

Die Substitution des Phenylrestes in m-Stellung ergibt analgetisch wirksame Derivate von relativ geringer Toxizität. Allerdings ist die Unwirksamkeit der m-Oxyphenyl-Verbindung sehr auffällig und kann vorerst nicht erklärt werden.

Eine gute analgetische Wirkung besitzen sämtliche hergestellten 1-Toluolsulfonyl-Derivate. Auch bei dieser Reihe ist die geringe Toxizität sehr auffällig.

Allen untersuchten Verbindungen fehlt die sedative Wirkung.

#### Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von 1-Methyl-4-(m-methoxyphenyl)-, 1-Methyl-4-(m-acetoxyphenyl)- und 1-Methyl-4-(m-oxyphenyl)-piperidin-(4)-äthylsulfon-hydrohalogeniden beschrieben. Die m-Acetoxy-Verbindung zeigt bei verminderter Toxizität dieselbe analgetische Wirkung wie Dolantin.

Es wird eine Reihe von 1-Toluolsulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfonen von guter analgetischer Wirkung hergestellt; diese gehen durch Behandlung mit 50-proz. Schwefelsäure in 1-Arylsulfonyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine über.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Techn. Hochschule  
in Zürich, und Wissenschaftl. Forschungsabteilung  
der *Dr. A. Wander AG.* in Bern.

## 102. Isolierung von Lycorin aus den Zwiebeln einer *Crinum*-Art (*Crinum firmifolium Baker?*) aus Madagaskar

von **A. Hunger** und **T. Reichstein**.

(20. IV. 53.)

Am 8. 7. 1950 erhielten wir von der Firma *Moulinié & Cie.*, Bordeaux, France, aus Madagaskar 2 frische Zwiebeln einer dort wachsenden *Crinum*-Art (*Amaryllidaceae*), bei der es sich um *Crinum firmifolium Baker* handeln soll; doch konnten wir eine Garantie für die botanische Bestimmung nicht erhalten. Verschiedene *Crinum*-Arten sollen giftig sein. Kürzlich berichteten *Chevalier & Raymond-Hamet*<sup>1)</sup> über *Crinum yuccaeiflorum Salisb.* aus dem Niger-Tal, dessen Zwiebeln digitalisartige Wirkung besitzen<sup>2)</sup>. Wir haben daher die obigen zwei Zwiebeln extrahiert und die nach Fermentierung erhaltenen Extrakte von reichlich vorhandenen basischen

<sup>1)</sup> *A. Chevalier & Raymond-Hamet*, C. r. **231**, 1191 (1950).

<sup>2)</sup> Eine gute Übersicht über die afrikanischen *Crinum*-Arten findet sich bei *A. Chevalier*, Rev. Internat. de Bot. appl. et Agric. Trop. **30**, 610 (1950).

Bestandteilen befreit. Aus den zwei Zwiebeln (470 g) wurden so nur 166 mg neutraler Chloroform-Extrakt und 57 mg Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt erhalten. Sie wurden in den Laboratorien der *CIBA* orientierend am isolierten Fröschherz untersucht. Bis zu Konzentrationen von  $10^{-4}$  g/cm<sup>3</sup> zeigten beide Präparate keine deutliche digitalisartige Wirkung.

Wie erwähnt, enthielten die Zwiebeln reichliche Mengen basischer Anteile. Eine Base wurde in Kristallen (240 mg)<sup>1)</sup> isoliert. Nach Smp., Analysenwerten und UV.-Absorptionsspektrum (siehe Kurve 1)

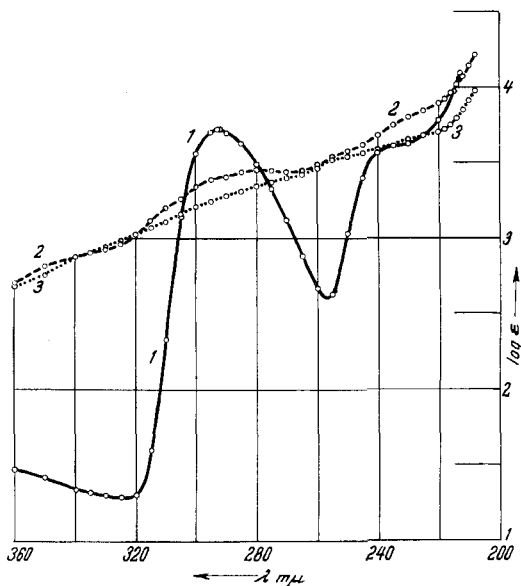


Fig. 1.

Ultraviolett-Absorptionsspektren in Alkohol<sup>2)</sup>.

Kurve 1 = Lycorin aus *Crinum firmifolium*. Maximum bei 292,5 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,72, berechnet auf C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N (287,3)<sup>3)</sup>.

Kurve 2 = Neutraler Chloroformextrakt aus *Crinum firmifolium*. Schwaches Maximum bei 278 m $\mu$ , log  $\epsilon$  = 3,45, berechnet auf Mol.-Gew. = 500.

Kurve 3 = Neutraler Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt aus *Crinum firmifolium*. Kein Maximum.

