

une «barrière» électropositive. Si le compartiment central continue de se troubler, on le centrifugera par la même occasion.

Une dialyse de 6–7 h. suffit à faire passer la quasi-totalité de l'activité de départ (19000 U.I.) du centre à la cathode. Les fractions recueillies à la cathode sont alors réunies, neutralisées, et concentrées à un volume convenable au vide à une température de 30°. La solution concentrée est filtrée sur «filter-cel»; elle se conserve parfaitement à froid. Volume = 8 cm³; activité/cm³ = 2250 U.I.; azote protéique/cm³ = 1,9 mg.

Ces recherches ont pu être effectuées grâce au *Fonds pour l'encouragement des recherches scientifiques*. Notre reconnaissance va également à M. le Prof. *K. H. Meyer* † pour les conseils et l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

SUMMARY.

Electrodialysis of a crude extract of beef postpituitary gland have shown that the oxytocic principle could be obtained in a 100% yield in the cathode compartment.

As this treatment can by no means involve the rupture of a peptide or —S—S— bond, it is concluded that this hormone is, in the native state, a polypeptide linked by electrostatic forces to a high molecular protein.

A partial purification of oxytocin using electrodialysis has been described. The active solution (1200 I.U. per mg nitrogen) obtained with a 75% yield showed to contain a mixture of basic polypeptides of low molecular weight.

Laboratoires de chimie organique et
inorganique de l'Université de Genève.

269. Über Colchiceinamide¹⁾

von **A. Uffer**.

(5. IX. 52.)

Seit den Untersuchungen von *Fernholz & Lettré*²⁾ besitzen die Colchiceinamide einiges Interesse als Mitose-Inhibitoren. *Zeisel*³⁾ erhielt das unsubstituierte Amid durch Umsetzen des Colchicins mit

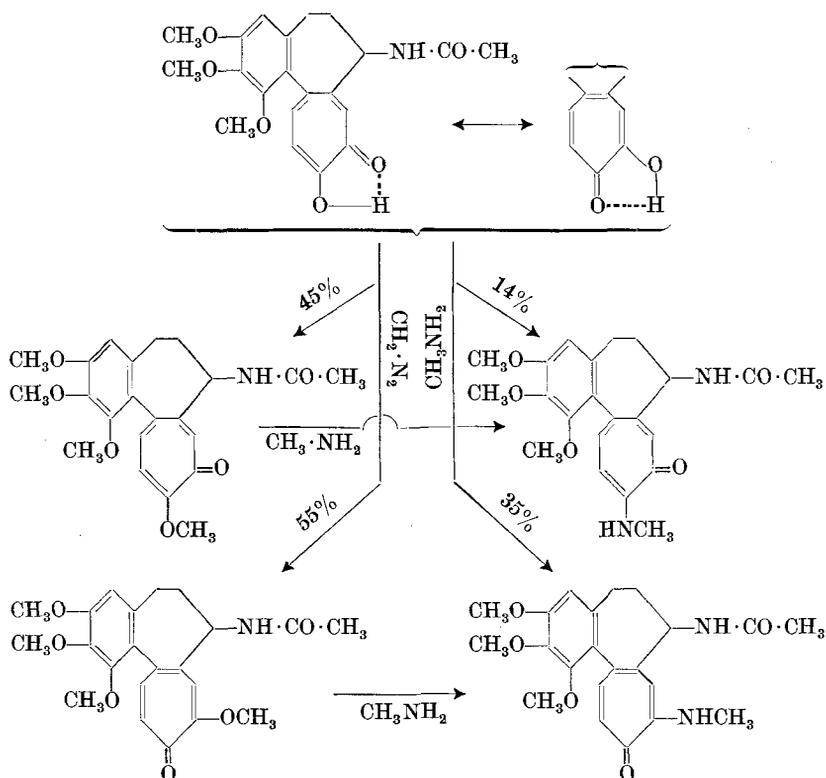
¹⁾ In einer kürzlich erschienenen Arbeit von *J. L. Hartwell, M. V. Naikarni & J. Leitner*, *Am. Soc.* **74**, 3180 (1952), wird vorgeschlagen, für die bisher üblichen Bezeichnungen Colchicamid oder Colchicinamid, wie sie für die Umsetzungsprodukte des Colchicins mit Aminen verwendet wurden, den Namen Colchiceinamide einzuführen, um damit der zugrunde liegenden Säure Colchicein Ausdruck zu geben. Wir schliessen uns dieser Auffassung an.

