

Analysenresultate¹⁾.

Verbindung	Summenformel	Ber. %			Gef. %		
		C	H	N	C	H	N
II	C ₇ H ₇ Cl ₂ P	43,55	3,65		42,92	3,38	
IX	C ₄ H ₉ Cl ₂ P	30,21	5,70		29,68	5,60	
X	C ₇ H ₇ Cl ₂ P	43,55	3,65		43,54	3,74	
XIa ²⁾	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ NP			5,95			6,04
XII	C ₇ H ₉ O ₂ P	53,84	5,81		54,09	6,41	
XIIIa ²⁾	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ NP	62,63	6,47	5,62	62,26	6,58	5,84
XIV	C ₈ H ₁₁ O ₂ P	56,46	6,52		55,82	7,06	
XV	C ₆ H ₆ O ₂ BrP	32,60	2,74		32,61	2,92	
XVI	C ₁₀ H ₉ O ₂ P	62,49	4,72		62,52	4,99	
XVII	C ₁₀ H ₉ O ₂ P	62,49	4,72		62,75	4,91	
XVIIIa ²⁾	C ₁₂ H ₂₀ O ₂ NP	59,73	8,35	5,81	59,16	8,69	5,67

SUMMARY.

The preparation of some dichlorophosphines by the method given earlier is described.

It is shown that the reaction of naphthalene with PCl₃ and AlCl₃ leads to β-naphthyldichlorophosphine.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

164. Zur Konstitution von Demecolcin (Substanz F) aus *Colchicum autumnale* L.

Substanzen der Herbstzeitlose und ihre Derivate 35. Mitteilung³⁾

von F. Šantavý, R. Winkler und T. Reichstein.

(18. VII. 53.)

Aus den Zwiebeln der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale* L.) ist zuerst von Šantavý⁴⁾⁵⁾ ein neuer Stoff isoliert und als Substanz F bezeichnet worden. Derselbe Stoff konnte später auch aus den Blüten⁶⁾, Blättern⁷⁾ und Samen⁸⁾⁹⁾ von *Colchicum autumnale*

¹⁾ Die Analysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel). ²⁾ Anilinsalz.

³⁾ 34. Mitteilung. Chem. Listy **47**, Nr. 8 (1953) im Druck.

⁴⁾ F. Šantavý, Chem. Listy **42**, 177 (1948); Chem. Abstr. **44**, 9518 (1950).

⁵⁾ F. Šantavý, Pharm. acta Helv. **25**, 248 (1950); C. **1952**, 3844.

⁶⁾ F. Šantavý, Coll. Trav. Chim. Tchecoslov. **15**, 552 (1950); Chem. Abstr. **46**, 126 (1952).

⁷⁾ F. Šantavý, J. Lípova & E. Coufalík, Československá farmacie **1**, 239 (1952); Chem. Abstr. **46**, 10545i (1952).

⁸⁾ F. Šantavý & T. Reichstein, Helv. **33**, 1606 (1950).

⁹⁾ F. Šantavý & M. Talaš, Chem. Listy **47**, 232 (1953).

sowie aus den Zwiebeln anderer *Colchicum*-Arten oder verwandter Liliaceen¹⁾ erhalten werden. Der Gehalt der Herbstzeitlosezwiebeln verändert sich während ihrer Entwicklung²⁾. Aus den Samen³⁾⁴⁾ und Zwiebeln³⁾⁵⁾ der Herbstzeitlose, teilweise auch aus verwandten Pflanzen¹⁾ isolierte Šantavý ausserdem Substanz G. Šantavý & Talaš⁶⁾ fanden aber später, dass „Substanz G“ eine konstant schmelzende Kristallverbindung von Colchicin mit Substanz F darstellt.

