

### 8. Zur Kenntnis der Triterpene.

167. Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Über die Grösse des Ringes D im Lanostadienol

von W. Voser, Hs. H. Günthard, O. Jeger und L. Ruzicka.

(14. XI. 51.)

Kürzlich haben wir für das Lanostadienol die Teilformel I abgeleitet, welche die Lage von 27 Kohlenstoffatomen des Gerüsts vermittelt<sup>2)</sup>. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über weitere Abbaureaktionen, die zur Erfassung der letzten 3 Kohlenstoffatome führten.

Das früher aus dem Lanostadienol bereitete Triketon  $C_{24}H_{36}O_3$  (II)<sup>2)</sup> enthält eine 1,4-Diketo-Gruppierung in den Ringen B und C sowie einen durch systematischen Abbau der ungesättigten Seitenkette entstandenen  $CH_3CO$ -Rest, dessen Lage am Ringsystem unbekannt war. Wir haben nun diesen Acetyl-Rest weiter abgebaut. Zu diesem Zweck wurde das Triketon II zuerst mit Benzaldehyd in Anwesenheit von Natriumäthylat kondensiert. Dabei entstand in hoher Ausbeute lediglich ein Monobenzal-Derivat III, welches im UV. das erwartete Absorptionsmaximum bei  $294\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,35$  aufweist (Fig. A, Kurve 1).

Im IR.-Absorptionsspektrum dieser Verbindung (Fig. B, Kurve 1)<sup>3)</sup> findet man Banden bei 1704, 1700 (Dublett), 1621, 1585 und  $1570\text{ cm}^{-1}$ . Das  $1704/1700\text{ cm}^{-1}$  Dublett steht mit der Annahme einer 1,4-Diketo-Gruppierung in Übereinstimmung; ferner liegen im IR.-Spektrum Andeutungen für die Gruppierung  $C_6H_5-CH=CH-$ <sup>4)</sup> und eine  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Keton- oder Aldehyd-Gruppe (mit der auffallend tiefen  $\nu(CO)$ -Frequenz  $1621\text{ cm}^{-1}$ , die auf die Konjugation des Carbonyls mit der Gruppierung  $C_6H_5-CH=CH-$  hinweist) vor.

In der Folge wurde das Monobenzal-Derivat III nach *Meerwein-Ponndorf* zum Oxy-diketon  $C_{31}H_{42}O_3$  (IV) reduziert, welches im UV. ein Absorptionsmaximum bei  $252\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,35$  (Fig. A, Kurve 2) zeigt. Diese Verbindung spaltete bereits beim Erhitzen in Eisessig-Lösung Wasser ab und lieferte dabei das Phenyl-butadien-Derivat V,

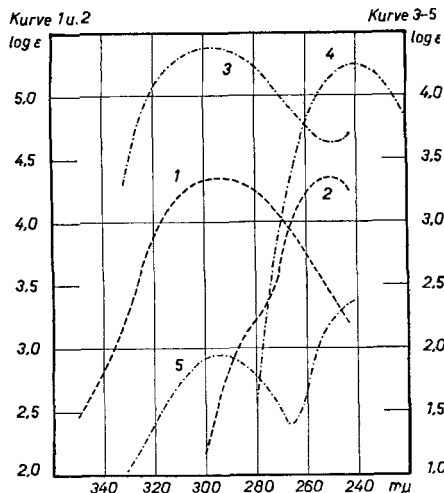
<sup>1)</sup> 166. Mitt. Helv. **34**, 2321 (1951).

<sup>2)</sup> W. Voser, M. V. Mijović, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **34**, 1585 (1951).

<sup>3)</sup> Die in dieser Arbeit erwähnten IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol-Paste auf einem *Baird*-„double beam“-Spektrographen von Hrn. A. Hübscher aufgenommen.