²⁾ *H. Lettré*, *Die Chemie* **55**, 265 (1942); *H. Lettré & H. Fernholz*, *Z. physiol. Ch.* **278**, 175 (1943); *H. Lettré*, *Angew. Ch.* **63**, 421 (1952); Deutsche Patentanmeldung: M 4475/12p, 15: 24. 3. 1942. *E. Merck*; *Brit. Pat.* 577606 (1944); *May & Baker*, Dagenham.

³⁾ *S. Zeisel*, *M.* **9**, 1 (1888).

Ammoniak in Alkohol bei Siedetemperatur. Diese Methode diente seither ohne grosse Modifikationen auch zur Herstellung der verschiedenen mono- und disubstituierten Amide¹⁾.

Uns interessierte die Frage, ob sich auch die freien Tropolone mit Aminen zu den entsprechenden Amidinen umsetzen lassen, analog den Carbonsäuren. Wir versuchten zu diesem Zwecke Colchicein mit Monomethylamin zur Reaktion zu bringen. Dabei war zu erwarten, dass gemäss den beiden Grenzformen des Resonanzhybrides Colchicein, zwei isomere Colchiceinmonomethylamide entstehen. Analoge Beobachtungen bei Umsetzungen mit Colchicein wurden bereits früher gemacht bei der Veresterung mit Diazoalkanen²⁾³⁾ oder mit Dimethylsulfat⁴⁾, wobei jeweils die beiden isomeren Ester gefasst werden konnten.



¹⁾ H. Lettré, Deutsche Pat.-Anmeldung M 4475/12p, 15: 24. 3. 1942; Brit. Pat. 577606 (1944); H. Rapoport & A. R. Williams, Am. Soc. **73**, 1896 (1951); R. M. Horowitz & G. E. Ulliot, Am. Soc. **74**, 591 (1952).

²⁾ M. Sorkin, Helv. **29**, 247 (1946); R. M. Horowitz & G. E. Ulliot, Am. Soc. **74**, 591 (1952).

³⁾ F. Santavy & T. Reichstein, Helv. **33**, 1606 (1950).

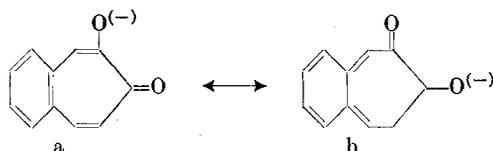
⁴⁾ H. Lettré & H. Fernholz, Z. physiol. Ch. **278**, 175 (1943).

Wir setzten Colchicein mit einer 25-proz. alkoholischen Monomethylaminlösung bei 150° im geschlossenen Rohr um und isolierten, wie im experimentellen Teil beschrieben, die beiden isomeren Amide, die sich sehr leicht auf Grund ihrer unterschiedlichen Wasserlöslichkeit trennen liessen. Die derart erhaltenen Amide waren mit den nach der klassischen Methode aus den entsprechenden Colchicinen hergestellten Körpern identisch.

In der nachfolgenden Tab. sind die Drehungen der uns bekannten isomeren Colchiceinderivate einander gegenübergestellt.

