 4 mal mit je 250 cm³ Äther, dann 6 mal mit je 250 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die 2 mal mit je 30 cm³ Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben 4 g (= 0,8%) Ätherextrakt und 3,18 g (= 0,63%) Chloroformextrakt. Beide zeigten gelbgrüne Fluoreszenz.

Versuch II. Extraktion der Samen mit Alkohol und Reinigung mit Pb(OH)₂. 500 g Samen wie oben entfettet und mit 85-proz. Alkohol extrahiert. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in 500 cm³ Wasser gelöst und mit dem feuchten, frisch aus 100 g Pb-acetat-trihydrat bereiteten und mit dest. Wasser neutral gewaschenen Pb(OH)₂ versetzt und 10 Minuten geschüttelt. Es wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und das Filtrat wie oben mit Äther, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Es resultierten 0,2 g (= 0,04%) Ätherextrakt, sowie 3,7 g (= 0,74%) Chloroformextrakt. Dasselbe Verfahren wurde bei Versuch IIIb angewendet (Ausbeuten siehe Tabelle).

Isolierung der Substanzen I, G, A (Colchicin), B und C.

Erste Chromatographie. 2,5 g Chloroformextrakt aus Versuch I wurden in 250 cm³ abs. Benzol gelöst und nach der Durchlaufmethode an einer mit abs. Benzol bereiteten Säule von 75 g neutralem Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen dienten je 250 cm³ der in folgender Tabelle genannten Lösungsmittel.

Fraktions Nr.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	
		Menge in mg	Smp.
1	Benzol	3	—
2	Benzol-Äther (1:1)	3	—
3	Äther	9	—
4—5	Äther-Chloroform (9:1)	25	—
6	Äther-Chloroform (2:1)	13	—
7—19	Äther-Chloroform (2:1)	1 679	150—154°
20—25	Äther-Chloroform (1:1)	261	150—156°
26—28	Chloroform	115	150—156°
29	Chloroform-Methanol (99:1)	24	—
30	Chloroform-Methanol (98:2)	13	230—254°
31	Chloroform-Methanol (96:4)	42	230—260°
32	Chloroform-Methanol (96:4)	44	—
33	Chloroform-Methanol (92:8)	14	—
34	Chloroform-Methanol (86:14)	30	—
35	Chloroform-Methanol (70:30)	19	—
36	Chloroform-Methanol (40:60)	43	—

Die Kristalle aus den Fraktionen 7–28 erwiesen sich als identisch und gaben aus Äthylacetat-Äther zusammen 1,52 g reines Colchicin, Smp. 154–156°.

Die Fraktionen 30 und 31 wurden vereinigt und gaben aus Äthylacetat-Äther, dann aus Methanol-Äther 40 mg Substanz B, Smp. 264–267° (Zers.).

Zweite Chromatographie. Die Fraktionen 4–6 sowie die Mutterlaugen des krist. Colchicins (Fraktionen 7–28) wurden vereinigt (0,52 g) und zusammen mit 3,18 g ähnlichem Material aus Versuch I nochmals an 65 g Al_2O_3 chromatographiert.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Smp.
1	Benzol	—
2	Äther	—
3–7	Äther-Chloroform (9:1)	180–184°
8	Äther-Chloroform (9:1)	186–189°
9–10	Äther-Chloroform (7:3)	187–189°
11	Äther-Chloroform (7:3)	150–190°
12	Äther-Chloroform (7:3)	152–156°
13–15	Äther-Chloroform (2:1)	152–156°
16	Äther-Chloroform (1:1)	152–156°
17–18	Chloroform	152–156°
19	Chloroform-Methanol (99:1)	152–158°
20	Chloroform-Methanol (98:2)	—
21	Chloroform-Methanol (96:4)	—
22	Chloroform-Methanol (92:8)	—
23	Chloroform-Methanol (84:16)	—
24	Chloroform-Methanol (60:40)	—

Die Fraktionen 3–7 gaben aus Äthylacetat-Äther 80 mg Subst. I vom Smp. 184–186°.

Die Fraktionen 8–10 gaben aus Äthylacetat-Äther 93 mg Subst. G vom Smp. 187–189°.

Aus den Fraktionen 12–19 wurden noch 3,31 g reines Colchicin vom Smp. 154–156° erhalten.

