

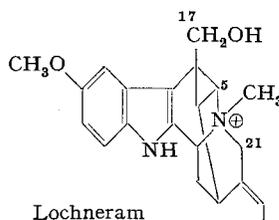
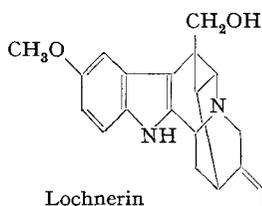
167. Über Lochneram, ein neues Calebassenalkaloid, und über C-Alkaloid M

35. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

von **W. Arnold, F. Berlage, K. Bernauer, H. Schmid** und **P. Karrer**

(7. VII. 58)

Vor kürzerer Zeit berichteten wir über die Isolierung von C-Alkaloid T²⁾ (= C-Alkaloid «C»³⁾ = Sarpagin-O-methyläther²⁾ ³⁾) = Lochnerin³⁾ ⁴⁾ ⁵⁾) neben anderen charakteristischen Curare-Alkaloiden aus Calebassen, die aus dem Gebiet des oberen Rio-Negro (Brasilien) stammten. Aus den Fraktionen des Hauptverteilungschromatogrammes (Lösungsmittel «C»), welche denjenigen mit Lochnerin nachfolgten, liess sich nach erneuter Verteilungschromatographie ein neues, mit Zimtaldehyd-Salzsäure sich intensiv blauviolett färbendes quartäres Alkaloid als krist. Tetraphenylborat vom Smp. 200–203° und der Summenformel $C_{21}H_{27}O_2N_2^{\oplus}B(C_6H_5)_4^{\ominus}$ abscheiden. Für dieses neue Alkaloid schlagen wir den Namen Lochneram vor. Lochneram-tetraphenylborat liess sich durch Austausch an der Chloridform von Dowex 1X2 in das Chlorid und letzteres in das krist. Jodid $C_{21}H_{27}O_2N_2^{\oplus}J^{\ominus}$ umwandeln. Die beiden krist. Lochneramsalze liessen sich nun durch Smp. und Misch-Smp., spez. Drehung, Farbreaktion mit Zimtaldehyd-Salzsäure und identische IR.-Spektren mit den entsprechenden Salzen des am N(b) methylierten Lochnerins identifizieren (vgl. Tab. 1 und 2). In Übereinstimmung damit erhielt man aus Lochneramchlorid durch thermische Zersetzung im Hochvakuum das tert. Lochnerin, das seinerseits an Hand der Mischprobe, spez. Drehung und identischer IR.-Spektren mit dem authentischen Alkaloid identifiziert wurde.



Das UV.-Spektrum des Lochneramjodids mit λ_{\max} 217 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,71$) und 271 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,99$) (Alkohol) entspricht weitgehend demjenigen von

¹⁾ 34. Mitteilung vgl. Helv. **41**, 1408 (1958).

²⁾ W. ARNOLD, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. **40**, 705 (1957).

³⁾ M. M. JANOT & J. LE MEN, C. r. hebd. séances Acad. Sci. **243**, 1789 (1956).

⁴⁾ W. B. MORS, P. ZALTZMAN, J. J. BEEREBOM, S. C. PAKRASHI & C. DJERASSI, Chemistry and Ind. **1956**, 173.

⁵⁾ J. POISSON, J. LE MEN & M. M. JANOT, Bull. Soc. chim. France **24**, 610 (1957).

Tabelle 1

Substanz	Smp.	$[\alpha]_D$
Lochneram-tetraphenylborat	200–203°	+ 22° (Pyridin)
Tetraphenylborat aus quart. Lochnerin	200–204°	+ 22° (Pyridin)
Lochneramjodid	235–238°	+ 41° (Alkohol)
Jodid aus quart. Lochnerin	235–238°	+ 39° (Alkohol)
Lochnerin aus Lochneram	200–201°	+ 72° (Alkohol)
Lochnerin	202,5–203,5°	+ 72° (Alkohol)