<sup>4)</sup> Diese Gruppierung gibt häufig Anlass zu einem ähnlichen Bandenpaar bei  $1600\text{ cm}^{-1}$ , begleitet von einer schwachen Absorption des Benzolringes bei  $1500\text{ cm}^{-1}$ ; vgl. z. B. R. B. Barnes, R. C. Cove, U. Liddel & V. Zandt Williams, *Infrared Spectroscopy*, Reinhold Publ. Corp., New York 1944. Die zur  $-CH=CH-$ -Gruppe gehörige  $\delta(CH)$ -Absorption dürfte mit einer der zwischen  $900$  und  $1000\text{ cm}^{-1}$  auftretenden Banden zu identifizieren sein.

dessen UV.-Absorptionsmaximum bei  $298\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,36$  (Fig. A, Kurve 3) mit der angenommenen Konstitution übereinstimmt. Das Phenyl-butadien-Derivat V wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol VI reduziert und das letztere anschliessend mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Auf diesem Wege erhielten wir ein Diol-monoacetat  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_3$  (VII), in welchem der Acetat-Rest im Ring B und das freie Hydroxyl im Ring C vorliegen dürften<sup>1)</sup>.

Fig. A<sup>2</sup>).

Kurve 1: Monobenzal-Derivat  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_3$  (III).

Kurve 2: Oxy-diketon  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_3$  (IV).

Kurve 3: Phenyl-butadien-Derivat  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_2$  (V).

Kurve 4:  $\alpha, \beta$ -unges. Aldehyd  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$  (VIII).

Kurve 5: Acetoxy-diketon  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (IX).

Die Diskussion der IR.-Absorptionsspektren der Verbindungen V und VII ergibt folgendes. Die Annahme einer 1,4-Diketo-Gruppierung in der Verbindung V steht im IR.-Spektrum (Fig. B, Kurve 2) in Übereinstimmung mit einem schwach aufgespaltenen Dublett bei  $1704/1701\text{ cm}^{-1}$ . Die schwachen Banden bei  $1645$  (?),  $1600$ ,  $1587$  und  $1565\text{ cm}^{-1}$  weisen wieder auf die Gruppierung  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}<$  hin. Die der  $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppierung zukommende  $\delta(\text{CH})$ -Bande tritt bei  $970\text{ cm}^{-1}$  auf. Das IR.-Absorptionsspektrum des Diol-monoacetats VII (Fig. B, Kurve 3) zeigt einen sehr ähnlichen Verlauf der Absorptionskurve zwischen  $1650$  und  $1750\text{ cm}^{-1}$  wie die Verbindung V. Ausserdem erscheinen eine Hydroxyl-Bande ( $3550\text{ cm}^{-1}$ ) und die auf die Acetat-Gruppierung hinweisenden Banden bei  $1703\text{ cm}^{-1}$  und  $1260\text{ cm}^{-1}$ <sup>3)</sup>. Das Bandensystem zwischen  $1650$  und  $1570\text{ cm}^{-1}$  muss, wie oben, mit der Gruppierung  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}<$  in Zusammenhang gebracht werden.

<sup>1)</sup> Vgl. darüber Helv. **33**, 1893 (1950), wo gezeigt wurde, dass die Hydroxyl-Gruppe im Ring C mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur nicht reagiert.

<sup>2)</sup> Die Kurven 1, 2, 3 und 5 wurden in Chloroform, die Kurve 4 in alkoholischer Lösung aufgenommen.

<sup>3)</sup> Die  $\nu(\text{CO})$ -Frequenz dieser Acetoxy-Gruppe von  $1703\text{ cm}^{-1}$  ist merkwürdig tief; eine Erklärung dafür besitzen wir noch nicht.