Dritte Chromatographie. Die Mutterlaugen von Substanz B (Fraktionen 30–31) sowie die Fraktionen 29 und 32–36 der ersten Chromatographie (zusammen 0,229 g) wurden mit den entsprechenden weiteren Anteilen des I. Versuches vereinigt und das Ganze (3,2 g) in 150 cm^3 Chloroform gelöst, mit 150 cm^3 Äther versetzt und an 60 g Al_2O_3 chromatographiert.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Smp.
1	Chloroform-Äther (1:1)	—
2–3	Chloroform	260–269°
4	Chloroform	—
5–10	Chloroform	130°/178°
11	Chloroform-Methanol (99:1)	130°/182°
12–13	Chloroform-Methanol (98:2)	130°/180°
14–15	Chloroform-Methanol (96:4)	130°/182°
16	Chloroform-Methanol (92:8)	133°/178°
17	Chloroform-Methanol (84:16)	—
18	Chloroform-Methanol (70:30)	—
19	Chloroform-Methanol (40:60)	—

Die Fraktionen 2—3 gaben wie oben noch 0,25 g Subst. B vom Smp. 264—267° (Zers.).

Die Fraktionen 5—16 kristallisierten nur aus Chloroform oder aus Aceton, wenn dies eine Spur Chloroform enthielt. Sie gaben zusammen 1,55 g Subst. C, Smp. ca. 176—182°¹⁾.

Total wurden aus 37 g Chloroformextrakt die folgenden Mengen an Kristallen erhalten: 0,21 g Subst. I, 0,19 g Subst. G, 30,5 g Subst. A (Colchicin), 0,72 g Subst. B, 1,55 g Subst. C.

Isolierung des Zuckers.

Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Phase von Versuch II (mit $\text{Pb}(\text{OH})_2$ gereinigt) wurde im Vakuum eingedampft. Der mit wenig Wasser verflüssigte Rückstand wurde mit abs. Alkohol versetzt, die Fällung abfiltriert und die Lösung erneut im Vakuum eingedampft und mit Alkohol gefällt. Die erneut filtrierte Lösung gab beim Stehen im Eisschrank Kristalle, die mit Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet wurden. Smp. 184—186°, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +66,9^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,0465$ in Wasser).

209,3 mg Subst. zu 20,00 cm³; $l = 2$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{28} = +1,40^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit authentischem Rohrzucker gab keine Schmelzpunktniedrigung.

Substanz A = Colchicin.

Das isolierte Colchicin kristallisierte aus Äthylacetat-Äther in fast farblosen Nadeln; Smp. 154—156°; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -121,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,001$ in Chloroform) in Übereinstimmung mit der Literatur²⁾.

50,5 mg Subst. zu 5,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = -1,217^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Kristalle färbten sich schon nach kurzem Liegen an der Luft blassgelb. Die UV.-Absorptionsspektren eines frisch gereinigten, farblosen Präparates und eines etwa 5 Jahre alten, hellgelben waren aber identisch (Kurve A, Fig. 2)³⁾.

Ausführung der Reaktion nach Zeisel.

5 mg Substanz wurden in 5 cm³ Wasser gelöst. Die Hälfte der Lösung wurde in einem Reagensglas mit 6 cm³ 5-proz. HCl versetzt und 15 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten des zweiten Röhrchens wurden beide Teile mit 1 Tropfen 2-proz. FeCl_3 -Lösung versetzt. Beim Colchicin färbte sich nur die mit HCl hydrolysierte Probe grün, bei Colchicein beide Röhrchen. Wie Colchicin verhielten sich die Substanzen B, C, E₁ und G.

Substanz B.

Kristallisiert aus Äthylacetat-Äther in blassgelben Pyramiden vom Smp. 264—267°, mit Zersetzung und beginnender Sublimation von 244° an. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -171,2^\circ$ ($c = 1,0863$ in Chloroform).

10,870 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = 1,86^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet (Verlust 1,2%).

3,355 mg Subst. gaben 8,52 mg CO_2 und 1,90 mg H_2O (S. W.)

8,400 mg Subst. gaben 0,277 cm³ N_2 (20°; 735 mm) (S. W.)

2,043 mg Subst. verbr. 6,36 cm³ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck) (S. W.)

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$ (385,40)	Ber. C 65,44	H 6,02	N 3,64	- OCH_3 32,20%
mit 4 Methoxyl	Gef. ,, 65,77	„ 6,07	„ 3,72	„ 32,21%

¹⁾ Schwer feststellbar, da sehr zähe Schmelze.

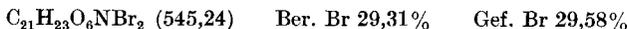
²⁾ H. W. B. Clever, S. J. Green & F. Tutin, Soc. **107**, 844 (1915).