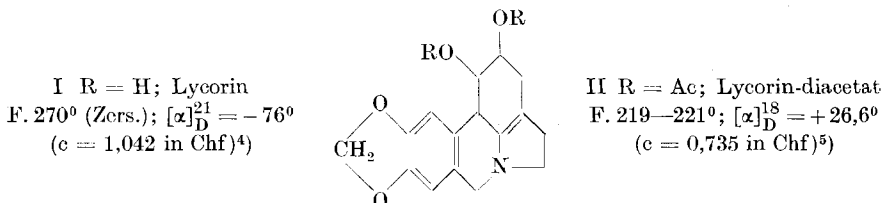
handelt es sich um Lycorin (I). Unser Präparat zeigte zwar eine von den verschiedenen in der Literatur angegebenen Werten stark abweichende spez. Drehung. Dagegen stimmten die Konstanten des

1) Der wirkliche Gehalt dürfte merklich höher liegen, da die Art der Extraktion und Reinigung der Extrakte darauf berechnet war, die eventl. vorhandenen Glykoside quantitativ zu erfassen, und daher keine Rücksicht auf Alkaloidverluste genommen wurde.

2) Aufgenommen von Dr. P. Zoller, Organ.-chem. Anstalt, Basel, mit einem „Beckman-Quartz-Spectrophotometer Modell DU“.

3) Vgl. das Spektrum bei H. Kondo & H. Katsura, B. **73**, 1424 (1940), dessen Werte mit den unsrigen übereinstimmen.

Acetats II<sup>1)</sup> und des Hydrochlorids<sup>2)</sup> gut mit den Werten der Literatur überein, so dass an der Identität nicht zu zweifeln ist. *Kondo* u. Mitarbeiter<sup>3)</sup> haben für Lycorin die noch nicht völlig gesicherte Formel I vorgeschlagen.



Lycorin ist früher bereits in vielen anderen Crinum-Arten gefunden worden<sup>6)</sup> und scheint eines der verbreitetsten Alkaloide in der Familie der Amaryllidaceen zu sein.

Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, wofür auch hier herzlichst gedankt sei.

Wir danken Herrn Dr. *Ch. Tamm* für seine Hilfe bei der Abfassung und Korrektur des Manuskripts.

### Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in der hier benutzten Arbeitsweise bis 200° ca.  $\pm 2^{\circ}$ , darüber ca.  $\pm 3^{\circ}$ . Substanzproben zur spez. Drehung wurden 1 Std. bei 70° und 0,02 Torr getrocknet.

Extraktion der Zwiebeln. 2 Zwiebeln (470 g) wurden in Scheiben geschnitten und mit der Fleischhackmaschine zerkleinert. Geschmack nicht bitter. Der Brei wurde mit 400 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, mit 20 cm<sup>3</sup> Toluol versetzt und 20 Std. bei 37° gehalten. Darauf wurde abgepresst, der Rückstand zweimal mit 0,5 l 50-proz. Alkohol, zweimal mit 0,5 l 80-proz. Alkohol und viermal mit je 0,5 l 96-proz. Alkohol jeweils 1 Std. geschüttelt und dann abgenutscht. Rückstand verworfen. Die vereinigten Auszüge wurden im Vakuum bei 45° auf 500 cm<sup>3</sup> eingengt, mit 500 cm<sup>3</sup> 90-proz. Alkohol vermischt, mit dem frisch aus 200 g Pb-Diacetat-trihydrat gefällten und gut gewaschenen Pb(OH)<sub>2</sub> versetzt und 15 Min. energisch geschüttelt. Dann wurde mit etwas gewaschenem Kieselgur (Celite Nr. 535) vermischt und durch eine Schicht Kieselgur abgenutscht und gut mit 75-proz. Alkohol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH = 6 gebracht, im Vakuum bei 45° auf 100 cm<sup>3</sup> eingengt und sechsmal mit je 200 cm<sup>3</sup> Chloroform-Alkohol-(2:1)-Gemisch ausgeschüttelt<sup>7)</sup>. Die der Reihe nach mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser,

<sup>1)</sup> *H. Kondo & K. Tomimura*, J. pharmac. Soc. Japan **48**, 36 (1928); C. **1928**, II 157.

<sup>2)</sup> *K. Gorter*, Bl. Jard. Bot. Buitenzorg [3] **2**, 1 (1919); C. **1920**, III 842.

<sup>3)</sup> *H. Kondo* u. Mitarbeiter, B. **68**, 1756 (1935); **70**, 1087, 1094 (1937); **71**, 1529 (1938); **72**, 2083 (1939); **73**, 1424 (1940).

<sup>4)</sup> Dies sind die von uns gefundenen Werte. *A. J. Erwins*, Soc. **97**, 2406 (1910) fand Smp. 266—267° (Zers.);  $[\alpha]_D = -95,8^{\circ}$  (c = 0,16 in abs. Alkohol). *Y. Asahina & Y. Sugii*, Arch. Pharm. **251**, 357 (1913), fanden Smp. 275° (Zers.);  $[\alpha]_D^{13} = -123,7^{\circ}$  (c = 0,7692 in Pyridin-Alkohol (1:1)); *K. Gorter*<sup>2)</sup>  $[\alpha]_D = -120^{\circ}$  (in abs. Alkohol); Smp. nicht angegeben.