Bei der Ozonisation des Diol-monoacetats VII und reduktiven Spaltung des gebildeten Ozonids mit Zink in Eisessig-Lösung entstanden zwei schwerflüchtige, neutrale Abbauprodukte, die sich

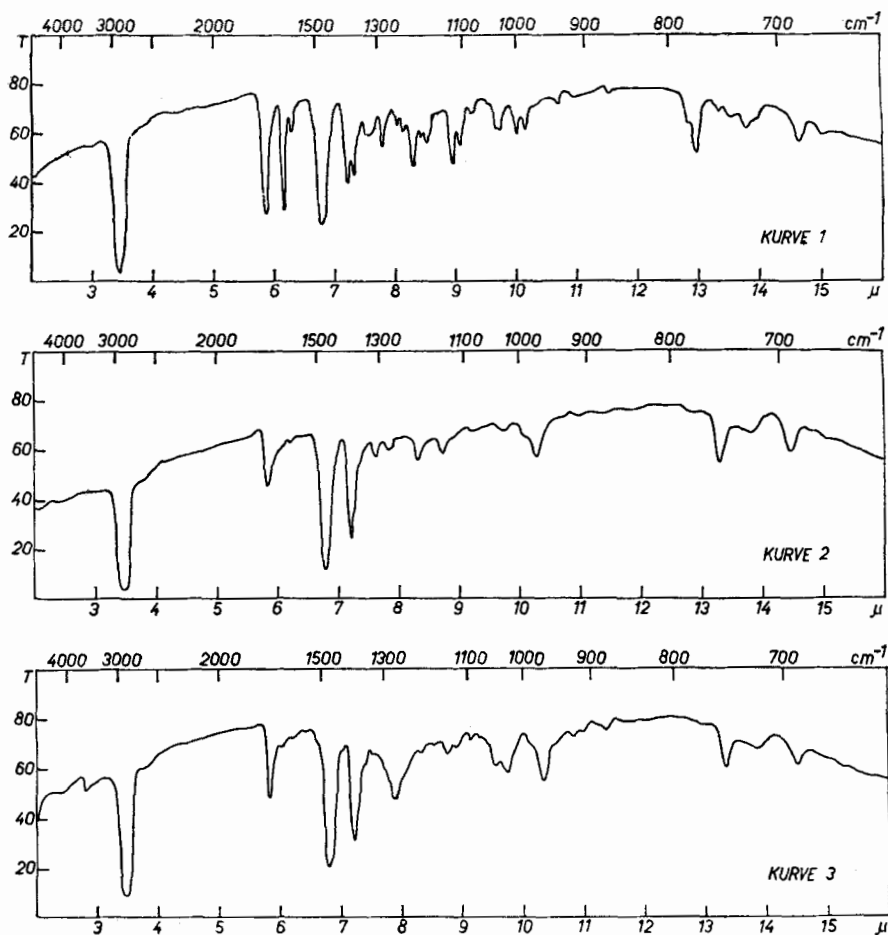


Fig. B.

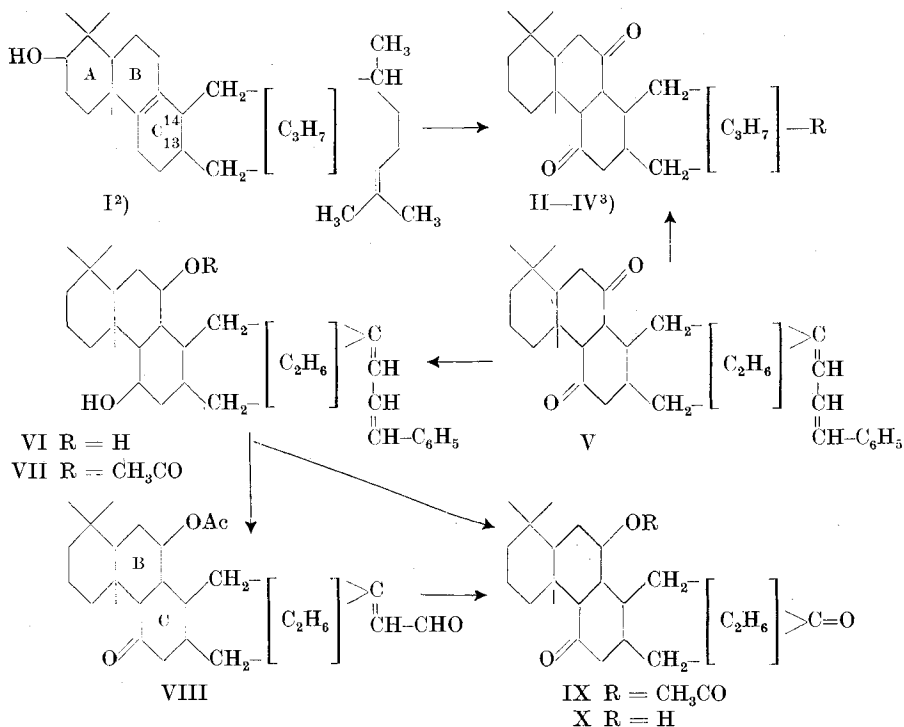
Kurve 1: Monobenzal-Derivat  $C_{31}H_{40}O_3$  (III).