Ein Kristallisat, das der „Substanz G“ entsprechen dürfte⁵⁾, ist von Beer und Mitarb.⁷⁾ aus den Zwiebeln von *Colchicum speciosum* Stev. isoliert und von Beer⁸⁾ weiter untersucht worden. Kürzlich haben Kisselew und Mitarb.⁹⁾ berichtet, dass Colchicerin eine Kristallverbindung aus äquimolaren Mengen von Colchicin und einer Base darstellt, die sie Colchamin nennen. Šantavý¹⁰⁾ hat die Vermutung ausgesprochen, dass „Substanz G“ mit Colchicerin identisch ist. Kisselew und Mitarb.⁹⁾ halten dies für unwahrscheinlich; ihre Gründe, die sie gegen die Identität anführen, scheinen uns aber nicht stichhaltig. Ausserdem glauben wir, dass das Colchamin von Kisselew und Mitarb. mit unserer Substanz F identisch ist. Die Ähnlichkeit im Smp., in den Analysenwerten und sonstigen Eigenschaften spricht stark dafür¹¹⁾; eine sichere Aussage ist ohne direkten Vergleich allerdings nicht möglich, so dass wir den Namen Colchamin für unser Präparat nicht verwenden wollen. Andererseits ist eine kurze und eindeutige Bezeichnung für Substanz F aus Herbstzeitlosen erwünscht, weil bei diesem Stoff das Verhältnis zwischen antimittotischer und allgemein toxischer Dosis¹²⁾ bei der Ratte relativ günstig ist, so dass er möglicherweise für eine klinische Verwendung Interesse besitzt.

¹⁾ F. Šantavý, M. Černoch, J. Malinský, B. Lange & R. Zajíčková, Biol. Listy **31**, 75 (1950), Suppl. II; Ann. pharm. franç. **9**, 50 (1951).

²⁾ F. Šantavý & T. Reichstein, Pharm. acta Helv. **27**, 71 (1952).

³⁾ F. Šantavý, Chem. Listy **42**, 177 (1948); Chem. Abstr. **44**, 9518 (1950).

⁴⁾ F. Šantavý & T. Reichstein, Helv. **33**, 1606 (1950).

⁵⁾ F. Šantavý, Pharm. acta Helv. **25**, 248 (1950); C. **1952**, 3844.

⁶⁾ F. Šantavý & M. Talaš, Chem. Listy **47**, 232 (1953).

⁷⁾ A. A. Beer, S. A. Karapetyan, A. I. Kolesnikov & D. P. Snegirev, Ber. Akad. Wiss. UdSSR. N.S. (Dokl. Akad. Nauk SSSR.) **67**, 883 (1949); Chem. Abstr. **44**, 800b (1950).

⁸⁾ A. A. Beer, Ber. Akad. Wiss. UdSSR. N.S. (Dokl. Akad. Nauk SSSR.) **69**, 369 (1949); Chem. Abstr. **44**, 2178g (1950).

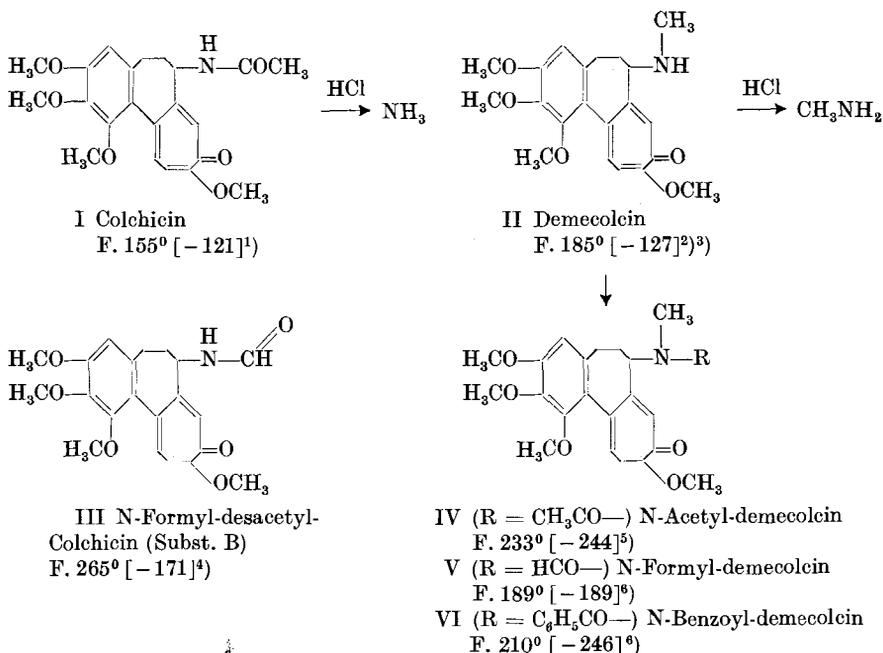
⁹⁾ W. W. Kisselew, G. P. Menschikow & A. A. Beer, Ber. Akad. Wiss. UdSSR. N.S. (Dokl. Akad. Nauk SSSR.) **87**, 227 (1952); C. **1953**, 2768.

