

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.

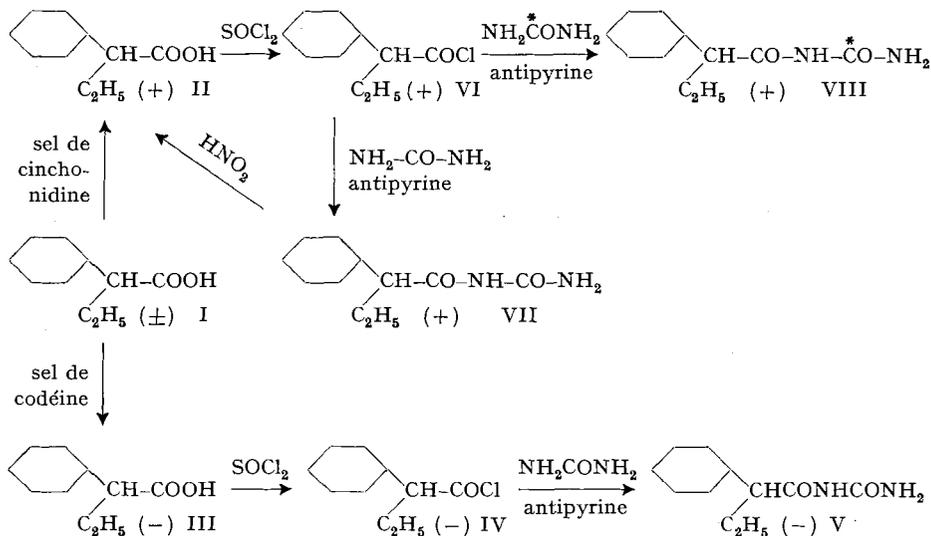
¹⁾ PH. GOLD, ED. FROMMEL, C. RADOUCO *et al.*, Arch. int. Pharmacodyn. **91**, 437 (1952).

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).

A partir des acides optiquement actifs, nous avons préparé les chlorures d'acides, puis les uréides par réaction de ces chlorures avec l'urée, en présence d'accepteur d'acide chlorhydrique; les meilleurs rendements ont été obtenus en utilisant comme accepteur l'antipyrine, sans solvant.

L'étude biologique des deux stéréo-isomères a été faite chez le cobaye et la souris, selon la méthode de l'électrochoc que nous avons décrite ailleurs⁴⁾ et selon une nouvelle méthode de motographe chez la souris⁵⁾.



* radioactif

L'action antiépileptique des deux antipodes chez le cobaye est du même ordre de grandeur. Elle se rapproche qualitativement de celle du phénobarbital.

Nous avons constaté par contre une différence intéressante dans l'effet psychique des deux antipodes; à une dose où ils ont une forte action antiépileptique, le (+)-phéneturide présente un effet excitant, alors que le (-)-phéneturide présente une action sédatrice, analogue à celle du phénobarbital. Une étude des propriétés pharmacologiques de ces substances paraîtra ailleurs.

Enfin, en vue d'un travail biologique ultérieur, nous avons effectué la synthèse d'un (+)-phéneturide radioactif porteur de ¹⁴C, VIII, par action du chlorure dextrogyre VI sur de l'urée marquée.

Nous remercions ici M. le Professeur TH. POSTERNAK pour ses précieux conseils, en particulier en ce qui concerne la synthèse radioactive. Notre reconnaissance va également à M. le Professeur ED. FROMMEL qui nous a permis d'effectuer les travaux biologiques dans son laboratoire.

⁴⁾ C. RADOUCO, ED. FROMMEL, PH. GOLD *et al.*, Arch. int. Pharmacodyn. **92**, 129 (1952).

⁵⁾ ED. FROMMEL & C. FLEURY, Schweiz. Med. Wochenschr., à paraître en 1958.

Partie expérimentale

Les F. ne sont pas corrigés.

1. *Acide (+)- α -phényl- α -éthyl-acétique (II)*. La méthode de DELÉPINE a été quelque peu simplifiée. Dans 2 l d'alcool éthylique à 50%, on dissout à chaud 200 g d'acide phényl-éthylacétique racémique et 300 g de cinchonidine. Il cristallise 360 g de sel dont l'acide libre présente $[\alpha]_D^{20} = +58,2^\circ$ ($c = 2,6$, benzène) soit 80% d'isomère (+). F. du sel brut 100° .