³⁾ Vgl. dagegen: H. Struve, Z. anal. Ch. **12**, 164 (1873); C. Jacobý, Arch. exp. Pathol. et Pharmacol. **27**, 129 (1890); R. Grewe, Naturwiss. **33**, 187 (1946); F. Šantavý, Publ. Fak. Med. Brno, **19**, 159 (1945—46); F. Šantavý, Photochemical Products of Colchicine and of some of its derivatives. Biol. listy 1950 (im Druck).

Substanz B verhält sich gegen FeCl_3 wie Colchicin. Die Löslichkeiten sind ähnlich. B zeigt auch dasselbe polarographische Verhalten und ein sehr ähnliches Spektrum.

Einwirkung von Diazomethan. 58 mg Substanz B vom Smp. 264–267° wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit 7 cm³ ätherischer Diazomethanlösung (= 36 mg CH_2N_2) versetzt und 20 Stunden bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther wurde nur Ausgangsmaterial erhalten. Smp. und Mischprobe 264–267°.

Einwirkung von Bromwasser auf Substanz B. 10 mg Substanz B wurden in 5 cm³ Wasser gelöst und mit 5 cm³ gesättigtem Bromwasser versetzt. Der entstehende feine, gelbe Niederschlag wurde nach 24 Stunden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 bei 20° getrocknet. Ausbeute 13 mg, Smp. 144–147°. Zur Analyse wurden 6,30 mg nach *Stepanow*¹⁾ aufgeschlossen und das Brom-Ion polarographisch²⁾ bestimmt.



Diese Substanz ist wie Dibromcolchicin unlöslich in Wasser, gut löslich in Chloroform und Methanol.

Substanz C.

Diese Substanz konnte bisher noch nicht aus einem chloroformfreien Lösungsmittel kristallisiert werden. Aus reinem Chloroform oder aus chloroformhaltigem Aceton wurden bei rascher Kristallisation hellgelbe Plättchen, bei langsamer Kristallisation Prismen erhalten, die bei ca. 176–182° schmolzen (Bildung einer zähen Schmelze); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -130,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,0118$ in Chloroform), nach halbstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 50°.

$$20,130 \text{ mg Subst. zu } 1,0006 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_{\text{D}}^{22} = -2,63^\circ \pm 0,02^\circ$$

Für die CH-Bestimmung wurde im Schiffchen zweimal mit wenig Wasser im Exsikkator abgedampft und der amorphe Rückstand 6 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet. Für die übrigen Bestimmungen wurde direkt wie oben getrocknet³⁾.

4,614 mg Subst. gaben 11,11 mg CO_2 und 2,65 mg H_2O (*S. W.*)

8,525 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N_2 (21°; 735 mm) (*S. W.*)

6,910 mg Subst. verbr. 14,488 cm³ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ (385,40) Ber. C 65,44 H 6,02 N 3,64 – OCH_3 24,15%
mit 3 Methoxyl Gef. „ 65,71 „ 6,42 „ 3,61 „ 21,67%

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer in Äthylacetat, unlöslich in Äther und Petroläther, *Zeisel*-Reaktion und Färbung mit H_2SO_4 waren gleich wie bei Colchicin.

Colchicin aus Substanz C. 500 mg Substanz C wurden in 30 cm³ Methanol gelöst, mit 40 cm³ ätherischer Diazomethanlösung (= 240 mg CH_2N_2) versetzt und 12 Stunden bei 20° stehengelassen. Dann wurde eingedampft und der Rückstand an 15 g alkali-freiem Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Äther-Chloroform (1:1), Chloroform und Chloroform-Methanol (99:1) eluierbaren Anteile gaben aus Äthylacetat-Äther 410 mg fast farblose, blaugelbliche Prismen; Smp. 154–156°; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -121,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,853$ in Chloroform).

$$0,0853 \text{ g Subst. zu } 10,00 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_{\text{D}}^{21} = -1,04^\circ \pm 0,02^\circ$$

Die Mischprobe mit authentischem Colchicin schmolz genau gleich.

Zur weiteren Charakterisierung wurden 340 mg der bei der Methylierung erhaltenen Kristalle zur Umwandlung in Colchicein mit 10 cm³ 0,2-n. HCl 75 Minuten auf 100° erhitzt. Die nach Abkühlen ausgeschiedenen und im Vakuum getrockneten Nadeln gaben

1) *A. Stepanow*, B. **39**, 4056 (1907).

2) *V. Sapara*, Čas. čes. lékár. Ved. pril. **62**, 132 (1949).