Tabelle 2⁶⁾

Substanz	R _C -Werte in Lösungsmittel		Zimtaldehyd-HCl-Reaktion (auf Papier)	
	«C»	«D»	sofort	nach 30 Min.
Lochneramchlorid	3,1	2,7	rotviolett (7,5 RP3/8)	blauviolett (2,5 P3/6)
Lochnerin-N(b)-oxyd	5,0	3,4	rotviolett (2,5 R3/8)	blauviolett (2,5 P3/6)
Lochnerin	~9,6	4,7	rotviolett (2,5 R2/6)	blauviolett (2,5 P3/6)

Lochnerin, liegt jedoch für ein am N(b)-quartäres Indolalkaloid erwartungsgemäss um 9–10 $m\mu$ kürzerwellig als das Spektrum des tert. Alkaloids⁷⁾.

Das Paar Lochnerin/Lochneram repräsentiert einen der unter den Calbassenalkaloiden relativ seltenen Fälle von gleichzeitigem Vorkommen von tert. und quart. Alkaloid.

Die oben angeführte, von verschiedenen Autoren^{8) 3) 2) 9)} fast gleichzeitig aufgestellte Formel für Lochnerin bzw. Sarpagin enthält eine Äthyliden-Seitenkette, deren Anwesenheit aus der Bildung von Acetaldehyd beim Ozonisieren der Alkaloide folgte. Wir haben allerdings festgestellt, dass Lochnerin und Sarpagin hierbei (Ozonisation in verd. Essigsäure, gefolgt von Wasserdampfdestillation) neben Acetaldehyd stets auch Formaldehyd liefern, so dass sich die durch die tiefen $CH_3(C)$ -Werte^{2) 3)} scheinbar gestützte Vermutung aufdrängte, dass in den beiden Stoffen ein schwer trennbares Gemisch der Alkaloide mit Äthyliden- und Vinyl-Seitenkette vorliegen könnte. Die gute Übereinstimmung der physikalischen Daten (Tab. 1) von authentischem Lochnerin mit denjenigen von Lochnerin aus Lochneram, sowie der Lochneramsalze mit denjenigen der entsprechenden Salze des am N(b) methylierten Lochnerins, lässt diese Annahme jetzt als unwahrscheinlich erscheinen. Tatsächlich gab Lochneramchlorid beim Ozonisieren nur Acetaldehyd, während aus Lochnerin aus Lochneram wiederum Acetaldehyd *und* Formaldehyd entstanden. Auch das aus Lochnerin mittels H_2O_2 bereitete krist. N(b)-Lochnerin-

⁶⁾ Über die Definierung der R_C-Werte und die Bedeutung der Farbindices vgl.: H. SCHMID, J. KEBRLE & P. KARRER, *Helv.* **35**, 1864 (1952).

⁷⁾ Vgl. C. VAMVACAS, W. v. PHILIPSBORN, E. SCHLITTLER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **40**, 1793 (1957) sowie ²⁾, Fig. 1.

⁸⁾ D. STAUFFACHER, A. HOFMANN & E. SEEBECK, *Helv.* **40**, 508 (1957).

⁹⁾ S. K. TALAPATRA & A. CHATTERJEE, *Science and Cultura (India)* **22**, 692 (1957).

oxyd, welches im UV. (Alkohol), Maxima bei 226 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,46$) und 276 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,95$) zeigte und beim Kochen mit verd. Essigsäure nicht verändert wurde, liess mit Ozon ein Gemisch aus Acetaldehyd und Formaldehyd entstehen; Dihydro-lochnerin hingegen liefert, wie wir früher gezeigt haben²⁾, weder Form- noch Acetaldehyd. Die Ursache, weshalb nur die tert. Alkaloide und Lochnerinoxid neben Acetaldehyd auch Formaldehyd abgeben, ist zur Zeit nicht klar¹⁰⁾.