Recristallisés dans 1500 ml d'alcool à 50%, ces 360 g de sel fournissent 300 g d'un sel dont l'acide libre a $[\alpha]_D^{18} = +68,5^\circ$ ($c = 5,33$, benzène). Cette cristallisation répétée encore 3 fois conduit au sel optiquement pur, de F. 127° . Acide libre: $[\alpha]_D^{16} = +96,6^\circ$ ($c = 1,5$, benzène). Rendement 60% en acide (+).

2. *Acide (-)- α -phényl- α -éthyl-acétique (III)*. Les liqueurs-mères des deux premières cristallisations ci-dessus, sont additionnées à chaud de 55 g de cinchonidine. Il cristallise au bout d'une nuit un sel d'acide lévogyre: acide libre $[\alpha]_D^{19} = -65^\circ$ ($c = 1,4$, benzène), soit 84% d'isomère (-). D'une apparence différente du sel précédent, ce sel de cinchonidine est floconneux, léger, et cristallise plus lentement. Au cours des recristallisations soit dans l'alcool, à certaines concentrations, soit dans l'eau, nous avons constaté la synchris-tallisation observée par DELÉPINE et qui bloque le dédoublement pour un acide à $[\alpha]_D^{19} = -77^\circ$ ($c = 1,48$, benzène). La barrière peut être le plus aisément franchie si l'on travaille dans l'alcool éthylique à 50%, ce qui permet d'obtenir le sel d'un acide de $[\alpha]_D^{18} = -85^\circ$ ($c = 1,4$, benzène) puis, par deux recristallisations dans le même solvant, le sel dont l'acide optiquement pur a $[\alpha]_D^{19} = -96,0^\circ$ ($c = 1,36$, benzène). Rendement 15% en acide (-).

Un autre procédé pour l'obtention de cet acide optiquement pur consiste à traiter les liqueurs-mères du sel brut de cinchonidine dextrogyre (selon 1) par l'acide chlorhydrique concentré de façon à libérer un acide déjà lévogyre. Celui-ci est extrait par le benzène, le solvant est éliminé et on purifie comme suit l'acide lévogyre obtenu: à la solution de 6,3 g de cet acide dans 120 ml d'éthanol bouillant, on ajoute 11,6 g de codéine. La cristallisation, qui est lente, donne un sel de codéine dont l'acide a $[\alpha]_D^{18} = -75^\circ$ ($c = 1,48$, benzène). Par deux recristallisations dans l'eau, nous avons obtenu le sel de codéine optiquement pur, de F. 159° . Acide libre: $[\alpha]_D^{19} = -96,0^\circ$ ($c = 2,45$, benzène). Rendement 20% en acide (-).

3. *Chlorure de (+)- α -phényl- α -éthyl-acétyle (VI)*. Par action d'un excès de chlorure de thionyle sur l'acide dextrogyre on obtient le chlorure (+), Eb. $106-107^\circ/20$ Torr; $[\alpha]_D^{18} = +108^\circ$ ($c = 2$, benzène).

4. *Chlorure de (-)- α -phényl- α -éthyl-acétyle (IV)*. Obtenu de la même manière à partir de l'acide lévogyre: Eb. $109-110^\circ/20$ Torr; $[\alpha]_D^{19} = -107^\circ$ ($c = 2$, benzène).

5. *(+)-(α -Phényl- α -éthyl-acétyl)-urée (= (+)-phénéturide, VII)*. 12,8 g du chlorure dextrogyre sont mélangés à froid, avec agitation, dans un ballon de 150 ml avec 9,6 g d'urée puriss. sèche et 16 g d'antipyrine. On agite 15 min à froid, puis chauffe dans un b.-m. porté progressivement à l'ébullition qu'on maintient 30 min. La masse incolore s'épaissit peu à peu. On termine la réaction en introduisant le ballon dans un bain porté à $125-130^\circ$, durant 20 min. En agitant toujours, on introduit alors 50 ml d'alcool éthylique à 96% et 5 ml de Na_2CO_3 à 10% (on obtient une solution claire) puis 65 ml d'eau. Le (+)-phénéturide cristallise en aiguilles blanches. Rendement 13,02 g (75%). Après une recristallisation dans 80 ml d'alcool à 96%, F. $168-169^\circ$ (racémique F. $149-150^\circ$). $[\alpha]_D^{17} = +54,0^\circ$ ($c = 1,0$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); $[\alpha]_D^{22} = +53,8^\circ$ ($c = 1,0$, acétone); $[\alpha]_D^{22} = +48,2^\circ$ ($c = 1,0$, dioxanne).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	Calculé C 64,00	H 6,70	N 13,59%
(206)	Trouvé ,, 64,03	,, 6,75	,, 13,60%