3) Wahrscheinlich ist die Methoxybestimmung darum zu tief ausgefallen.

aus Äthylacetat-Äther 290 mg blassgelbe Nadeln, Smp. 177—178°; $[\alpha]_D^{21} = -255,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,939$ in Chloroform).

0,0939 g Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -2,40^\circ \pm 0,02^\circ$

*Sorkin*¹⁾ fand für Colchicin Smp. 178—179° und $[\alpha]_D^{21} = -252,7^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform).

Äthyläther von Substanz C. 200 mg Substanz C wurden in 5 cm³ Methanol²⁾ gelöst, mit ätherischer Diazoäthanlösung versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand (220 mg) an 7 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert (je 20 cm³ Lösungsmittel pro Fraktion). Die mit Chloroform eluierbaren Anteile (107 mg) gaben aus Äthylacetat-Äther 82 mg Äthyläther von Substanz C. Die mit Chloroform-Methanol (2—16% Methanolgehalt) eluierbaren Anteile (67 mg) gaben aus Chloroform noch unveränderte Substanz C vom Smp. 130—180°.

Das Äthoxyderivat kristallisierte aus Äthylacetat-Äther in blassgelblichen Plättchen vom Smp. 232—234°; $[\alpha]_D^{23} = -135,8^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,744$ in Chloroform).

74,4 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = -1,01^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

3,417 mg Subst. gaben 8,29 mg CO₂ und 2,00 mg H₂O (*S. W.*)

4,758 mg Subst. gaben 0,149 cm³ N₂ (21°; 728 mm) (ETH)

C₂₃H₂₇O₆N Ber. C 66,81 H 6,58 N 3,39%

(413,46) Gef. ,, 66,21 ,, 6,55 ,, 3,48%

Auch die Wiederholung der C-Bestimmung der C-Bestimmung gab immer etwas zu tiefe C-Werte.

Acetylderivat von Substanz C. 150 mg Substanz C (aus Herbstzeitlosensamen), 200 mg wasserfreies Kaliumacetat und 8 cm³ Acetanhydrid wurden 2 Tage bei 45° stehengelassen und anschliessend 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in wenig Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete Lösung hinterliess beim Eindampfen 162 mg Rückstand. Aus Äthylacetat-Äther oder aus Methanol-Äther farblose zu kleinen Rosetten vereinigte Nadeln, Smp. 231—233°, $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,671$ in Chloroform).

67,1 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,77^\circ \pm 0,03^\circ$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 100° über P₂O₅ getrocknet.

18,36 mg Subst. verbr. 7,61 cm³ 0,1-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*J*)

15,09 mg Subst. verbr. 1,72 cm³ 0,04-n. NaOH (Acetylbest. Verseifung mit alkohol. NaOH 1,5 Std.) (*J*)

C₂₃H₂₅O₇N (427,44) mit 3 Methoxyl- und 2 Acetylgruppen

Ber. —OCH₃ 21,77 —COCH₃ 20,13% Gef. —OCH₃ 21,45 —COCH₃ 19,61%

Desmethyl-colchicinsäure C.

a) Aus acetylierter Substanz C. 560 mg Acetat von Substanz C vom Smp. 231—233° wurden mit der Lösung von 0,3 g Natrium in 40 cm³ Methanol 45 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in 30 cm³ Wasser gelöst, mit HCl angesäuert und mit 100 cm³ Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Eindampfen im Vakuum und Kristallisation aus Äthylacetat-Äther gab 410 mg nicht ganz reine Säure in farblosen Prismen vom Smp. 258—260°.

b) Aus freier Substanz C (V). 230 mg Substanz C gaben mit 0,2 g Na in 20 cm³ Methanol wie oben behandelt 135 mg krist. Säure, Smp. 257—260°.

Colchicinsäure-methylester (X) aus Desmethyl-colchicinsäure C.

50 mg Desmethyl-colchicinsäure C wurden in 5 cm³ Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 12 Stunden bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther gab 42 mg farblose Prismen, Smp. 261—262°. Im Vakuum völlig sublimierbar.

¹⁾ *M. Sorkin*, *Helv.* **29**, 246 (1946).

²⁾ Hier wäre die Verwendung von Chloroform oder Äthanol richtiger gewesen.

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.
 18,21 mg Subst. verbr. 10,78 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (*J*)
 15,49 mg Subst. verbr. 1,13 cm³ 0,04-n. NaOH (Acetylbest. Verseifung mit 50-proz. H_2SO_4 , 3 Std. 100⁰) (*J*)

$C_{22}H_{25}O_6N$ (399,43) mit 4 Methoxygruppen und einer Acetylgruppe
 Ber. —OCH₃ 31,04 —COCH₃ 10,77% Gef. —OCH₃ 30,34 —COCH₃ 12,54%

Authentischer Colchicinsäure-methylester sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich.

