

## Zusammenfassung.

1. Die Aktivität von gereinigtem Pepsin lässt sich durch Aminosäuren in negativem oder positivem Sinne beeinflussen.
2. Der Aktivierungseffekt tritt vorwiegend in kleinen Enzymkonzentrationen und bei kurzer Versuchsdauer in Erscheinung.
3. Kaliumcyanid und Pyrosphosphat können in analoger Weise als Effektoren des Pepsins wirken.

Ich danke Fr. Frieda Nebiker für ihre wertvolle und sorgfältige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

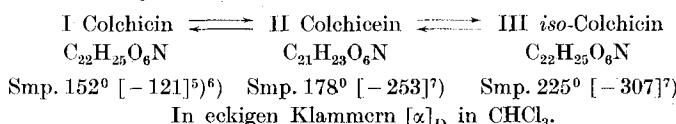
Basel, im Dezember 1945  
Physiologisch-chemisches Institut der Universität.

### 35. *iso*-Colchicin

von M. Sorkin.

(25. XII. 45.)

Colchicin (I) lässt sich durch relativ milde saure Hydrolyse leicht in Colchicein (II) und Methanol spalten<sup>1)</sup><sup>2)</sup>. Johanny und Zeisel<sup>3)</sup> gelang auch eine Rücksynthese. Beim Erhitzen von Colchicein mit Natriummethylat und Methyljodid in Methanol erhielten sie ca. 13% (I) neben unverändertem (II) und einem amorphen Methyl-colchicin C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>. Lettré und Fernholz<sup>4)</sup> methylierten Colchicein (II) mit Diazomethan, wobei ein amorphes Produkt entstand, aus dem sie kein kryst. Colchicin (I) gewinnen konnten. Meyer und Reichstein<sup>5)</sup> haben dieselbe Reaktion ausgeführt und gezeigt, dass Colchicein (II) bei der Methylierung mit Diazomethan ein Gemisch liefert, aus dem sich zwar nicht mit Chloroform, wohl aber mit Essigester<sup>6)</sup> etwa 2% kryst. Colchicin (I) abscheiden lässt. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes blieb amorph und zeigte in CHCl<sub>3</sub> eine erheblich stärkere Linksdrehung als Colchicin, besass aber dieselbe analytische Zusammensetzung wie dieses.



<sup>1)</sup> S. Zeisel, M. 7, 557 (1886).

<sup>2)</sup> E. Boyland, E. H. Maxson, Biochem. J. 32, 1204 (1938).

<sup>3)</sup> G. Johanny, S. Zeisel, M. 9, 865 (1888).

<sup>4)</sup> H. Lettré, H. Fernholz, Z. physiol. Ch. 278, 175 (1943).

<sup>5)</sup> K. Meyer, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 127 (1944).

<sup>6)</sup> H. W. B. Clewer, S. J. Green, F. Tutin, Soc. 107, 839 (1915).

<sup>7)</sup> Exp. Teil dieser Arbeit.

Durch chromatische Trennung ist es nunmehr gelungen, das bei der Einwirkung von Diazomethan auf (II) entstehende Gemisch zu trennen. Aus 650 mg Rohprodukt wurden 300 mg analysenreines Colchicin (I) sowie 200 mg eines neuen, gut krystallisierten Stoffes ebenfalls in analysenreiner Form erhalten. Da er sich mit (I) als isomer erwies, wird er als *iso*-Colchicin (III) bezeichnet. Er zeigt eine sehr starke Linksdrehung. Wenn das Rohprodukt ausschliesslich aus (I) und (III) bestanden hat, so ergibt die Bestimmung der Drehung, dass es etwa 45% (I) und 55% (III) enthielt, was von der präparativen Ausbeute nicht allzu stark abweicht. *iso*-Colchicin wird beim Erwärmen mit wässrigen Mineralsäuren wie (I) unter Bildung von Colchicein (II) gespalten, doch scheint die Reaktion hier etwas langsamer zu verlaufen. In wässrigen Säuren löst sich (III) genau wie (I) mit gelber Farbe.

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$ .)

#### Colchicin (I) und *iso*-Colchicin(III) aus Colchicein(II).

650 mg rohes Methylierungsprodukt mit der spez. Drehung  $[\alpha]_D^{21} = -223,5^\circ$  ( $c = 1,284$  in  $\text{CHCl}_3$ <sup>1)</sup> (aus reinstem Colchicein vom Smp. 178—179°) wurden in Chloroform-Äther (1 : 2) gelöst und durch eine mit demselben Lösungsmittelgemisch bereitete Säule von 22 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert. Die ersten 10 mit je ca. 60 cm<sup>3</sup> desselben Lösungsmittelgemisches erhaltenen Eluate (total 50 mg) gaben aus Essigester-Petroläther auch nach Animpfen mit Colchicin nur wenig Krystalle. 7 weitere gleich bereitete Eluate lieferten 200 mg fast reines Colchicin. Aus den folgenden mit Chloroform-Äther (1 : 1) abgelösten Fraktionen konnten noch 130 mg weniger reines (I) isoliert werden. Zweimaliges Umkrystallisieren der vereinigten Rohkrystalle aus Essigester-Petroläther gab 270 mg reines (I) vom Smp. 152—154°, Mischprobe ebenso.