Kurve 2: Phenyl-butadien-Derivat  $C_{31}H_{40}O_2$  (V).

Kurve 3: Diol-monoacetat  $C_{33}H_{46}O_3$  (VII).

chromatographisch trennen liessen. Das eine Abbauprodukt stellt einen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyd der Bruttoformel  $C_{26}H_{38}O_4$  dar, der im UV. das charakteristische Absorptionsmaximum bei  $242 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,25$  (Fig. A, Kurve 4) aufweist. Die Entstehung dieser Verbindung lässt sich mit einem Angriff des Ozons auf die dem Phenyl-

rest von VII benachbarte Doppelbindung sowie Oxydation der sekundären Hydroxyl-Gruppe im Ring C zu einem Carbonyl erklären<sup>1)</sup>.



Mit der für dieses Abbauprodukt angenommenen Konstitution VIII steht das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. C, Kurve 1) im Einklang, in welchem die Hydroxyl-Bande (ca. 3500 cm<sup>-1</sup>) fehlt. Die Banden bei 1733 und 1250 cm<sup>-1</sup> kommen der Acetat-Gruppe zu, während die bei 1672 und 1647 cm<sup>-1</sup> der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonyl-Gruppierung zuzuordnen sind. Die Bande bei 1708 cm<sup>-1</sup> entspricht erfahrungsgemäss der Carbonyl-Gruppe im 6gliedrigen Ring C.

Das zweite bei der Ozonisation des Diol-monoacetats VII entstandene Oxydationsprodukt ist das gesuchte Acetoxy-diketon C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (IX), das auch bei der Nachozonisation des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyds VIII erhalten wurde. Aus dem UV.-Spektrum (Fig. A, Kurve 5) folgt, dass die beiden Carbonyl-Gruppen dieser Verbindung (IX) nicht konjugiert sind. Im IR.-Spektrum (Fig. C,

<sup>1)</sup> In einem mit Lanostandiol-monoacetat (gleiche Teilformel der Ringe B und C wie in Formel VII) bei gleichen Bedingungen durchgeführten Ozonisationsversuch haben wir das Acetoxy-lanostanon erhalten (gleiche Teilformel der Ringe B und C wie in Formel VIII). Die nicht acetylierbare, sekundäre Hydroxyl-Gruppe im Ring C wird also mit Ozon leicht dehydriert.

<sup>2)</sup> Die zusammengezogenen eingeklammerten Gruppen C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> und C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> enthalten auch die Substituenten der C-Atome 13 und 14. Dies gilt auch für die Formeln II-XVIII in Helv. **34**, 1585 (1951) und für die Formeln I-VII in Helv. **34**, 2106 (1951).

<sup>3)</sup> II R = CO-CH<sub>3</sub>; III R = CO-CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; IV R = CHOH-CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Kurve 2) findet man wiederum keine Hydroxyl-Bande; in der 1700  $\text{cm}^{-1}$ -Region treten Banden bei 1736, 1727 und 1700  $\text{cm}^{-1}$  auf, die mit dem Vorliegen einer  $\text{CH}_3\text{COO}$ -Gruppe (gestützt auf eine starke Bande bei 1260  $\text{cm}^{-1}$ ) und der zwei Keto-Gruppen in Verbindung gebracht werden müssen. Die Bande bei 1700  $\text{cm}^{-1}$  dürfte der Keto-Gruppe im 6gliedrigen Ring C zukommen.