Acetyl-desmethyl-colchicinsäure C aus Desmethyl-colchicinsäure C.

500 mg Desmethyl-colchicinsäure C, 600 mg wasserfreies Kaliumacetat und 5 cm³ Acetanhydrid wurden 2 Tage bei 45° stehengelassen und anschliessend 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach mehrmaligem Abdampfen im Vakuum mit etwas Toluol wurde das Rohprodukt direkt methyliert.

Acetyl-desmethyl-colchicinsäure-methylester C.

525 mg von obigem Rohprodukt wurden in 20 cm³ Methanol gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum gab 530 mg rohen Ester. Dieser wurde in 50 cm³ Chloroform-Äther (1:9) gelöst und an 15 g Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (1:9) und (1:2) eluierbaren Anteile gaben aus Äthylacetat-Äther 360 mg farblose Prismen, Smp. 234—236⁰. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet.
 19,35 mg Subst. verbr. 8,05 cm³ 0,1-n. $Na_2S_2O_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (*J*)
 26,11 mg Subst. verbr. 3,03 cm³ 0,04-n. NaOH (Acetylbest. Verseifung mit alkohol. NaOH, 1,5 Std.) (*J*)

$C_{23}H_{25}O_7N$ (427,44) mit 3 Methoxygruppen und 2 Acetylgruppen
 Ber. —OCH₃ 21,77 —COCH₃ 20,13% Gef. —OCH₃ 21,51 —COCH₃ 19,94%

Substanz G.

Substanz G schied sich aus Äthylacetat-Äther als farbloses Kristallpulver ab; Smp. 187—189⁰; $[\alpha]_D^{19} = -139,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,927$ in Chloroform).

92,7 mg Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -1,29^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° getrocknet (kein Gew.-Verlust).

4,050 mg Subst. gaben 9,89 mg CO₂ und 2,35 mg H₂O (*S. W.*)

3,710 mg Subst. gaben 9,15 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O (*S. W.*)¹⁾

8,172 mg Subst. gaben 0,281 cm³ N₂ (21° ; 733 mm) (*S. W.*)

7,821 mg Subst. gaben 0,263 cm³ N₂ (24° ; 733 mm) (*S. W.*)¹⁾

3,173 mg Subst. verbr. 9,75 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

2,349 mg Subst. verbr. 7,25 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

$C_{22}H_{25}O_6N$ (399,43) mit 4 Methoxyl Ber. C 66,15 H 6,31 N 3,52 —OCH₃ 31,04%

$C_{23}H_{27}O_6N$ (413,46) mit 4 Methoxyl Ber. C 66,81 H 6,58 N 3,39 —OCH₃ 30,00%

Gef. ,, 66,48 ,, 6,49 ,, 3,85 ,, 31,81%

Gef. ,, 67,30¹⁾ ,, 6,58¹⁾ ,, 3,73¹⁾ ,, 31,91%

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform und Äthylacetat, sehr schwer in Äther, unlöslich in Petroläther. Mit FeCl₃ gibt die wässrige Lösung keine Färbung, wohl aber nach vorheriger Hydrolyse mit HCl. Sie ist polarographisch reduzierbar und die Lösung zeigt im Ultraviolett selektive Absorption mit einem Maximum bei 350 m μ wie Colchicin. In konz. H_2SO_4 löst sie sich mit gelber Farbe.

¹⁾ Diese Werte wurden mit einem aus Herbstzeitlosen-Zwiebeln gewonnenen Präparat erhalten.

Einwirkung von Diazomethan. 40 mg Substanz G vom Smp 192—194°, in 5 cm³ Methanol gelöst, wurden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 4 Stunden bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Äthylacetat-Äther gab nur Ausgangsmaterial.

Substanz I.

Substanz I kristallisierte aus Äthylacetat-Äther in farblosen Nadeln; Smp. 184—186°; $[\alpha]_D^{23} = +307,6^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ($c = 0,894$ in Chloroform).

89,4 mg Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{23} = +2,75^{\circ} \pm 0,04^{\circ}$

Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet (kein Gew.-Verlust).

