

keine photographische Registrierung erlaubt, konnte mit ihr nur die zeitliche Wanderung einer bestimmten Konzentration verfolgt werden, während nach unserer Methode der ganze Konzentrationsverlauf zu jeder beliebigen Zeit aufgenommen werden kann.

Für Diffusionsmessungen eignen sich natürlich auch die andern für die Elektrophorese verwendeten optischen Anordnungen, nämlich die Schlieren- und die Skalenmethode<sup>1)</sup>. Während die erstere wegen ihrer geringeren Empfindlichkeit grössere Mengen von Untersuchungslösung erfordert, ist die letztere für Serienuntersuchungen zu umständlich.

*Harned & Nuttall<sup>2)</sup>* haben das konduktometrische Verfahren zu hoher Genauigkeit entwickelt, welches jedoch naturgemäss auf Elektrolyte beschränkt bleibt.

Wir glauben, mit der hier beschriebenen Methode einen günstigen Kompromiss zwischen apparativem Aufwand, Substanzbedarf, Versuchsdauer, Genauigkeit und Übersichtlichkeit verwirklicht zu haben.

### Zusammenfassung.

Es werden Diffusionsmessungen mit einem interferometrischen Mikro-Elektrophoreseapparat der Firma *Kern & Co.* beschrieben. Die Ergebnisse an zwei Testsubstanzen (Kaliumchlorid und Saccharose) stimmen auf 1,5% mit den Literaturwerten überein. Eine einfache Auswertemethode der erhaltenen Diagramme wird angegeben, sowie ein Vergleich mit andern Messmethoden gezogen.

Kilchberg-Zürich und Aarau,  
Laboratorium der *Kern & Co. AG.*

## 300. De l'obtention de podophyllotoxine cristallisée à partir de podophyllines du commerce<sup>3)</sup>

par R. Brun.

(31 X 51)

La podophylline employée depuis longtemps comme laxatif, a trouvé en dermatologie dès 1941, un nouveau champ d'action d'une certaine importance pratique. *Kaplan*<sup>4)</sup> a montré que cette drogue pouvait guérir les condylomata accuminata par application locale. Cette constatation est d'un intérêt général au point de vue biologique et pourrait acquérir éventuellement une certaine importance en ce qui concerne l'étude et même la thérapeutique des tumeurs malignes. Le fait que la podophylline a un pouvoir stathmocinétique (blocage des mitoses) parle en faveur de cette conception. La podophylline provoque les mêmes altérations nucléaires<sup>5)</sup> que celles que *Dustin*<sup>6)</sup> a obtenu avec la colchicine, le paradigme des substances stathmocinétiques.

<sup>1)</sup> G. Meyerhoff, Makromol. Ch. 6, 197 (1951).

<sup>2)</sup> H. S. Harned & R. L. Nuttall, Am. Soc. 69, 736 (1947); 71, 1460 (1949).

<sup>3)</sup> Ce travail a bénéficié d'un subside de la Fondation Fritz Hoffmann-La Roche.

<sup>4)</sup> I. W. Kaplan, New Orleans med. J. 94, 338 (1942).

<sup>5)</sup> Voir par exemple: L. S. King & M. Sullivan, Arch. Path. (am.) 43, 374 (1947); H. Isler, J. suisse de Méd., 80e année, 17, 439 (1950).

<sup>6)</sup> A. P. Dustin, Volume jubilaire en l'honneur du Prof. J. Demoor, Liège (1937).

La podophylline est une «résine» contenant de la podophyllotoxine, produit responsable des effets cytologiques (d'après les expériences de *Sullivan & Blanchard*<sup>1)</sup> sur les condylomata accuminata). Il serait donc très important d'obtenir avec un bon rendement une podophyllotoxine pure, c'est-à-dire un produit d'activité biologique constante.

On obtient la podophylline par extraction alcoolique du rhizome de deux plantes: le *Podophyllum peltatum* (Amérique du Nord) et le *Podophyllum Emodi* (Indes). Cette résine est un mélange de nombreuses substances, dont plusieurs ont été déterminées au point de vue chimique (podophyllotoxine, picropodophylline, podophylloquercétine,  $\alpha$ - et  $\beta$ -peltatine, etc.)<sup>2)</sup><sup>3)</sup>.

*Späth, Wessely & Kornfeld*<sup>3)</sup> ont décrit une méthode permettant d'obtenir rapidement la podophyllotoxine cristallisée pure, à partir du «*Podophyllum indicum*» *Merck* (une émodi-podophylline). Or la Pharmacopée Helvétique exige la résine extraite du *Podophyllum peltatum* à l'exclusion de l'émodi-podophylline.

Nous n'avons pas réussi<sup>4)</sup> à retirer d'une podophylline Ph. H. V (lot n° 1) par la méthode de *Späth* et coll. une podophyllotoxine cristallisée. Par des précipitations fractionnées de solutions chloroformiques et benzéniques, au moyen d'éther de pétrole, nous étions arrivé à un produit presque blanc, mais amorphe. Ce produit nous avait cependant permis d'obtenir la picropodophylline, un isomère de la podophyllotoxine.