	$[\alpha]_D$		$[\alpha]_D$
Colchicein	- 121°	iso-Colchicein	- 307° ¹⁾
Äthyl-Colchicein		iso-Äthylcolchicein	- 294° ²⁾
Colchiceinamid	- 134°	iso-Colchiceinamid	- 273° ³⁾
Colchiceinmonomethylamid	- 79°	iso-Colchiceinmonomethylamid	- 357°
		Colchicein	- 225°

Interessant ist die Feststellung, dass wir ungefähr die doppelte Menge an iso-Verbindung erhielten wie normales Amid. Auch *Sorkin*¹⁾ erhielt mehr iso-Verbindung bei der Behandlung von Colchicein mit Diazomethan, und *Santavy*²⁾ isolierte bei der Umsetzung von Colchicein mit Diazoäthan nur das iso-Äthylcolchicein. Dies wirft die Frage auf, ob im Colchicein nicht die Grenzform mit der Endodoppelbindung bevorzugt ist. Dies ist nach *Tarbell & Bill*⁴⁾ beim 4,5-Benzotropolon der Fall, worin die energiereichere orthochinonoide Form b in geringerer Menge vorliegt.



Beim Colchicein fällt der aromatische Benzolkern als stabilisierendes Element weg. *Horowitz & Ulliyot*³⁾ stellten jedoch fest, dass das IR.-Spektrum des Colchiceins im 7 μ -Bereich demjenigen der iso-Reihe entspricht. Diese Tatsache — zusammen mit der sehr hohen spez. Drehung des Colchiceins — spricht für eine Verschiebung der Gleichgewichtslage zugunsten der iso-Form. Die Erklärung, dass die iso-Form durch Bildung einer Wasserstoffbrücke zur CO-Gruppe des Acetylaminorestes unter Bildung eines neungliedrigen Ringes stabilisiert werde, halten wir für wenig wahrscheinlich, da

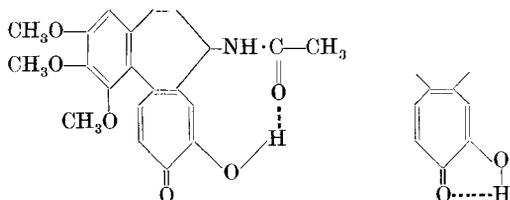
¹⁾ *M. Sorkin*, *Helv.* **29**, 246 (1946).

²⁾ *F. Santavy & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 1610 (1950).

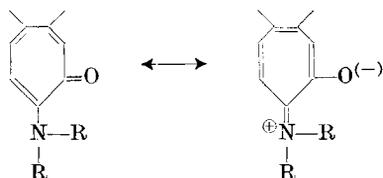
³⁾ *R. M. Horowitz & G. E. Ulliyot*, *Am. Soc.* **74**, 588 (1952).

⁴⁾ *D. S. Tarbell & J. C. Bill*, *Am. Soc.* **74**, 1234 (1952).

die Möglichkeit der Brückenbildung zum benachbarten Sauerstoffatom unter Ausbildung eines Fünfringes besteht.



Bei der Aufarbeitung unserer Umsetzungsprodukte stellten wir fest, dass sämtliche Colchiceinamide, auch die früher auf andere Weise hergestellten, mit Ferrichlorid eine braunrote Färbung gaben. Die Erklärung ist in der Entstehung eines Zwitterionens zu suchen.



Experimenteller Teil.

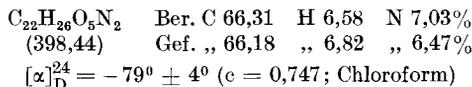
2 g Colchicein, in 13 cm³ einer 25-proz. alkoholischen Monomethylaminlösung aufgenommen, wurden im Bombenrohr 5 Std. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten engte man im Vakuum ein. Den braungelben amorphem Rückstand (2,38 g) löste man in Chloroform, versetzte mit Äther bis zur bleibenden Trübung, beseitigte diese mit einem Tropfen Chloroform und schüttelte wie folgt aus:

1. Mit 2-n. NaOH. Diese Auszüge wurden sofort angesäuert, mit Chloroform ausgezogen und wie üblich aufgearbeitet: Auszug 1 = 1,05 g.