3,520 mg Subst. gaben 8,56 mg CO₂ und 1,94 mg H₂O (*S. W.*)

6,708 mg Subst. gaben 0,217 cm³ N₂ (21°; 733 mm) (*S. W.*)

2,250 mg Subst. verbr. 6,72 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

2,661 mg Subst. verbr. 7,96 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (*S. W.*)

C₂₂H₂₅O₆N (399,43) Ber. C 66,15 H 6,31 N 3,52 - OCH₃ 31,04%

mit 4 Methoxyl Gef. „ 66,36 „ 6,17 „ 3,62 „ 30,92; 30,93%

Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform und Essigester, sehr wenig in Äther, praktisch unlöslich in Petroläther. Polarographisch ist sie nicht reduzierbar. Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben. In konz. H₂SO₄ löst sie sich mit orange Farbe. Die wässrige Lösung gibt mit FeCl₃ keine Färbung, ebenfalls nicht nach Kochen mit verd. HCl.

Substanz D aus Herbstzeitlosenblüten.

Aus Äthylacetat-Äther hellgelbe Nadeln, Smp. 235—237° (Zers. Sint. ab 210°); $[\alpha]_D^{18} = +294^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,00$ in Chloroform).

Die Substanz gibt mit 80-proz. H₂SO₄ eine karminrote Lösung, die nach 1 Stunde gelb wird.

Colchicein (I) aus Substanz G (IV).

500 mg Substanz G wurden in 10 cm³ 0,2-n. HCl 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesehen, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Essigester-Äther umkristallisiert. Erhalten wurden 370 mg hellgelbe Nadeln, Smp. 176—178°; $[\alpha]_D^{22} = -252,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,773$ in Chloroform).

77,3 mg Subst. zu 10,00 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = -1,95^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit Colchicein aus Colchicin gab keine Depression.

Colchicinsäure (IX) aus Substanz G (IV).

200 mg Substanz G wurden mit der Lösung von 0,2 g Natrium in 20 cm³ Methanol 75 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde in 25 cm³ Wasser gelöst und mit HCl angesäuert. Die ausfallenden Kristalle (130 mg) schmolzen bei 220—245°. Umkristallisieren aus Essigester-Äther gab 62 mg farblose Nadeln, Smp. 261—264°. Authentische Colchicinsäure sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Methylester. 30 mg der reinen Säure aus Substanz G wurden in 4 cm³ Methanol gelöst, mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 15 Minuten bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Essigester-Äther gab 21 mg farblose Prismen, Smp. 260—261°, völlig sublimierbar. Authentischer Colchicinsäuremethylester sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

N-Formyl-desacetyl-colchicein (I bzw. VI, aber R' = HCO).

Desacetyl-colchicein (I, bzw. VI, aber R' = H)¹⁾ wurden nach *Zeisel*¹⁾²⁾ bereitet. Das dort nicht genau beschriebene Material konnte aus Methanol in gelben, zu Rosetten vereinigten Prismen erhalten werden. Smp. 125–127°; $[\alpha]_D^{26} = -231,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 0,943 in Chloroform).

94,3 mg Subst. zu 10,0 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{26} = -2,18^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Formylierung wurde 1 g dieser Kristalle mit 10 cm³ reiner Ameisensäure 6 Stunden unter Rückfluss leicht gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt und abgenutscht. Ausbeute 95% Rohprodukt. Aus heissem Wasser langsam kristallisiert, hellgelbe, federartig verwachsene Prismen mit Doppel-Smp. 150–152°/172–215°. — Aus Methanol-Wasser durch Einengen im Vakuum rasch kristallisiert, hellgelbe, zu Rosetten verwachsene Prismen, Smp. 150–152°. Aus Äthylacetat-Äther kristallisiert der Stoff schlechter und zeigt auch nur einfachen Smp. 149–152°; $[\alpha]_D^{24} = -280,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1,151 in Chloroform).

115,1 mg Subst. zu 10,0 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{24} = -3,23^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde ein aus Äthylacetat-Äther kristallisiertes Präparat 2 Stunden im Hochvakuum bei 120° über P₂O₅ getrocknet.

3,950 mg Subst. gaben 9,36 mg CO₂ und 2,16 mg H₂O (OAB)

C₂₀H₂₁O₆N (371,38) Ber. C 64,68 H 5,70% Gef. C 64,66 H 6,12%

Teilsynthese von Substanz B (N-Formyl-desacetyl-colchicin) (III).