Bei der Feinauftrennung eines anderen Calebasseninhaltes sind wir zum ersten Mal auf grössere Mengen des früher in unserem Institut aufgefundenen C-Alkaloids M¹¹⁾ gestossen. Wie schon damals beobachtet worden ist, wandert C-Alkaloid-M-chlorid in der Säule dicht beim C-Dihydro-toxiferinchlorid, wenn man Lösungsmittelgemisch „C“⁶⁾ zur Chromatographie verwendet. Wir haben infolgedessen C-Alkaloid M zunächst gemischt mit C-Dihydro-toxiferin erhalten. Die Trennung erfolgte durch Umlösen des Chloridgemisches aus Äthanol, wobei sich C-Alkaloid-M-chlorid in reiner Form abscheidet, C-Dihydro-toxiferinchlorid aber in Lösung bleibt.

An Hand der nunmehr zur Verfügung stehenden grösseren Substanzmenge konnte C-Alkaloid M etwas näher charakterisiert werden (Tab. 3).

Tabelle 3⁶⁾

Substanz	C-Alkaloid-M-chlorid	
R _e -Wert in Lösungsmittel «C»	1,4	
Zimtaldehyd-HCl-Reaktion (auf Papier)	sofort: <i>nil</i>	nach 30 Min.: gelbbraun (2,5 Y 7/10)
Farbreaktionen (auf der Tüpfelplatte)		
konz. H ₂ SO ₄	sofort: <i>nil</i>	nach 24 Std.: grünlich (2,5 BG 7/2)
50-proz. H ₂ SO ₄	sofort: <i>nil</i>	nach 24 Std.: —
konz. HNO ₃	sofort: <i>nil</i>	nach 24 Std.: —
Ce ^{IV} -Sulfat + konz. H ₂ SO ₄	sofort: <i>nil</i>	nach 20 Min.: gelb (10,0 YR 7/10)

C-Alkaloid-M-chlorid ist, obgleich vorzüglich kristallisiert¹²⁾, nicht zur Analyse geeignet, da es hartnäckig Kristall-Lösungsmittel festhält. Das Jodid ist wasserlöslich und kann nicht in der üblichen Weise gefällt werden. Versuche, ein kristallisiertes Pikrat zu erhalten, führten nicht zum Erfolg. Das Perchlorat jedoch lässt sich aus der wässrigen Lösung des Chlorids durch Zusatz von

¹⁰⁾ Das tert. N(b)-Norcurarin, das dieselbe Anordnung der Äthyliden-Seitenkette wie Lochnerin besitzt liefert mit Ozon nur Acetaldehyd. Leider war es aus Materialmangel nicht möglich, 17-Desoxylochnerin zu ozonisieren.

¹¹⁾ H. ASMIS, E. BÄCHLI, E. GIESBRECHT, J. KEBRLE, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 37, 1968 (1954).

¹²⁾ Infolge eines Druckfehlers findet sich in der Arbeit¹¹⁾ die Angabe: «Das Chlorid des neuen Stoffes kristallisierte aber im Gegensatz zum Calebassininchlorid nicht.» Das Wort «nicht» ist zu streichen. Im theoretischen Teil der gleichen Abhandlung ist richtig angegeben, dass C-Alkaloid-M-chlorid kristallisiert erhalten wurde.

NaClO_4 abscheiden; es kristallisiert aus Methanol-Äther und wird leicht in analysenreiner Form gewonnen.

Dem C-Alkaloid M ist die Summenformel $(\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^\oplus)_x$ zuzuerteilen. Pro C_{20} enthält es eine NCH_3 -Gruppe. Sein UV.-Spektrum ist sehr ähnlich dem des Calebassinins¹¹⁾¹³⁾ und deutet auf das Vorliegen eines N-Acylindolin- oder N-Alkyloxindol-Chromophors hin, da sich neutrale und frisch bereitete alkalische wässrige Lösungen spektroskopisch nur unwesentlich unterscheiden¹⁴⁾ (Kurven 1 und 2, Fig. 1). Während jedoch die neutrale Lösung stabil ist, zeigt eine Lösung in 0,1-n. NaOH nach 3 Std. ein reines Indolin- bzw. Alkylanilin-Spektrum (Kurve 3, Fig. 1). Säuert man eine solche Lösung an, so ist zunächst