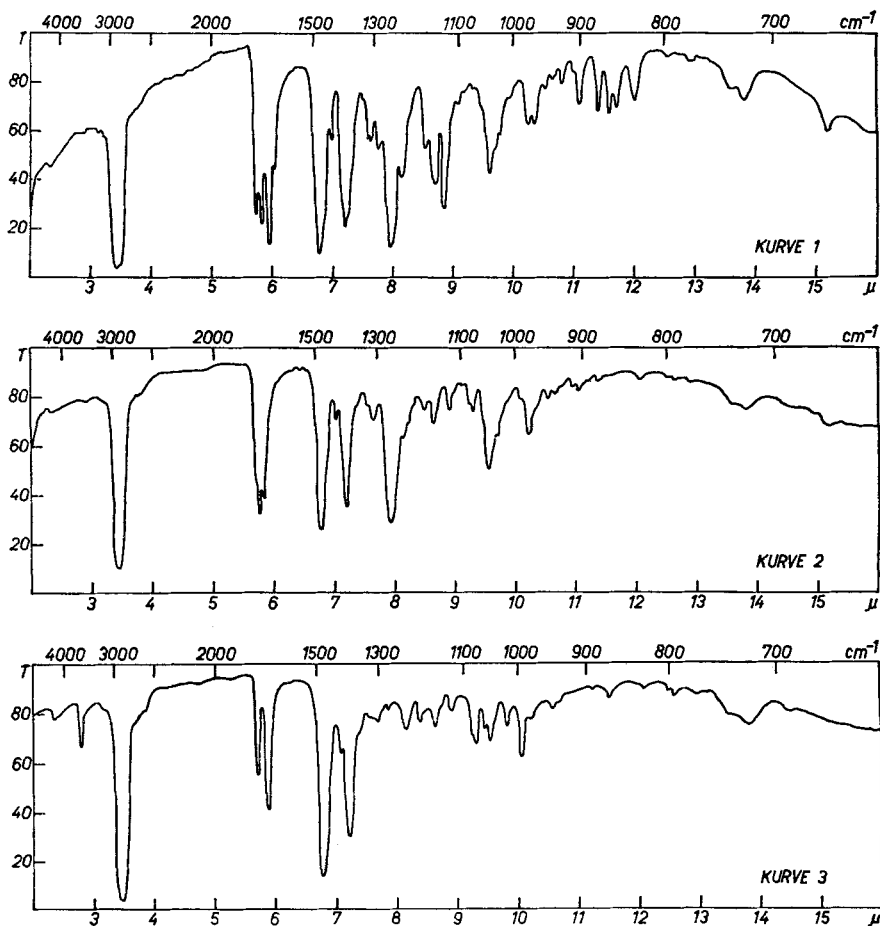


Fig. C.

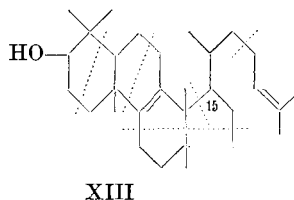
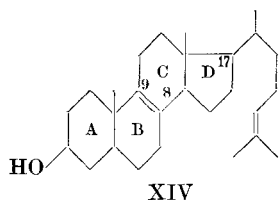
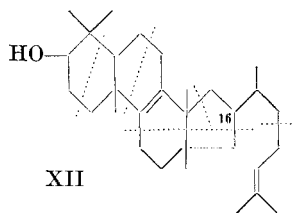
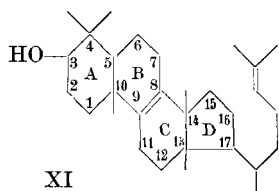
Kurve 1:  $\alpha, \beta$ -unges. Aldehyd  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$  (VIII).