1,32 g N-Formyl-desacetyl-colchicein (I, bzw. VI, aber R' = HCO) (Rohprodukt) wurden in 15 cm³ Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stengelassen. Eindampfen gab 1,34 g amorphes Rohprodukt, das an 40 g alkalifreiem Al₂O₃ (reaktiviert bei 190°) chromatographiert wurde. Die mit reinem Chloroform sowie mit Chloroform-Methanol (bis 4% Methanol) eluierbaren Anteile gaben aus Essigester-Äther 0,45 g (= 33%) blassgelbliche, zu Rosetten vereinigte Prismen, aus Methanol-Äther blassgelbe Bipyramiden, Smp. 264–267° (Zers.); $[\alpha]_D^{24} = -175,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 0,794 in Chloroform).

97,4 mg Subst. zu 10,0 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{24} = -1,71^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,159 mg Subst. gaben 9,91 mg CO₂ und 2,40 mg H₂O (OAB)

C₂₁H₂₃O₆N (385,40) Ber. C 65,44 H 6,02% Gef. C 65,05 H 6,46%

Die Mischprobe mit Substanz B schmolz genau gleich.

N-Formyl-desacetyl-colchicinsäure (XI) und Methylester (XII).

a) Aus teilsynthetischem N-Formyl-desacetyl-colchicin. 100 mg N-Formyl-desacetyl-colchicin (teilsynthetisch) vom Smp. 264–267° wurden mit der Lösung von 0,1 g Na in 10 cm³ Methanol 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Aufarbeitung wie bei XI aus Subst. G beschrieben gab 66 mg rohe Säure vom Smp. 220–224°. Aus Äthylacetat 47 mg farblose Kristalle, Smp. 222–225°. Diese nicht ganz reine Säure wurde in 3 cm³ Methanol gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand (50 mg) an 2 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (1:2) eluierbaren Anteile (38 mg) gaben aus Äthylacetat-Pentan 33 mg farblose Nadeln, Smp. 173–175°; $[\alpha]_D^{26} = -156,4^{\circ} \pm 6^{\circ}$ (c = 1,10 in Chloroform).

33,0 mg Subst. zu 3,0 cm³; l = 0,5 dm; $\alpha_D^{26} = -0,86^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

4,696 mg Subst. gaben 11,21 mg CO₂ und 2,59 mg H₂O (OAB)

C₂₁H₂₃O₆N (385,40) Ber. C 65,44 H 6,02% Gef. C 65,20 H 6,17%

¹⁾ S. *Zeisel*, M. 9, 10 (1888).

²⁾ G. *Johanny & S. Zeisel*, M. 9, 875 (1888).

b) Aus Substanz B. 100 mg Substanz B, wie oben behandelt, gaben 61 mg rohe und 53 mg umkristallisierte Säure vom Smp. 222—225°, Mischprobe 221—225°. Daraus wie oben 40 mg Methylester als farblose Nadeln, Smp. 173—175°; $[\alpha]_D^{26} = -158,5^{\circ} \pm 6^{\circ}$ ($c = 0,650$ in Chloroform).

13,0 mg Subst. zu 2,0 cm³; $l = 0,5$ dm; $\alpha_D^{26} = -0,515^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Die Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Präparat schmolz genau gleich. In konz. H₂SO₄ löst sich dieser Ester mit blassgelber Farbe.

Iso-äthyl-colchicein (VIII).

0,55 g Colchicein vom Smp. 178—179° wurden in 10 cm³ abs. Chloroform gelöst, mit ätherischer Diazoäthanlösung (frei von Alkohol) versetzt und 10 Stunden bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde im Vakuum bei 70° eingedampft und der Rückstand (0,6 g) an 15 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 40 cm³ Lösungsmittel. Die ersten 5 Fraktionen (eluiert mit Äther-Chloroform (9:1) und 2:1)) gaben insgesamt 170 mg amorphes Material, das auch nach Impfen mit den Substanzen G und F nicht kristallisierte; die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = -143,7^{\circ} \pm 8^{\circ}$ ($c = 0,508$ in Chloroform).

Die Fraktionen 6—13 (eluiert mit Äther-Chloroform (2:1), (1:1) sowie mit reinem Chloroform gaben insgesamt 403 mg Material. Aus Äthylacetat-Äther 175 mg reines Iso-äthyl-colchicein.

Mit Chloroform-Methanol liessen sich hierauf nur noch Spuren amorphem Materials eluieren.

Bei einem zweiten Versuch wurde 1 g Colchicein in 10 cm³ Methanol mit ätherischer Diazoäthanlösung versetzt und 30 Minuten bei 20° stehengelassen. Nach Aufarbeitung wurde an 30 g alkalifreiem Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Chloroform-Äther (1:1) sowie die erste mit reinem Chloroform eluierte Fraktion lieferten zusammen 700 mg Rückstand, aus Äthylacetat-Äther 650 mg kristallisiertes VIII.