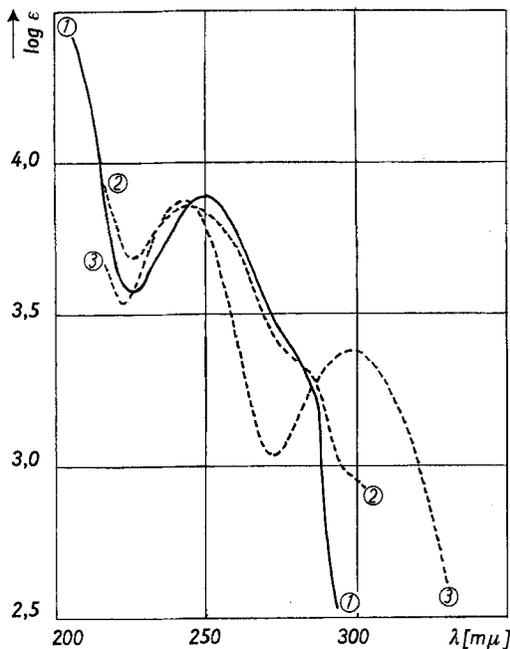


Fig. 1

C-Alkaloid-M-chlorid (hypothet. MG = 358,5)

- (1) In Wasser ($c = 5,60 \cdot 10^{-5}$ -m.)
- (2) In 0,1-n. NaOH ($c = 5,24 \cdot 10^{-5}$ -m.) sofort nach dem Lösen
- (3) In 0,1-n. NaOH ($c = 5,24 \cdot 10^{-5}$ -m.) nach 3 Std.

keine Änderung zu beobachten. Bei längerem Stehen oder schneller beim Erwärmen wird jedoch das Spektrum des ursprünglichen Alkaloids zurück-erhalten. Demnach öffnet sich in alkalischer Lösung ein Lactamring, der sich in schwach saurem Milieu wieder schliesst. Aus dem IR.-Spektrum des C-Alkaloids M in KBr (Fig. 2), das eine starke Carbonylbande bei $5,80 \mu$ zeigt, ergibt

¹³⁾ H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **30**, 2084 (1947); J. KEBRLE, H. SCHMID, P. WASSER & P. KARRER, *Helv.* **36**, 102 (1953).

¹⁴⁾ V. PRELOG & S. SZPILFEGEL, *Helv.* **28**, 1671 (1945); R. GOUTAREL, M.-M. JANOT, V. PRELOG, R. P. A. SNEEDEN & W. I. TAYLOR, *Helv.* **34**, 1146 (1951).

sich, dass der Lactamring fünfgliedrig ist¹⁵). Möglicherweise ist C-Alkaloid M daher ein N-substituiertes Oxindol.

Weitere Abbaureaktionen können erst ausgeführt werden, wenn von diesem bisher in Calebassen sehr selten und nur in kleiner Menge angetroffenen Alkaloid mehr Material zur Verfügung steht.

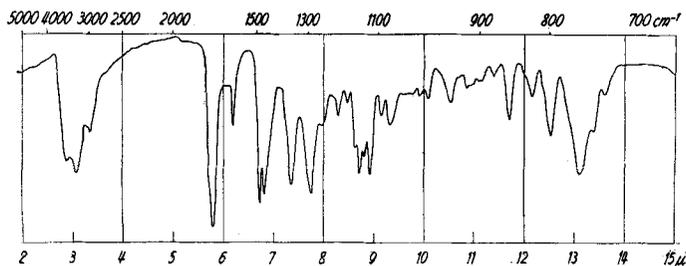


Fig. 2

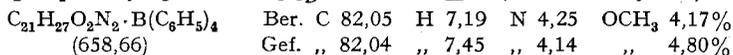
IR-Spektrum von C-Alkaloid-M-chlorid (KBr)

Dem «Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung» sowie der «Eidg. Volkswirtschaftsstiftung» danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil¹⁶⁾