6. *(-)-(α -Phényl- α -éthyl-acétyl)-urée (= (-)-phénéturide, V)*. 3,6 g de chlorure lévogyre, 2,5 g d'urée et 4,25 g d'antipyrine, traités selon 5, ont donné, après une cristallisation dans l'éthanol à 50%, 3,223 g (70%) de (-)-phénéturide, F. $162-163^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -51,6^\circ$ ($c = 1,0$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	Calculé C 64,00	H 6,70	N 13,59%
(206)	Trouvé ,, 64,10	,, 6,68	,, 13,68%

7. *Racémisation du (+)-phénétyruride*. Des échantillons de 0,05 g de substance sont dissous dans 2 ml NaOH n. + 2 ml C₂H₅OH à 96% au bain-marie bouillant et maintenus dans ce bain. La perte d'activité optique est déterminée dans chaque échantillon, après des temps variables.

Temps	0	5	10	15	30	35	45	60	90 min
$[\alpha]_D^{20}$	+ 51,6°	33,5	28,0	25,5	21,0	19,5	18,5	16,5	13,8°

On constate une rapide racémisation en milieu alcalin. Il subsiste une activité optique résiduelle ($[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$) due à l'acide dextrogyre formé par hydrolyse, acide qui est optiquement stable.

8. *Dégradation du (+)-phénétyruride en acide phényléthylacétique dextrogyre, par action de l'acide nitreux⁶⁾*. Nous avons dissous 0,1 g de (+)-phénétyruride dans 50 ml H₂SO₄ 30% en vol. à 100°, en agitant. Au moyen d'une pipette on introduit 0,2 g de NaNO₂ dans 4 ml d'eau dist. au fond du récipient et maintient 30 min d'agitation. Après refroidissement, on extrait avec 20 ml de benzène. 5 ml de cette solution sont agités avec 10 ml de NaOH 0,1-n. pour éliminer H₂SO₄ entraîné. On acidule cette solution aqueuse par HCl n. et extrait au benzène. On sèche sur Na₂SO₄, puis dose l'acide par alcalimétrie. On obtient un acide (+) de $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (c = 0,263, benzène).

Ce chiffre nous confirme qu'il n'y a pas eu de racémisation lors de la synthèse et que le pouvoir rotatoire du (+)-phénétyruride est bien $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (c = 1,0, C₂H₅OH).

9. *(+)-phénétyruride radioactif (à urée-¹⁴C)*. Nous avons procédé selon 5. A partir de 0,5 mC d'urée radioactive (0,9 mg⁷⁾ diluée à 48 mg avec de l'urée non radioactive, de 64 mg de (+)-chlorure de phényléthylacétyle et de 80 mg d'antipyrine, nous avons obtenu 66 mg de (+)-phénétyruride radioactif. Les liqueurs-mères contenant un fort excès d'urée radioactive ont été évaporées; le résidu a été additionné de 18,25 mg d'urée non radioactive, et utilisé pour une nouvelle réaction. Cette suite d'opérations, répétée une fois encore, nous a fourni au total 146 mg de (+)-phénétyruride radioactif qui, après recristallisation dans C₂H₅OH à 96%, ont donné 133 mg de substance pure. Le dosage de la radioactivité par la méthode à la plaque nous a donné 0,4 mC de radioactivité totale, la méthode d'ANDERSON⁸⁾-RUTSCHMANN⁹⁾ (dosage de la radioactivité en phase gazeuse), plus précise, a confirmé cette valeur (0,426 mC¹⁰⁾.

SUMMARY

The preparation of the two optical antipodes of α -phenyl- α -ethylacetylurea or pheneturide, a powerful antiepileptic with low toxicity, is described. Although both isomers are equally effective as antiepileptics, (+)-pheneturide acts, at antiepileptic doses, as a stimulant on higher centers, whereas at the same doses (–)-pheneturide is a depressant.

The preparation of radioactive (+)-pheneturide containing ¹⁴C is given.

Genève, Laboratoire de Chimie biologique et
organique spéciale de l'Université,
Laboratoire de Thérapeutique expérimentale de l'Université

⁶⁾ H. BILTZ, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 4127 (1901).

⁷⁾ Radioactivité indiquée par le fournisseur: Radiochemical Centre (Amersham).

⁸⁾ R. ANDERSON, Y. DELABARRE & A. BOTHNER, Anal. Chemistry **24**, 1298 (1952).

⁹⁾ J. RUTSCHMANN & W. SCHÖNIGER, Helv. **40**, 428 (1957).

¹⁰⁾ Mesures effectuées par MM. P. LERCH & J. P. VIRET, du Centre anti-cancéreux romand, Lausanne, que nous remercions ici.