Kurve 2: Acetoxy-diketon  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$  (IX).

Kurve 3: Oxy-diketon  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$  (X).

Da die Banden bei 1736 und 1727  $\text{cm}^{-1}$  mit der 1733 Bande der Verbindung VIII der Wellenlänge nach zusammenfallen können, so kann nicht entschieden werden, ob die Bande bei 1736  $\text{cm}^{-1}$  der Keto-Gruppe des 5gliedrigen Ringes D (vgl. unten) zukommt.

Um darüber eine eindeutige Entscheidung zu erlangen, wurde das Acetoxy-diketon IX alkalisch zum Oxy-diketon  $C_{22}H_{34}O_3$  (X) verseift. In dieser Verbindung ist die störende Acetat-Gruppe nicht mehr vorhanden, und daher konnte an Hand des IR.-Spektrums des freien Oxy-diketons X geprüft werden, ob sich die eine Keto-Gruppe in einem 5gliedrigen Ringe befindet. In der Tat zeigt das IR.-Spektrum von X (Fig. C, Kurve 3) eine starke und scharf ausgeprägte Bande bei  $1745\text{ cm}^{-1}$ . Daneben tritt die ebenfalls stark ausgeprägte Bande der Sechsring-Keton-Gruppe bei  $1701\text{ cm}^{-1}$  auf. Daraus folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit die Anwesenheit einer Fünfring-Keto-Gruppe in den Verbindungen IX und X<sup>1)</sup>. Da von den 4 Ringen des Lanostadienols die Ringe A, B und C sechsgliedrig sind, ist demnach der vierte, der Ring D, fünfgliedrig. Dieser trägt die Isooctylen-Seitenkette und enthält die 3 früher noch nicht festgelegten Kohlenstoffatome.



Auf Grund der Ergebnisse dieser und der früheren Untersuchungen lässt sich nun für das Lanostadienol das Cyclopentano-perhydro-phenanthren-Ringsystem ableiten. In diesem sind 17 von den 30 C-Atomen der Molekel festgelegt. Die restlichen 13 Kohlenstoffatome sind in 6 Seitenketten enthalten. 3 C-Atome liegen als Methyl-Gruppen vor, und zwar, wenn man die bei den Steroiden übliche Numerierung des Skelettes anwendet, an den C-Atomen 13 und 14<sup>2)</sup> der beiden Ringverknüpfungsstellen der Ringe C/D und am

<sup>1)</sup> Vgl. darüber besonders *R. N. Jones, V. Z. Williams, M. J. Wahlen & K. Dobriner*, Am. Soc. **70**, 2024 (1948); *R. N. Jones, P. Humphries & K. Dobriner*, Am. Soc. **71**, 241 (1949); **72**, 956 (1950); sowie *Armin Meyer, O. Jeger, V. Prelog & L. Ruzicka*, Helv. **34**, 747 (1951).

<sup>2)</sup> Die Anwesenheit der beiden Methylgruppen in 13 und 14 folgt aus der Bildung von 1,2,8-Trimethyl-phenanthren bei der Dehydrierung des Lanostens und Agnostadiens; Helv. **34**, 1585 (1951).

Kohlenstoffatom 10 an der Ringverknüpfungsstelle der Ringe A/B<sup>1)</sup>. Ferner sind 2 Methyl-Gruppen im Ring A an das Kohlenstoffatom 4 und die restlichen 8 Kohlenstoffe sind als Isooctylden-Seitenkette an den Ring D gebunden. Als Bindungsstellen dieser letzten Kette kommen lediglich die Ringatome 17, 16 oder 15 in Betracht.

Mit einer solchen Konstitution des Lanostadienols stehen die Ergebnisse aller bis heute mit diesem Naturstoff durchgeführten Reaktionen im besten Einklang.