Isolierung von Lochneram. Die Fraktionen 19–24 des vorgereinigten Chloridextraktes aus Calebassencurare, aus welchem man Lochnerin (C-Alkaloid T) isoliert hatte²), enthielten auf Grund von Papierchromatogrammen ein neues Alkaloid. Die zusammengefassten, dunkelrot gefärbten Fraktionen (2,57 g) hat man nach dem Lösen in verdünntem wässrigen Ammoniak mit Methylchlorid-Äther-2:1-Gemisch ausgeschüttelt. Die organische Phase nahm nur Spuren von Substanz auf. Anschliessend hat man die wässrige Phase im Vakuum bei 40° zur Trockne gebracht und den Rückstand an einer Säule 73 × 4 cm von Cellulosepulver mit dem Lösungsmittelgemisch «C» chromatographiert. Man fing 160 Fraktionen zu je 20 ml auf. Die Fraktionen 29–59 gaben bei Papierchromatogrammen im wesentlichen nur einen sich mit Zimtaldehyd-Salzsäure intensiv blauviolett färbenden Fleck. Die Fraktionen hat man hierauf vereinigt (2 g) und in methanolischer Lösung kurz mit Tierkohle behandelt. Kristallisationsversuche schlugen aber fehl. Hingegen gelang es, ein kristallisiertes Tetraphenylborat zu bereiten:

492 mg des rohen Chlorides in 10 ml Wasser versetzte man tropfenweise mit einer Lösung von 725 mg Kalignost in 6 ml Wasser. Der zunächst gallertartige Niederschlag verwandelte sich nach Zugabe von 9 ml Wasser und Reiben mit einem Spatel in einen mikrokristallinen Brei, der nach Stehen über Nacht abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Gewicht nach Trocknen: 866 mg. Das rohe Tetraphenylborat wurde zur Reinigung in Methylchlorid gelöst, über wenig neutralem Aluminiumoxyd filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Aceton-Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die farblosen Plättchen des *Lochneram-tetraphenylborates* schmolzen bei 200–203°. Ausbeute 426 mg. Zur Analyse und zur Drehung wurde 12 Std. bei 20° im Hochvakuum über Diphosphorpentoxyd getrocknet. $[\alpha]_D^{23,5} = +21,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,173$; Pyridin).



¹⁵⁾ N-Methyloxindol zeigt die Carbonylbande bei 5,82 μ (CCl₄); cf. E. WENKERT, K. BOSE & TH. L. REID, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5514 (1953); Strychnin und N-Methylacetanilid haben die Carbonylbande bei 6,00 μ.

¹⁶⁾ Die Smp. wurden auf dem Heizblock bestimmt und sind korrigiert.

Lochneramjodid. Zu einer Lösung von 946 mg Lochneram-tetraphenylborat in 6 ml Aceton wurde soviel Wasser hinzugefügt, dass das Tetraphenylborat gerade noch in Lösung blieb (ca. 3 ml). Diese Lösung wurde langsam über eine Säule $24 \times 1,8$ cm von Dowex 1X2 (100–200 mesh; Chloridform), die vorher mit Wasser neutral und anschliessend mit Aceton-Wasser 2:1 gewaschen worden war, filtriert. Nachgewaschen wurde mit Aceton-Wasser 2:1, bis das Eluat keine Zimtaldehyd-Salzsäure-Reaktion mehr zeigte. Das Eluat hat man im Vakuum eingedampft und, da der Rückstand noch nicht völlig wasserlöslich war, in Aceton-Wasser-2:1-Lösung nochmals durch die Austauschersäule geschickt. Das eingedampfte Eluat (515 mg; ber. 467 mg) hat man erschöpfend mit Methylchlorid ausgekocht. Der Rückstand war jetzt völlig wasserlöslich, liess sich aber nicht kristallisieren. 104 mg des amorphen Chlorides hat man in wässriger Lösung mit Natriumjodid wie üblich in das Jodid umgewandelt und das Rohprodukt (115 mg) zweimal aus Aceton umkristallisiert. Die ausgefallenen Kristalle wurden noch warm (60°) abgesaugt. Bei tieferen Temperaturen wandeln sich die Kristalle wieder in ein Öl um. Smp. des Lochneramjodides $235\text{--}238^\circ$. Ausbeute 76 mg. Zur Analyse wurde mehrere Std. im Hochvakuum bei 100° über Diphosphorpentoxyd getrocknet. $[\alpha]_D^{23} = +41^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,4759$; 96-proz. Alkohol).

