

als uneinheitliche Stoffe erkannt. Die Konstitution des Vincamins¹³⁻¹⁵ und Vincanorins (\pm Eburnamonin)^{1,16} sind bekannt.

Wir haben drei weitere Alkaloide aus den vereinigten Fraktionen S₁, S₂ und S₃¹⁷ der «Gelben Fraktion B»¹⁵ durch Chromatographie an Aluminiumoxid gewonnen. Diese zeigten im Papierchromatogramm im System Benzol/n-Butanol/85% Ameisensäure/McIlvains Puffer pH 3,5 (Verhältnis 25:5:1:31) (System I/3,5)¹⁷ zwei Flecke mit Rf-Werten 0,57 und 0,86; in Dünnenschichtchromatographie an Aluminiumoxid im System Benzol/Aceton (98,5:1,5) dagegen drei Flecke mit Rf-Werten 0,80, 0,42 und 0,23.

Formel	Vincadin	Minovin		Vincorin		
	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃			
Analyse		ber.% gef.%	ber.% gef.%	ber.% gef.%	ber.% gef.%	
C	73,91	73,83	74,96	74,68	71,71	71,56
H	8,29	8,43	8,01	7,91	7,66	7,93
N	8,23	8,20	7,95	7,95	7,60	7,66
Mol.Gewicht ^a	340,4	348,3	352,4	353,2	368,4	366,3
[α] _D ^b	+ 91,5	\pm 2°	0	\pm 2°	-142	\pm 2°
Smp.	70-75 ^c		79-81°		93-94°	
UV (in Äthanol)	λ_{\max}	log ε	λ_{\max}	log ε	λ_{\max}	log ε
	228	4,57	338	4,17	254	4,01
	286	3,93	310	3,95	326	3,58
	290	3,89	Inflection			
	λ_{\min}	log ε	λ_{\min}	log ε	λ_{\min}	log ε
	254	3,44	267	3,04	230	3,63
					286	2,79
IR (in KBr)	λ_{\max} cm ⁻¹		λ_{\max} cm ⁻¹		λ_{\max} cm ⁻¹	
	740		755		790; 800; 810	
	1730		1590		1500	
	3400; 3435		1680		1600	
	3450 ^c				1740	
	Rf		Rf		Rf	
Papier-chromatographie ^d	0,45		0,72		0,87	
Dünnenschicht-chromatographie ^e	0,80		0,42		0,25	
Fluoreszenz im UV ^f	Ø	dunkel			blauviolett	

^a Titration mit Perchlorsäure. ^b In Äthanol ($c = 1$; $l = 2$). ^c In CCl₄. ^d Papier W-1; System I/3,5. ^e Al₂O₃; System Benzol/Aceton (98,5:1,5). ^f Auf dem Dünnenschichtchromatogramm. ^g Sintert ab 65°.

Modifications de l'excitabilité des centres vaso-presseurs hypothalamiques par des injections locales de catécholamines

Il n'a pas encore été clairement démontré une action directe des catécholamines sur les centres vasomoteurs¹. Suivant l'opinion de la plupart des auteurs²⁻⁵, l'injection intraveineuse de ces amines ne perturbe pas les centres vasomoteurs. Toutefois, l'existence de la barrière-encéphalique imperméable à ces amines, sauf au niveau de l'hypothalamus⁶, ne permet pas d'exclure un contrôle des centres par les amines endogènes; la concentration de ces amines

Die vereinigte Fraktion S wurde durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Aktivität II) mit Benzol/Aceton (98,5:1,5) in zwei Fraktionen (I und II) geteilt. Die Fraktion I zeigte bei der Dünnenschichtchromatographie an Aluminiumoxid im genannten System drei mit Dragendorff-Reagenz reagierende Flecke ($R_f = 0,80$, 0,42 und 0,25), die Fraktion II nur einen Fleck ($R_f 0,21$). An der weiteren Verteilung der amorphen Fraktion II, die das Alkaloid VM-15¹⁷ enthält und eine starke Linksdrehung [α]_D = -534° aufweist, wird gearbeitet.

Die Fraktion I wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxid (Aktivität II) und Benzol als Elutionsmittel in fünf Fraktionen geteilt, wobei die Fraktionen 1, 3 und 5 durch Kristallisation aus Petroläther bzw. *n*-Heptan drei neue Alkaloide ergaben, die wir Vincadin, Minovin und Vincorin nennen. Die Eigenschaften dieser Alkaloide sind in der Tabelle zusammengestellt.

Vincadin gehört zu den Indol-Alkaloiden (UV-Spektrum). Das IR-Spektrum weist auf die Anwesenheit einer unkonjugierten Estergruppe, einer freien NH-Gruppe und eines 1,2-disubstituierten Benzolringes hin.

Minovin ist auf Grund seines UV-Spektrums ein Alkaloid des « α -Methylenindolin»-Typus. Das IR-Spektrum weist auf die Anwesenheit einer konjugierten C=O-Gruppe und eines 1,2-disubstituierten Benzolringes hin.