<sup>5)</sup> Dies sind unsere Werte. *Kondo & Tomimura*<sup>1)</sup> fanden Smp. 215—216°;  $[\alpha]_D^9 = +31,5^{\circ}$  ohne Angabe des Lösungsmittels.

<sup>6)</sup> Vgl. *T. A. Henry*, The Plant Alkaloids, p. 406 (London 1949).

<sup>7)</sup> Für die Isolierung der Alkaloide hätte hier vorher mit Soda alkalisch gemacht werden müssen.

5 cm<sup>3</sup> 2-n. Sodalösung und 5 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 1,24 g Rückstand. Dieser gab aus Methanol-Äther 240 mg rohes Lycorin in hellbraunen Körnern, Smp. 250—254° (Zers.).

Die Mutterlauge (0,99 g) wurde in 3 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und die verbleibende wässrige Lösung zuerst zehnmal mit je 50 cm<sup>3</sup> Chloroform, dann zehnmal mit je 20 cm<sup>3</sup> Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. Wässrige Phase verworfen.

Die Chloroformlösungen passierten der Reihe nach 5 Scheidetrichter mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser, 2 mit 5 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl und 2 mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser, wo sie jeweils ausgeschüttelt wurden. Trocknen und Eindampfen gab 166 mg neutralen Chloroformextrakt. Geschmack nicht bitter. Tüpfelprobe mit *Raymond*-Reagens<sup>1)</sup> negativ. Biologische Prüfung siehe theoret. Teil. Die zwei HCl-Auszüge und die zwei folgenden Washwässer wurden vereinigt, mit fester K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bis zur alkalischen Reaktion auf Phenolphthalein versetzt und sechsmal mit je 50 cm<sup>3</sup> Chloroform-Alkohol-(2:1) ausgeschüttelt. Die über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrockneten Auszüge gaben nach Eindampfen im Vakuum 454 mg Basen aus den Chloroformextrakten.

Die Chloroform-Alkohol-(2:1)-Lösungen wurden analog gewaschen. Sie gaben 131 mg neutralen Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt. Geschmack nicht bitter, Tüpfelprobe mit *Raymond*-Reagens negativ. Biolog. Prüfung siehe theoret. Teil. Aus den HCl-Auszügen und nachfolgenden Washwässern nach Zusatz von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Ausschütteln mit Chloroform-Alkohol-(2:1) erhielt man 57 mg Basen.

Lycorin (I) aus *Crinum firmifolium*. Die 240 mg rohes Lycorin wurden in 50 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl gelöst und zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Ätherauszüge verworfen. Die saure Lösung wurde mit fester Pottasche bis zur eben alkalischen Reaktion versetzt und zunächst mit Chloroform (dieses gab beim Eindampfen fast keinen Rückstand), dann viermal mit je 100 cm<sup>3</sup> Chloroform-Alkohol-(4:1) ausgeschüttelt. Die über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 210 mg Rückstand; aus ca. 50 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol durch Einengen: 195 mg Körner, Smp. 268—273°; aus viel Chloroform-Alkohol-(1:1) durch Einengen: 172 mg farblose prismatische Blöcke, Smp. 270—273° (Zers.);  $[\alpha]_D^{21} = -76,0^{\circ}$  (c = 1,042 in Chloroform).

10,34 mg Subst. zu 0,9935 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{21} = -0,792^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung zur Analyse 3 Std. bei 100° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

4,066 mg Subst. gaben 9,965 mg CO<sub>2</sub> und 2,178 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

5,330 mg Subst. gaben 0,233 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 737 Torr) (OAB)

C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C 66,88	H 5,97	N 4,88%
(287,31)	Gef. „ 66,88	„ 5,99	„ 4,87%

Das UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Kurve) zeigte ein Maximum bei 292,5 mμ; log ε = 3,72.

Lycorin-diacetat (II). 40 mg Lycorin vom Smp. 270—273° in 1,5 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum cingedampft, Rückstand in Chloroform gelöst, mit starker Sodalösung gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, im Vakuum cingedampft und im Vakuum getrocknet: 55 mg rohes Acetat. Aus Methanol-Äther farblose Plättchen, Smp. 219—221°;  $[\alpha]_D^{18} = +26,6^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 0,735 in Chloroform).

7,30 mg Subst. zu 0,9935 cm<sup>3</sup>; l = 1 dm;  $\alpha_D^{18} = +0,195^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung zur Analyse 3 Std. bei 100° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

3,153 mg Subst. gaben 7,488 mg CO<sub>2</sub> und 1,630 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

4,419 mg Subst. gaben 0,160 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 725 Torr) (OAB)

C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 64,68	H 5,70	N 3,37%
(371,38)	Gef. „ 64,76	„ 5,78	„ 4,01%

Das Acetat zeigte basische Eigenschaften.

<sup>1)</sup> O. Schindler & T. Reichstein, Helv. **34**, 108 (1951).