¹⁰⁾ F. Šantavý, Pharm. acta Helv. **25**, 248 (1950).

¹¹⁾ In dem Artikel von Kisselew u. Mitarb.⁹⁾ ist der Drehungssinn des Colchamins nicht angegeben; falls er negativ ist, würde der Wert gut mit Substanz F übereinstimmen. Auch die Benzoylderivate von Colchamin und Demecolein zeigen gleiche Schmelzpunkte.

¹²⁾ Demecolein wirkt auf die Mitose erheblich schwächer hemmend als Colchicin, die allgemeine Toxizität ist aber ebenfalls viel geringer. Vergl. F. Šantavý, B. Lang & J. Malinský, Arch. Int. Pharmacodyn. **82**, 321 (1950); J. Malinský & F. Šantavý, La'k. Listy **7**, 276 (1952).

Als neue Bezeichnung für Substanz F schlagen wir daher den Trivialnamen Demecolcin vor, und Demecolcein für den im Tropolonring entmethylierten Stoff. Hier wird über Versuche zur Konstitutionsermittlung von Demecolcin berichtet.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an. In diesen Formeln ist die relative Lage der zwei O-Atome des Tropolonringes unsicher.

Demecolcin unterscheidet sich von Colchicin (I) und der Mehrzahl der anderen bisher aus *Colchicum autumnale* isolierten Stoffe durch seine basische Natur⁷)⁵). Die Analysen stimmten auf die Formel C₂₁H₂₅O₅N mit vier Methoxylgruppen, das UV.-Absorptionsspektrum ist demjenigen des Colchicins (I) äusserst ähnlich. Acetylierung des Demecolcins gab ein neutrales krist. Monoacetylderivat⁵), das wieder eine ähnlich hohe antimitotische Wirksamkeit und allgemeine Toxizität besass wie Colchicin. Diese Tatsachen und das

1) H. W. B. Clewer, S. J. Green & F. Tutin, Soc. **107**, 839 (1915).

2) F. Šantavý, Chem. Listy **42**, 177 (1948); Chem. Abstr. **44**, 9518 (1950).

3) F. Šantavý, Pharm. acta Helv. **25**, 248 (1950); C. **1952**, 3844.

4) F. Šantavý & T. Reichstein, Helv. **33**, 1606 (1950).

5) F. Šantavý, Chem. Listy **46**, 368 (1952); Chem. Abstr. **47**, 4326 (1953).

6) Vgl. Exp. Teil.

7) F. Šantavý, Pharm. acta Helv. **25**, 248 (1950). Auch das Colchamin von Kisselew u. Mitarb., l. c., ist eine Base.

gemeinsame Vorkommen in derselben Pflanze liessen vermuten, dass beide Stoffe ähnlich gebaut sind. Wegen seiner basischen Natur kann Demecolcin am Stickstoff nicht acetyliert sein. Desacetylcolchicin muss Formel $C_{20}H_{23}O_5N$ besitzen, während die Analysen von Demecolcin auf eine um CH_2 reichere Formel $C_{21}H_{25}O_5N$ stimmten. Es bestand daher die Möglichkeit, dass Demecolcin eine Methylgruppe am Stickstoff trägt und Formel II besitzt¹⁾. Eine solche Formel haben auch *Kisselew* und Mitarb. (loc. cit.) für ihr Colchamin vorgeschlagen. Die Anwesenheit einer Methylaminogruppe im Demecolcin liess sich in der Tat beweisen, worüber hier berichtet wird.

Colchicin liefert nach *Zeisel*²⁾ beim Erhitzen mit HCl ($d = 1,15$) auf 150° reichlich NH_3 . Methylamin ist, wie wir feststellen konnten, unter diesen Bedingungen beständig und wird aus Colchicin auch nicht gebildet. Bei analoger Behandlung von Demecolcin erhielten wir dagegen reines Methylamin, das als N-Methyl-benzamid identifiziert wurde (Ausbeute 36,5%)³⁾. Colchicin lieferte bei genau gleicher Behandlung 30% Benzamid. Damit ist die Formel II für Demecolcin sehr wahrscheinlich gemacht worden⁴⁾.

Für Vergleichszwecke haben wir noch Formyl-demecolcin (V) und Benzoyl-demecolcin (VI) bereitet, die beide gut kristallisierten. Ersteres steht zu „Substanz B“ (III) aus Herbstzeitlosen in analoger Beziehung wie das bekannte Acetyl-demecolcin (IV) zu Colchicin (I).