$C_{21}H_{27}O_2N_2J$	Ber. C 54,08	H 5,84	N 6,01%
(466,36)	Gef. „ 54,34	„ 5,92	„ 5,40%

Lochnerin aus Lochneram. 29,2 mg reines aber amorphes Lochneramchlorid hat man in einem Kugelrohr gleichmässig verteilt und anschliessend im Metallbad 30 Min. auf $280\text{--}300^\circ$ in gutem Hochvakuum erhitzt. Das braunviolette Destillat (23,7 mg) hat man mehrere Male aus Methanol-Wasser umkristallisiert (Norit). Ausbeute 10,8 mg. Smp. der farblosen Kristalle $199,5\text{--}201^\circ$; Misch-Smp. mit authentischem Lochnerin ebenso. Die IR.-Spektren (in Nujol) beider Präparate sind identisch. $[\alpha]_D^{23} = +71,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,5510$; 96-proz. Alkohol). Authentisches Lochnerin besitzt $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$ (Alkohol)²⁾.

Lochneramjodid aus Lochnerin. 70 mg authentisches Lochnerin liess man mit 1 ml Methanol und 1 ml Methyljodid unter Lichtausschluss 3 Tage bei 37° stehen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand zweimal aus Aceton umkristallisiert und, wie beim Lochneramjodid beschrieben, getrocknet. Smp. $235\text{--}238^\circ$. Misch-Smp. mit authentischem Lochneramjodid ebenso. Die IR.-Spektren beider Präparate sind identisch (Nujol). $[\alpha]_D^{23} = +38,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,448$; 96-proz. Alkohol).

$C_{21}H_{27}O_2N_2J$	Ber. C 54,08	H 5,84	N 6,01%
(466,36)	Gef. „ 54,33	„ 5,82	„ 5,48%

Einen Teil des Jodides hat man in wässrig-acetonischer Lösung an Amberlite IRA 400 (Chloridform) in das Chlorid und dieses anschliessend in das Tetraphenylborat umgewandelt. Es schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Äthanol-Wasser bei $200\text{--}204^\circ$ und zeigte mit authentischem Lochneram-tetraphenylborat keine Smp.-Erniedrigung. Auch die IR.-Spektren (Nujol) beider Präparate sind identisch. $[\alpha]_D^{23} = +21,8^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,057$; Pyridin).

$C_{21}H_{27}O_2N_2 \cdot B(C_6H_5)_4$	Ber. C 82,05	H 7,19	N 4,25	(N)CH ₃ 2,28%
(658,66)	Gef. „ 81,83	„ 7,38	„ 3,90	„ 2,32%

Lochnerin-N-oxyd. 74 mg Lochnerin liess man in 3 ml Alkohol mit 1 ml 30-proz. Wasserstoffperoxyd 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Anschliessend setzte man eine Platinspirale zu und schüttelte solange, bis ein Tröpfchen der Lösung Bleisulfidpapier nicht mehr entfärbte. Die Lösung wurde anschliessend eingengt, wobei sich 54 mg des N-Oxyds kristallin abschieden. Weitere Mengen liessen sich aus den Mutterlaugen gewinnen. Die farblosen Kristalle des *Lochnerin-N-oxys* schmolzen nach weiteren Umkristallisationen aus Äthanol-Aceton bei $237\text{--}239^\circ$ (Zers.). Zur Analyse wurde 8 Std. bei 100° im Hochvakuum über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{20}H_{24}O_3N_2$ (340,41)	Ber. C 70,56	H 7,11%	Gef. C 69,74	H 7,32%
-------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Es war bisher nicht möglich, von der papierchromatographisch reinen Substanz, auch unter anderen Trocknungsbedingungen, bessere Analysen zu erhalten.

Das *Pikvat des Lochnerin-N-oxyds* erhielt man durch Fällung einer wässrig-alkoholischen Lösung der Substanz mit wässriger Pikrinsäurelösung. Es wurde zur Reinigung aus Aceton-Wasser umgelöst. Smp. der gelben Nadeln 208–209,5°; bei 140° wurden die Kristalle undurchsichtig und färbten sich orangerot.