Vincorin gehört nach dem UV-Spektrum zu den Alkaloiden des Dihydroindol-Typus. Das IR-Spektrum zeigt die Anwesenheit einer unkonjugierten Estergruppe, die Absorption bei 1500 und 1600 cm⁻¹ schreiben wir einem konjugierten aromatischen Kerne zu, die Banden bei 790, 800 und 810 cm⁻¹ dem asymm. trisubstituierten Benzolkern.

Summary. The isolation and characterisation of three new alkaloids from *Vinca minor* L. is described: Vincadin C₂₁H₂₈N₂O₂, Minovine C₂₂H₂₈N₂O₂, and Vincorine C₂₂H₂₈N₂O₃ belonging to the indol- and dihydroindol alkaloids.

J. MOKRÝ, L. DÚBRAVKOVÁ und P. ŠEFČOVIČ

ČSAV, Abteilung der Alkaloidchemie des Chemischen Instituts der Slowakischen Akademie der Wissenschaften, Bratislava (Tschechoslowakei), 28. Juli 1962.

¹³ J. TROJÁNEK, O. ŠTROUF, J. HOLUBEK und Z. ČEKAN, Tetrahedron Letters 20, 706 (1961).

¹⁴ J. MOKRÝ, I. KOMPIŠ, J. SUCHÝ, P. ŠEFČOVIČ und Z. VOTICKÝ, Chem. zvesti 16, 140 (1962).

¹⁵ J. MOKRÝ, I. KOMPIŠ, J. SUCHÝ, P. ŠEFČOVIČ und Z. VOTICKÝ, Chem. zvesti, im Druck.

¹⁶ J. MOKRÝ, I. KOMPIŠ und P. ŠEFČOVIČ, Tetrahedron Letters 10, 433 (1962).

¹⁷ O. BAUEROVÁ, J. MOKRÝ, I. KOMPIŠ, Š. BAUER und J. TOMKO, Chem. zvesti 15, 523 (1961).

dans l'hypothalamus est élevée, ce qui peut faire envisager leur rôle dans le contrôle central des réactions autonomes.

¹ A. B. ROTHLALLER, Pharmacol. Rev. 11, 494 (1959).

² S. J. C. NOWAK et A. SAMAAN, Arch. int. Pharmacodyn. 51, 464 (1935).

³ R. H. SCHNEIDER, L. BECK et D. F. BOHR, Amer. J. Physiol. 194, 246 (1958).

⁴ J. J. JONES, Circulation Res. 16, 156 (1962).

⁵ A. ICGO et M. VOGL, J. Physiol. (Londres) 161, 62 (1962).

⁶ H. WEIL-MALHERBE, J. AXELROD et R. TOMCHICK, Science 129, 226 (1959).

Nous avons recherché les modifications de l'excitabilité des aires vasomotrices hypothalamiques provoquées par des injections locales de catécholamines.

Méthodes. Nos expériences ont été effectuées sur le chat très légèrement anesthésié par injection intraveineuse du mélange chloralose-uréthane (0,03 g de chloralose et 0,160 g d'uréthane par kg). La pression artérielle est enregistrée à l'artère carotide au moyen du manomètre photo-électrique Schwarzer. La tête de l'animal est fixée dans l'appareil stéréotaxique de Dell. A travers un trou de trépan, on introduit une électrode dans l'hypothalamus latéral d'après les coordonnées de l'atlas de INGRAM et al.⁷ ($h = -4$ à -7 , $L = 9$ à 11 , $I = 2$ à 3). Nous utilisons des électrodes constituées par du tube de 0,3 mm de diamètre extérieur, en acier inoxydable, vernies sur toute leur longueur, sauf sur 0,5 mm à l'extrémité. La stimulation des aires hypothalamiques est effectuée par des ondes rectangulaires (5 à 100 c/s, 0,5 à 7 volts, 2 msec, 15 à 20 sec). Les injections de 2 à 10 mm³ sont pratiquées à travers l'électrode reliée à une microburette.

21 expériences ont été effectuées avec la noradrénaline, 7 avec l'adrénaline, 5 avec la dopamine et 5 avec l'isoprénaline.

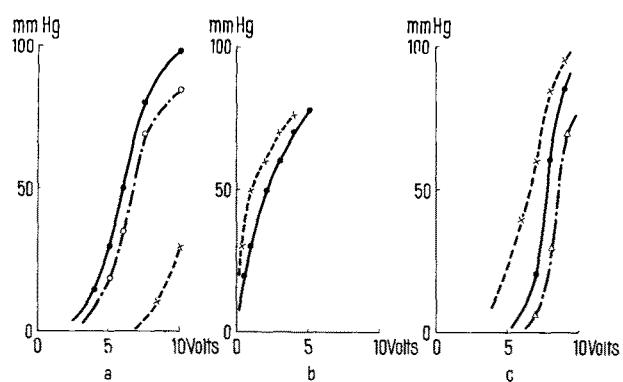
Nous avons utilisé des solutions de 0,01 à 0,1% de bitartrate de *l*-noradrénaline et des solutions à 0,1% de chlorhydrate de *l*-adrénaline, de dopamine et de *dl*-isoprénaline dans le sérum physiologique à 0,9%. Le pH de ces solutions est compris entre 6 et 7.