Wir danken Herrn Dr. O. *Schindler* auch hier bestens für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$.

Ammoniak aus Colchicin. 100 mg Colchicin wurden in 3 cm³ konz. HCl im Bombenrohr 12 Std. auf 170° erhitzt. Nach Erkalten wurde der dunkle Rohrinhalt im Vakuum etwas eingengt, mit 5 cm³ Wasser verdünnt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die mit etwas Wasser gewaschenen Ätherauszüge wurden verworfen. Die saure wässrige Phase und das Waschwasser wurden vereinigt, durch Filtration von wenig unlöslichem Material befreit. Die klare saure, orange gefärbte Lösung wurde in einen Destillierkolben gegeben und nach Verschluss durch Zutropfen von 30-proz. wässriger KOH-Lösung bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Dann wurden langsam ca. 15 cm³ abdestilliert. Dieses farblose Destillat wurde mit HCl bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (10 mg farblose Kristalle) wurde in 0,5 cm³ Wasser gelöst, im Scheidetrichter mit etwas Eis, 0,15 cm³ reinem Benzoylchlorid und 3 cm³ 2-n. NaOH-Lösung versetzt und ca. 15 Min. kräftig geschüttelt, worauf der Geruch von Benzoylchlorid verschwunden war. Dann wurde 3mal mit Äther ausge-

¹⁾ Auf diese Möglichkeit hat Herr Prof. *E. Schlittler*, Basel, zuerst hingewiesen. Wir möchten ihm für diese Anregung unseren besten Dank aussprechen.

²⁾ *S. Zeisel*, M. 9, 1 (1888).

³⁾ Der eine von uns (*F.Š.*) konnte Methylamin aus Demecolcin inzwischen auch beim Erhitzen mit Alkali erhalten, worüber an anderem Orte berichtet wird.

⁴⁾ Diese Formel wurde inzwischen durch Teilsynthese bestätigt, vgl. eine folgende Mitteilung.

schüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösungen wurden eingedampft. Der Rückstand gab aus wenig Wasser 11 mg farblose Kristalle, Smp. 127–128°. Authentisches Benzamid und die Mischprobe schmolzen gleich.

Methylamin aus Demecolcin. 100 mg Demecolcin wurden genau wie oben behandelt und gaben 12 mg rohes Methylamin-hydrochlorid. Das bei der Benzoylierung erhaltene Rohprodukt gab nach zweimaligem Kristallisieren aus Äther-Pentan 13 mg farblose Kristalle, Smp. 79–80°. Authentisches N-Methyl-benzamid und die Mischprobe schmolzen gleich.

Erhitzen von Methylamin mit HCl. 10 mg Methylamin-hydrochlorid wurden mit 0,5 cm³ konz. HCl im Bombenrohr 14 Std. auf 170° erhitzt. Behandlung wie oben gab 11 mg reines N-Methyl-benzamid vom Smp. 79–80° (Mischprobe).

N-Formyl-demecolcin (V). 1,5 cm³ wasserfreie Ameisensäure und 0,6 cm³ Acetanhydrid wurden bei 0° gemischt und dann 2 Std. bei 20° stehengelassen. 300 mg Demecolcin wurden in 3 cm³ abs. Pyridin gelöst und bei –10° langsam mit obiger Lösung versetzt und noch 2 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und diese Lösung mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (300 mg) gab aus Methanol-Äther und Aceton-Äther 275 mg blassgelbe Prismen, Smp. 188°; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -189,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0192$ in Chloroform).

10,200 mg Subst. zu 1,0006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{22} = -1,93^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 3 Std. bei 0,01 Torr und 100° getrocknet.

3,977 mg Subst. gaben 9,658 mg CO₂ und 2,300 mg H₂O

6,764 mg Subst. gaben 0,226 cm³ N₂ (28°; 741 Torr)

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 66,15	H 6,31	N 3,51%
(399,43)	Gef. „ 66,27	„ 6,47	„ 3,69%

N-Acetyl-demecolcin (IV). Die früher nicht publizierte CH-Bestimmung wurde mit einem Präparat vom Smp. 230–231°, $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -240,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,9163$ in Chloroform) durchgeführt.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 66,81	H 6,58	N 3,39%
(413,45)	Gef. C 66,74	H 6,34	N 3,60% (O.A.B.)