2. Mit Wasser. Nach Ansäuern und Ausziehen mit Chloroform erhielt man den Auszug 2 = 0,87 g.

Die neutrale Chloroform-Ätherlösung trocknete man mit Natriumsulfat und engte sie ein; Auszug 3 = 0,51 g.

Der Auszug 3 wurde an Al₂O₃ chromatographiert. Aus den Benzol-Chloroformfraktionen (1:1) erhielt man 300 mg des Colchiceinmonomethylamides vom Smp. 170—175°, das aus Alkohol-Pentan in prachtvollen, gelben Prismen kristallisierte. Zur Analyse trocknete man das Produkt bei 100° 1 Std. im H.V.



Das Produkt erwies sich mit authentischem Colchiceinmonomethylamid identisch. In den nachfolgenden Fraktionen eluierte man zusammen mit amorphem Material 40 mg eines in kleinen, harten Drusen kristallisierenden Produktes vom Smp. 272—275° (u. Z.) Es handelt sich um das unten beschriebene isomere Amid.

Der Auszug 1 lieferte nach dem Chromatographieren 300 mg Isoamid vom Smp. 270—275°, identisch mit dem aus Auszug 3 gewonnenen Produkt vom Smp. 272—275°.

Der Auszug 2 wurde direkt aus Alkohol-Pentan kristallisiert und ergab nach einmaliger Reinigung 400 mg reines Isoamid vom Smp. 272–275° (u. Z.) Zur Analyse trocknete man das Präparat 12 Std. bei 80° im HV.

$C_{22}H_{26}O_5N_2$	Ber. C 66,31	H 6,58	N 7,03%
(398,44)	Gef. „ 66,28	„ 6,78	„ 7,30%
$[\alpha]_D^{27} = -357^0 \pm 4^0$ (Chloroform)			

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. *Gysel*) durchgeführt.

Zusammenfassung.

Am Beispiel des Monomethylamids des Colchiceins wird gezeigt, dass sich die freien Tropolone, ähnlich wie Carbonsäuren, mit Aminen zu den entsprechenden Amiden umsetzen lassen. Dabei entstehen naturgemäss die beiden isomeren Formen nebeneinander.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

270. Darstellung der 8-Naphtylamin-1,3,5-trisulfosäure (K-Säure) und Identifizierung der Nebenprodukte

von F. Allisson, G. Brunner¹⁾ und H. E. Fierz-David.

(12. IX. 52.)

Nach den bekannten Verfahren erhält man die K-Säure nur in bedeutend schlechterer Ausbeute als die *Koch*-Säure. Diese Erscheinung ist um so erstaunlicher, als sich beim Eingiessen der Nitrosulfosäure ins Wasser im Falle der *Koch*-Säure viel mehr nitrose Gase als bei der K-Säure bilden. Die schlechte Ausbeute versuchte die *I. G. Farbenindustrie AG.*²⁾ zu umgehen, indem sie ein Verfahren ausarbeitete, welches erlaubt, beide Säuren nebeneinander herzustellen und sie dann zu trennen. Dadurch ging wohl etwas weniger Naphtalin verloren, die Ausbeute an K-Säure wurde jedoch nicht erhöht.

Wir waren der Ansicht, dass der Grund für die schlechte Ausbeute hauptsächlich im Auftreten mannigfaltiger Nebenreaktionen bei der Nitrierung der 1,3,5-Naphtalintrisulfosäure liegen musste. Es wurde deshalb eine quantitative Untersuchung des Reaktionsverlaufes unter spezieller Berücksichtigung der Stickstoffbilanz angestrebt.

¹⁾ G. Brunner, Diss. ETH., Zürich 1952.

²⁾ FIAT, Final Report 1016, 42.