Die weiteren mit reinem Chloroform, sowie Chloroform-Methanol (1 : 1) erhaltenen Eluate (280 mg) gaben aus Essigester-Äther, dann aus Dioxan-Äther 160 mg analysenreines (III) in Form farbloser, rechtwinklig oder sechseckig begrenzter Platten vom Smp. 225—226°. Aus den Mutterlaugen konnten durch nochmalige Chromatographie noch 30 mg (I) und 40 mg (III) in reiner Form abgetrennt werden.

*iso*-Colchicin (III) zeigte nach Trocknen im Hochvakuum bei 80° die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{12} = -306,7^\circ \pm 3^\circ$  ( $c = 1,063$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

10,780 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{12} = -3,26^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum getrocknet.

3,706 mg Subst. gaben 8,963 mg  $\text{CO}_2$  und 2,114 mg  $\text{H}_2\text{O}$

3,599 mg Subst. gaben 0,115 cm<sup>3</sup>  $\text{N}_2$  (16°, 716 mm)

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$  (399,43) Ber. C 66,15 H 6,31 N 3,51%

Gef. „ 66,00 „ 6,39 „ 3,56%

#### Colchicein (II) aus *iso*-Colchicin (III).

96 mg *iso*-Colchicin vom Smp. 225—226° wurden mit 3 cm<sup>3</sup> 0,2-n. HCl 4 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Krystalle gingen dabei mit intensiv gelber Farbe in Lösung, worauf sich wieder Nadeln abschieden. Es wurde mit Soda alkalisch gemacht,

<sup>1)</sup> K. Meyer, T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 127 (1944).

wobei sich die Krystalle lösten, und 4 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit verdünnter Sodalösung und wenig Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösungen hinterliessen beim Eindampfen nur wenig amorphen Rückstand.

Die alkalischen Anteile und Waschwasser wurden mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge wurden eingedampft und der im Hochvakuum getrocknete Rückstand (72 mg) aus Essigester-Äther, dann aus Dioxan-Äther umkrystallisiert. Es resultierten 63 mg blassgelbe Nadelchen vom Smp. 178—179°. Colchicein (II) aus (I) und Mischprobe ebenso. Die spez. Drehung nach Trocknen im Hochvakuum betrug:

$$[\alpha]_D^{14} = -252,7^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{ (c = 1,021 in } \text{CHCl}_3\text{)}$$

10,357 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{14} = -2,58^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Gleich gereinigtes Colchicein (II) aus (I) zeigte:  $[\alpha]_D^{14} = -252,5^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 1,192 in CHCl<sub>3</sub>).

12,084 mg Subst. zu 1,0141 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{14} = -3,01^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Ein anderer analoger Ansatz wurde nur 75 Minuten erhitzt, worauf noch etwa die Hälfte *iso*-Colchicin unverändert zurückerhalten wurde.

Die Mikroanalyse wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

---

### 36. Über Steroide und Sexualhormone.

(123. Mitteilung<sup>1)</sup>).

#### Synthetische Versuche in der Periplogenin-Strophanthidin-Reihe

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und O. Ernst.

(26. XII. 45.)

Eine Reihe von Aglykonen der Digitalis-Gruppe besitzen in Stellung 5 des Steroid-Kernes eine Hydroxyl-Gruppe. Die am besten untersuchten derselben sind Periplogenin (V) und Strophanthidin. Aber auch die noch weniger erforschten Genine des Ouabains, Antiarins und Calotropins sollen ein solches tertiäres Hydroxyl besitzen. Periplogenin und Strophanthidin, bei denen nach Untersuchungen von *Jacobs* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> in den Ringen A und B die gleichen sterischen Verhältnisse vorliegen, werden meist als Derivate des 3 $\alpha$ -Oxy-5-oxy-koprostans formuliert. Verschiedene Reaktionen des Strophanthidins, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll<sup>3)</sup>, können allerdings mit einem solchen sterischen Bau der Molekel nicht leicht erklärt werden.

<sup>1)</sup> 122. Mitt. Helv. **29**, 199 (1946).

<sup>2)</sup> *W. A. Jacobs, R. C. Elderfield, T. B. Grave und E. W. Wignall*, J. Biol. Chem. **91**, 617 (1931); *W. A. Jacobs und R. C. Elderfield*, J. Biol. Chem. **91**, 625 (1931).

<sup>3)</sup> Vgl. *W. Lang*, Diss. ETH. 1945.