N-Benzoyl-demecolcin (VI). 500 mg Demecolcin in 10 cm³ abs. Pyridin wurden mit 0,7 cm³ Benzoylchlorid versetzt und 24 Std. stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit verd. HCl, Na_2CO_3 und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (530 mg) wurde an Al_2O_3 chromatographiert. Die mit Äther-Chloroform (2:1) und (1:1) eluierten Anteile gaben aus Äthylacetat-Äther blassgelbliche Prismen, Smp. 210–211°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -245,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,997$ in Chloroform).

99,7 mg Subst. zu 10,0 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -2,45^\circ \pm 0,02^\circ$

8,293 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N₂ (210, 740 Torr) (J)

31,16 mg Subst. verbr. 1,62 cm³ 0,04-n CaOH (Benzoylbest.)¹⁾ (J)

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$	Ber. N 2,95	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ — 22,11%
(475,52)	Gef. N 3,07	„ 22,38%

Die Substanz ist löslich in Alkohol, Chloroform und Äthylacetat, fast unlöslich in Äther und Wasser.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organ.-Chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) sowie im Spolek pro chemickou a Lutní výrobu, Rybitví (Leitung Doz. Dr. *M. Jureček* (J) ausgeführt.)

¹⁾ Acetyl- und Benzoyl-demecolcin sind schwer verseifbar. Die Substanz wurde in 1 cm³ konz. H_2SO_4 gelöst, 16 Std. bei 20° stehengelassen, dann mit gleichem Gewicht Wasser verdünnt und 3 Std. gekocht. Verseifung mit Lauge gab zu tiefe Werte.

Zusammenfassung.

Als neue Bezeichnung für die Substanz F aus Herbstzeitlosen wird der Trivialname Demecolcin vorgeschlagen.

Beim Erhitzen von Demecolcin mit konz. HCl wird Methylamin abgespalten. Für Demecolcin wird damit die Formel eines N-Methyl-N-desacetyl-colchicins wahrscheinlich gemacht.

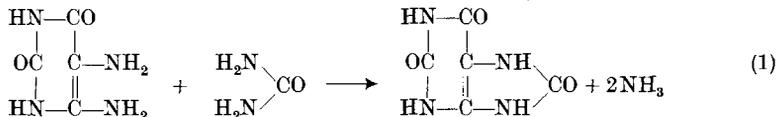
Medizinisch-Chemisches Institut der Universität Olomouc,
Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

165. Reaktionen mit ^{15}N .IX. Zum Mechanismus der Harnsäuresynthese von *Traube*

von Klaus Clusius und Max Vecchi.

(18. VII. 53.)

1. Harnsäurederivate entstehen nach *W. Traube* aus verschiedenen Reagenzien leicht durch Ringschluss mit 4,5-Diamino-uracil¹⁾. So wird mit Harnstoff beim Erhitzen auf 170° unmittelbar Harnsäure gebildet²⁾:



Mit schwerem Stickstoff lässt sich zeigen, dass das abgespaltene Ammoniak aus dem Harnstoff stammt, während die beiden Aminogruppen des Uracils quantitativ in den Imidazolring der Harnsäure eingebaut werden. Ähnlich wie bei der *Fischer'schen* Indolsynthese kann man die intermediäre Bildung eines Diamins vermuten, das beim endgültigen Ringschluss die nicht am Ring stehende NH_2 -Gruppe verliert³⁾. Dabei erscheint es von untergeordneter Bedeutung, ob der Harnstoff zunächst mit der Aminogruppe in 4- oder der in 5-Stellung reagiert, da beide Möglichkeiten zum gleichen Endprodukt führen; doch ist die Reaktion in 5-Stellung viel wahrscheinlicher.

Das intermediär angenommene 5-Carbamino-4-amino-2,6-dioxypyrimidin ist von *Traube* dargestellt worden und reagiert in der beschriebenen Weise⁴⁾. Die hier gemachte Feststellung stimmt mit

¹⁾ *W. Traube*, B. **33**, 3055 (1900).

²⁾ *B. Johnson & G. O. Johns*, Am. Soc. **36**, 549 (1914).

³⁾ *K. Clusius & H. R. Weisser*, Helv. **35**, 400 (1952).

⁴⁾ *W. Traube* u. Mitarbeiter, A. **432**, 267 (1923).