$C_{20}H_{24}O_3N_2, C_6H_3O_7N_3, H_2O$	Ber. C 53,15 H 4,98%
(587,53)	Gef. „ 53,05 „ 5,28% ¹⁷⁾

Lochnerin-N-oxyd blieb beim längeren Erhitzen mit 2-proz. Essigsäure unverändert (keine Bildung von Acet- oder Formaldehyd; Rückisolierung von unverändertem Ausgangsmaterial).

Ozonisierungen. Die Ozonisierungen wurden wie früher beschrieben ausgeführt. Die rohen p-Nitrophenylhydrazone hat man im Hochvakuum sublimer, aus Alkohol-Wasser, eventuell aus Methylenchlorid-Pentan, umkristallisiert und durch Smp. und Misch-Smp. identifiziert. Das Lösungsmittel allein gab beim Ozonisieren weder Acet- noch Formaldehyd.

1. 38,9 mg Lochneramchlorid gaben 7,77 mg (42%) Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrat zon. Eine Wiederholung führte zum selben Resultat.

2. 17,8 mg reines Lochnerin aus Lochneram gaben 2,43 mg (25%) Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrat und 4,0 mg (44%) Formaldehyd-p-nitrophenylhydrat.

3. 25,5 mg reines Norcurarin gaben nur Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrat.

4. 22,6 mg Lochnerin-N-oxyd gaben 2,5 mg (21%) Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrat und 1,4 mg (13%) Formaldehyd-p-nitrophenylhydrat.

Isolierung von C-Alkaloid M. – *Chromatogramm I:* 30,5 g Chloride, die man aus Reineckaten in der üblichen Weise gewonnen hatte und die durch Filtration in alkohol. Lösung über desaktiviertes Aluminiumoxyd vorgereinigt worden waren, wurden an einer Säule von 6,1 kg WHATMAN-Pulver (Durchmesser 7 cm) mit Gemisch C (1,5% Methanol) chromatographiert. Man hat insgesamt 130 Fraktionen à 300 bzw. 250 g aufgefangen. In den Fraktionen 43–49 und 55–59 liess sich durch Papierchromatogramme ein hoher Dihydro-toxiferin-Gehalt nachweisen. In den Fraktionen 50–54 lag Dihydro-toxiferin in reiner Form vor.

Chromatogramm II: Die Fraktionen 46–49 und 55, 56/I (zus. 1,76 g) wurden an 520 g WHATMAN-Pulver mit Gemisch C (1,5% Methanol) chromatographiert, wobei insgesamt 289 Fraktionen à 500 Tropfen aufgefangen wurden. Die Fraktionen 131–200 kristallisierten teilweise direkt als Chloride; man erhielt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther 162 mg reines Dihydro-toxiferinchlorid. Andere Fraktionen kristallisierten nach Überführung in die Bromidform; so erhielten wir 100 mg durch C-Alkaloid-M-bromid verunreinigtes Dihydro-toxiferinbromid (einmal aus Methanol umkristallisiert).

Chromatogramm III: Die Fraktionen 43, 44, 45, 57, 58, 59/I, zusammen 1,5 g, und die Fraktionen 117–130 und 201–229/II wurden an 520 g WHATMAN-Pulver mit Gemisch C (1,5% Methanol) chromatographiert (410 Fraktionen à 500 Tropfen). Die Fraktionen 120–159 kristallisierten direkt beim Behandeln mit Methanol-Äther; wir erhielten so 143 mg eines Gemisches von Dihydro-toxiferin-chlorid und C-Alkaloid-M-chlorid. Umkristallisation aus abs. Äthanol ergab 106 mg reines C-Alkaloid-M-chlorid. Aus der Mutterlauge der Methanol-Äther-Kristallisation wurden mit abs. Äthanol noch 15 mg reines C-Alkaloid-M-chlorid erhalten vom Smp. 282–283° (Zers.). Die Hauptmenge wurde 5 Std. bei 80°/0,02 Torr über P_2O_5 getrocknet und gab dann folgende Analyse:

Gef. C 63,98 H 7,34 N 6,78 OCH_3 3,23 (N) CH_3 3,85%
--

Wegen des geringen «Methoxyl»-Gehaltes wurde vermutet, dass die Substanz Lösungsmittel festhält. Tatsächlich fand man nach 48stündigem Trocknen bei 80°/0,001 Torr über P_2O_5 nur noch ca. 1,5% OCH_3 .