En fin d'expérience, le cerveau est perfusé par une solution de formol à 10%. La place des électrodes est vérifiée macroscopiquement.

Résultats. Nous avons tracé la courbe des hypertensions en fonction de la fréquence ou de l'intensité de la stimulation. Cette courbe est une sigmoïde; aux faibles fréquences (0,5 à 5 c/sec) toutefois, une inversion de la réponse est fréquemment observée: il y a hypotension et tachycardie. Dans des expériences témoins, nous avons observé une diminution de l'excitabilité des centres vasomoteurs durant la première heure après l'introduction de l'électrode; mais, ensuite, l'excitabilité reste constante pendant plusieurs heures. De plus, avant de pratiquer les injections, nous nous assurons de la stabilité de la réponse à la stimulation électrique pendant au moins 1 h.

L'injection dans l'hypothalamus de 0,1 à 10 µg de noradrénaline ne modifie pas la pression artérielle générale, mais ces injections perturbent l'excitabilité des aires pressives hypothalamiques: le plus souvent, l'excitabilité est diminuée. Le seuil est accru, la courbe liant les hypertensions à l'intensité ou à la fréquence est déplacée vers la droite. Aux fortes doses (2 à 10 µg), l'hypertension maxima elle-même est très réduite. Ces modifications durent 20 à 90 min suivant la dose injectée. Moins fréquemment, l'injection intrahypothalamique accroît l'excitabilité, diminue le seuil et déplace la courbe hypertension-intensité vers la gauche. Enfin, rarement, les modifications passent par deux stades: facilitation plus ou moins longue des réponses suivie d'inhibition plus prolongée (Figure). Nous avons vérifié que des injections d'un même volume de sérum physiologique ne provoquent aucune modification de l'excitabilité de ces centres. Par contre, les réactions hypotensives obtenues à basse fréquence ne sont pas modifiées après l'injection intrahypothalamique de noradrénaline.

L'injection intrahypothalamique de 2 à 10 µg d'adrénaline a produit les mêmes modifications. La dopamine aux doses de 5 à 10 µg n'a produit que des inhibitions, toutefois moins importantes que celles obtenues avec la noradrénaline et l'adrénaline. Nous avons injecté l'isoprénaline



Modifications de l'excitabilité des centres hypothalamiques par la noradrénaline. En ordonnées: hauteurs des hypertensions en mm Hg. En abscisses: intensité de la stimulation en volts.

En a: Inhibition; chat ♀, 2 kg (50 c/s, 2 msec, 20 sec); ●—● courbe témoin; ○—○ 5 min après l'injection de 2,5 µg de noradrénaline dans l'hypothalamus; x---x 90 min après.

En b: Facilitation; chat ♂, 4,9 kg (50 c/s, 2 msec, 20 sec); ●—● courbe témoin; x---x 5 min après l'injection de 0,1 µg de noradrénaline dans l'hypothalamus.

En c: Facilitation suivie d'inhibition; chat ♀, 1,9 kg (100 c/s, 2 msec, 20 sec) courbe x---x; ●—● témoin; 5 min après l'injection de 5 µg de noradrénaline dans l'hypothalamus; Δ---Δ 20 min après.

line, amine vasodilatatrice; elle provoque également des inhibitions et des facilitations.

Ces expériences montrent que l'injection locale de catécholamines perturbe l'excitabilité des centres vasomoteurs hypothalamiques. Deux actions sont mises en évidence: inhibition ou facilitation. Une modification vasomotrice locale ne semble pas pouvoir rendre compte de ces perturbations, puisque les catécholamines – vasoconstrictrices – et l'isoprénaline – vasodilatatrice – agissent de la même façon.

Summary. The blood pressure is not disturbed by a local injection of norepinephrine into the hypothalamus, but the excitability of vasopressor centres is affected. Often, the excitability of these centres is decreased; sometimes, it is increased, and, more rarely, it is first potentiated and then inhibited. Epinephrine has the same action, but dopamine is less potent; isoprenaline produces both facilitation and inhibition of these centres, but the facilitating effect is more frequent than with norepinephrine.

H. SCHMITT et HÉLÈNE SCHMITT

Laboratoire de Thérapeutique, Faculté de Médecine, Paris (France), le 7 juillet 1962.

⁷ W. R. INGRAM, F. I. HANNETT et S. W. RANSON, J. comp. Neurol. 55, 333 (1932).