Vier weitere mit reinem Chloroform erhaltene Fraktionen hinterliessen zusammen nur noch 17 mg Rückstand. Aus Äthylacetat 7 mg Kristalle vom Smp. 317—320°, schwer löslich in Äthylacetat.

Mit Chloroform-Methanol (8% Methanol) liessen sich noch 164 mg Material eluieren, das nicht weiter untersucht wurde.

Das Hauptprodukt gab aus Äthylacetat-Äther blassgelbliche Prismen, Smp. 215—218°/223—225°; $[\alpha]_D^{19} = -293,7^{\circ} \pm 5^{\circ}$ ($c = 0,623$ in Chloroform).

62,3 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -1,83^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$

Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

4,488 mg Subst. gaben 10,90 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O (OAB)

1,650 mg Subst. gaben 4,04 mg CO₂ und 0,95 mg H₂O (OAB)

C₂₃H₂₇O₆N (413,46) Ber. C 66,81 H 6,58% Gef. C 66,31; 66,82 H 6,81; 6,44%

Die Mischprobe mit Isocolchicin schmolz bei 200—214°.

Das UV.-Absorptionsspektrum ist im theoretischen Teil wiedergegeben.

Die Mikroanalysen wurden in folgenden Laboratorien ausgeführt: Mikroanalytisches Labor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB), bei Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn Dr. *E. Wiesberger*, Graz (*S. W.*) und im Spolek pro chemickou a hutní výrobu (Leitung Doc. Dr. *M. Jureček*) (*J.*), Rybitví.

Zusammenfassung.

Aus den Samen der Herbstzeitlose, *Colchicum autumnale* L., wurden ausser dem bekannten Colchicin in kleiner Menge noch vier kristallisierte Stoffe isoliert, die als Substanzen B, C, G und I bezeichnet wurden.

Die Konstitution von Substanz B konnte durch Teilsynthese eindeutig als N-Formyl-desacetyl-colchicin aufgeklärt werden. Substanz C ist ein Desmethyl-colchicin, das im Benzolkern an Stelle einer Methoxylgruppe eine Hydroxylgruppe trägt. Durch Diazomethan wird sie in Colchicin übergeführt, durch Diazoäthan in einen kristallisierten Äthyläther. — Substanz G ist entweder ein Homologes des Colchicins oder mit ihm isomer. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure geht sie in Colchicein über, mit Na-methylat in Colchicinsäure. Die Konstitution von Substanz I ist unsicher, die Analysenwerte sprechen dafür, dass sie mit Colchicin isomer ist.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

Biologický ústav lékařské fakulty Palackého university,
Olomouc (Tschechoslowakei).

211. Porphyrinfarbstoffe und Porphyrin-Metallkomplexe in schweizerischen Bitumina.

Geochemische Untersuchungen V¹⁾

von Max Blumer.

(16. VIII. 50.)

Der Nachweis von Porphyrinverbindungen in bituminösen Gesteinen wurde erstmals durch A. Treibs²⁾ im Jahre 1934 geleistet. Im gleichen Jahr erschien eine Mitteilung von C. Dhéré & G. Hradil³⁾, die in den Extrakten von bituminösen Schiefen, darunter denjenigen aus Serpiano (Tessin), charakteristische Absorptions- und Fluoreszenzbanden festgestellt hatten. Sie vermuteten, dass es sich dabei ebenfalls um Porphyrinspektren handle. Erst im folgenden Jahr gelang es Treibs⁴⁾ zu zeigen, dass diese Spektren den Vanadium- und Eisenkomplexen von Desoxo-phyllerythrin und seinem Ätioporphyrin sowie freien Porphyrinfarbstoffen zuzuordnen sind, die in diesen Gesteinen oft in hoher Konzentration vorkommen. Treibs konnte in zahlreichen Erdölen, Asphalten, Erdwachsen, Kohlen, Phosphoriten und bituminösen Schiefen die Anwesenheit von Porphyrinfarbstoffen nachweisen. Dabei zeigte es sich, dass die Bitumina von Serpiano (dort als bituminöse Schiefer von Meride bezeichnet) weitaus den grössten Farbstoffgehalt aufweisen. Durch quantitative

¹⁾ IV. Mitteilung, Helv. **33**, 1568 (1950).

²⁾ A. Treibs, A. **509**, 103 (1934).

³⁾ C. Dhéré & G. Hradil, Schweiz. min.-petr. Mitt. **14**, 279 (1934).

⁴⁾ A. Treibs, A. **517**, 172 (1935).