C-Alkaloid-M-perchlorat: 20 mg Chlorid wurden in der üblichen Weise als Perchlorat ausgefällt. Dieses kristallisierte nach dem Trocknen aus Methanol-Äther. Nach Wiederholung der Kristallisation trocknete man 8 Std. bei 80°/0,02 Torr über P_2O_5 ; Smp. 234–236° (Zers.).

$C_{20}H_{23}N_2O_2 \cdot ClO_4$	Ber. C 56,80 H 5,44 N 6,63 Cl 8,40 (N) CH_3 3,55%
(422,5)	Gef. „ 57,02 „ 5,69 „ 6,58 „ 8,66 „ 3,63%
	„ 56,69 „ 5,66 (kein OCH_3)

¹⁷⁾ Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet.

Zusammenfassung

In derselben Calebasse, aus welcher vor einiger Zeit das tertiäre Alkaloid Lochnerin (C-Alkaloid T) isoliert worden war, wurde auch die entsprechende quartäre Base, welche Lochneram genannt wird, aufgefunden und näher charakterisiert. Während Lochnerin, wie früher angegeben, beim Abbau mit Ozon Acetaldehyd und Formaldehyd lieferte, bildet sich beim Abbau von Lochneram mit Ozon nur Acetaldehyd. Die Ursache des verschiedenen Verhaltens der quartären und der tertiären Base ist unaufgeklärt. Die Versuche zeigen aber, dass Lochnerin nicht, wie früher vermutet, ein Gemisch zweier Alkaloide darstellt, von denen das eine eine Äthyliden-, das andere eine Vinyl-Seitenkette enthält, sondern ganz in der Äthyliden-Struktur vorliegt.

Das in unserem Institut früher aufgefundene Alkaloid M konnte in etwas grösserer Menge aus Calebassen erhalten und infolgedessen einer genaueren Untersuchung unterzogen werden. Es enthält einen fünfgliedrigen Lactamring und ist daher möglicherweise ein N-substituiertes Oxindol.

Zürich, Chemisches Institut der Universität

168. Sur la synthèse des antipodes du phénéturide [(α -phényl- α -éthyl-acétyl)-urée]

Synthèse d'un (+)-phénéturide radioactif, marqué par du ^{14}C

par Ph. Gold-Aubert

(14 V 58)

Dans un mémoire antérieur¹⁾, nous avons étudié les propriétés pharmacologiques de l'(α -phényl- α -éthyl-acétyl)-urée ou phénéturide, puissant anti-épileptique de faible toxicité chronique. Comme cette molécule possède un carbone asymétrique, il nous a paru intéressant de préparer ses deux antipodes, dans la pensée que ceux-ci pourraient présenter une activité antiépileptique différente.

Nous avons obtenu les deux antipodes du phénéturide à partir des acides α -phényl- α -éthyl-acétiques dextrogyre (II) et lévogyre (III), selon le schéma ci-contre.

Les antipodes de l'acide α -phényl- α -éthyl-acétique (I) ont déjà été préparés par LEVENE *et al.*²⁾ et par DELÉPINE *et al.*³⁾. Les résultats ne sont pas concordants. Nous avons obtenu des pouvoirs rotatoires coïncidant avec ceux donnés par DELÉPINE, qui sont nettement plus élevés que ceux des auteurs américains.

¹⁾ PH. GOLD, ED. FROMMEL, C. RADOUCO *et al.*, Arch. int. Pharmacodyn. **91**, 437 (1952).

²⁾ P. E. LEVENE, L. A. MIKESKA & K. PASSOTH, J. biol. Chemistry **88**, 27 (1930).

³⁾ M. DELÉPINE & F. LARÈZE, Bull. Soc. chim. France **22**, 104 (1955).