Pensant que nos insuccès pouvaient être dus au fait que notre podophylline était d'une origine différente de celle de *Späth* et coll., nous avons étudié un échantillon (env. 1 g) de podophylline Emodi B. P. (lot n° 2). Par la méthode de *Späth* et coll., nous en avons retiré environ 5% d'un produit cristallisé F. 113—116°, mais nous n'avons pas pu obtenir de picropodophylline à partir de cette substance, qui d'ailleurs a été inactive au point de vue stathmocinétique. Ces faits, ainsi que le F. du mélange (105—108°) de ce corps avec de la podophyllotoxine F. 117°, nous font penser que la substance F. 113—116° n'est pas de la podophyllotoxine. Le manque de matériel ne nous a pas permis de poursuivre l'étude de ce produit.

Après ces essais infructueux, nous avons étudié une troisième podophylline: «*Podophyllum peltatum*, Ph. H. IV» (lot n° 3). Cette podophylline répondait aux exigences de la Ph. H. V.

Cette «résine» nous a fourni (toujours par la méthode de *Späth* et coll.) la podophyllotoxine cristallisée. Nous avons caractérisé ce produit en le transformant en picropodophylline et en acetyl-podophyllotoxine.

<sup>1)</sup> *M. Sullivan & K. Blanchard*, Bl. Johns Hopkins Hospital **31**, 65 (1947).

<sup>2)</sup> *Dunstan & Henry*, Soc. **73**, 209 (1898); *W. Borsche & J. Niemann*, A. **494**, 126 (1932); *J. L. Hartwell & W. E. Detty*, Am. Soc. **70**, 2833 (1948).

<sup>3)</sup> *E. Späth, F. Wessely & L. Kornfeld*, B. **65**, 1536 (1932).

<sup>4)</sup> *R. Brun, E. Bujard, E. Cherbuliez, W. Jadassohn, R. Paillard & P. Gaudin*, Rev. Suisse Bact. Path. (sous presse).

La possibilité d'obtenir la podophyllotoxine cristallisée par la méthode de *Späth, Wesseli & Kornfeld*, semble donc dépendre de l'origine de la podophylline.

### Partie expérimentale.

10 g de *Podophyllum peltatum* (Ph. H. IV, lot n° 3) sont extraits au chloroforme 24 h. dans l'appareil de *Soxhlet*, puis le solvant est chassé sous vide. Le résidu (7,1 g) est jaune-ocre (le produit obtenu de la même façon avec le *Podophyllum peltatum* Ph. H. V (lot n° 1) est nettement brun).

5 g de ce résidu sont dissous à température ordinaire dans 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol (90%) puis additionnés de 3 cm<sup>3</sup> de benzène. La solution limpide, placée au bain marie à 60° puis refroidie lentement, laisse déposer des cristaux, au bout de quelques heures. La solution-mère conservée 12—24 h. à 3° donne une nouvelle cristallisation. Les 0,85 g de cristaux jaune pâle obtenus sont recristallisés d'abord 2 fois par dissolution de 0,4 g dans 2 cm<sup>3</sup> éthanol + 0,5 cm<sup>3</sup> benzène et addition de 2 cm<sup>3</sup> d'eau; on chauffe pour faire disparaître le trouble formé et laisse cristalliser. Les recristallisations suivantes sont faites uniquement au moyen d'éthanol et d'eau. On obtient tout d'abord le produit F. 117° (avec du benzène de cristallisation), puis celui F. 158° (exempt de benzène).

La pieropodophylline F. 214° est obtenue selon *Späth et coll.*

L'acétyl-podophyllotoxine a été préparée par la méthode à l'anhydride acétique en présence de pyridine, à température ordinaire; F. 204° (*Späth et coll.* 198—204°).

### RÉSUMÉ

De trois podophyllines du commerce: l'une (*Podophyllum peltatum* Ph. H. V, lot n° 1) n'a pas fourni de produit cristallisé; une autre (*Podophyllum Emodi* B. P., lot n° 2) a donné un produit cristallisé qui n'était pas de la podophyllotoxine (pas d'action stathmocinétique); la troisième seule (*Podophyllum peltatum* Ph. H. IV, lot n° 3) a fourni de la podophyllotoxine cristallisée.

Clinique Dermatologique (Dir.: Prof. *W. Jadassohn*),

Laboratoire de chimie pharmaceutique (Dir.: Prof. *E. Cherbuliez*) et Institut d'histologie et d'embryologie (Dir.: Prof. *E. Bujard*) de l'Université de Genève.

### Errata.

*Helv. 34*, 1699 (1951), Abhandlung Nr. 203 von *H. Deuel* und *G. Huber*, Tabelle 1, 3. Zahlenkolonne, letzte 4 Zahlen, lies: 48,4; 115,8; 119,0; 263,1, anstatt: 52,9; 75,1; 108,1; 243,1.

*Helv. 34*, 1802 (1951), Abhandlung Nr. 213 von *F. W. Kahnt* und *A. Wettstein*, Titel C., lies: Reindarstellung von Substanz M, anstatt: Reindarstellung von Substanz F. — *Ibid.*, letzte Zeile des drittletzten Absatzes, lies: Substanz M, anstatt Substanz F.

*Helv. 34*, 1938 (1951), Abhandlung Nr. 229 von *W. G. Stoll* und *Ch. J. Morel*: Strukturformel VII ist ein  $\alpha$ -Pyridinderivat, anstatt:  $\beta$ -Pyridinderivat.