Vorläufig ist die Natur des Ringes D von Lanostadienol lediglich auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums des Abbauketons X abgeleitet worden. In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass Versuche im Gange sind mit dem Zweck, die Fünfring-Struktur des Ringes D durch Abbau weiter zu beweisen.

Für das Lanostadienol stehen somit heute 3 Konstitutionsformeln (XI, XII und XIII) zur Diskussion, die sich lediglich in der Haftstelle der langen Seitenkette voneinander unterscheiden. Von diesen 3 Formeln lassen sich nur die Varianten XII und XIII in 6 Isoprenreste zerlegen. Von besonderem Interesse ist jedoch die Konstitutionsformel XI, welche eine weitgehende strukturelle Verwandtschaft mit dem Zymosterin (XIV)<sup>2)</sup> und den übrigen Sterinen erkennen lässt.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

Abbau des Triketons  $C_{24}H_{36}O_3$  (II) zum Oxy-diketon  $C_{22}H_{34}O_3$  (X).

*Monobenzal-Derivat III.* 500 mg Triketon II wurden in 24 cm<sup>3</sup> einer Mischung gleicher Volumenteile Chloroform, Benzol und Äthanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 0,3 cm<sup>3</sup> Benzaldehyd und Natriumäthylat, hergestellt aus 300 mg Natrium und 7,5 cm<sup>3</sup> Äthanol, 2 Tage bei 20° stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das kristalline, bei 252—254° schmelzende Reaktionsprodukt aus Methylenechlorid-Methanol umkristallisiert. Man erhielt so 530 mg Blättchen vom Smp. 258—260°, die mit Tetranitromethan eine hellgelbe Farbreaktion gaben. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 2 Tage bei 140° getrocknetes Präparat.

3,724 mg Subst. gaben 11,015 mg CO<sub>2</sub> und 2,897 mg H<sub>2</sub>O

$C_{31}H_{40}O_3$  Ber. C 80,81 H 8,76% Gef. C 80,72 H 8,71%

$[\alpha]_D = +7^{\circ}; +9^{\circ}$  ( $c = 1,05; 0,92$ )

<sup>1)</sup> Die Methyl-Gruppe am Kohlenstoffatom 10 ist aus Analogiegründen in identischer Lage wie bei den Diterpenen, Triterpenen und Sterinen angenommen worden. Wir werden später über Versuche zur Ortsbestimmung dieses Methyls berichten.

<sup>2)</sup> *H. Wieland & Y. Kanaoka*, A. **530**, 146 (1937); *H. Wieland, F. Rath & W. Benend*, A. **548**, 19 (1941); *H. Wieland & W. Benend*, B. **75**, 1708 (1942); *D. H. R. Barton & J. D. Cox*, Soc. **1949**, 214. Das Zymosterin und das Lanostadienol (identisch mit dem Kryptostadienol) werden aus den Rückständen von der Gewinnung des Ergosterins aus Hefe isoliert.

<sup>3)</sup> Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum zuge-schmolzenen Kapillare bestimmt. Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

*Oxy-diketon IV.* 500 mg Benzal-Derivat III wurden in 100 cm<sup>3</sup> abs. Isopropylalkohol suspendiert und ein Teil des Lösungsmittels nach Zugabe von 2 g Aluminiumisopropylat während 7 Std. langsam abdestilliert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man Kristalle, die nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol bei 222–224° schmolzen (leichtes Sintern ab 210°). Das Analysenpräparat, welches im Hochvakuum 2 Tage bei 100° getrocknet wurde, gab mit Tetranitromethan eine gelbe Farbreaktion.

3,646 mg Subst. gaben 10,732 mg CO<sub>2</sub> und 2,963 mg H<sub>2</sub>O

6,246 mg Subst. gaben 0,400 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (723 mm/24°)

C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 80,47 H 9,15 akt. „H<sup>+</sup> 0,22%

Gef. „ 80,33 „ 9,09 „ „ 0,25%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +32° (c = 1,09)

*Phenyl-butadien-Derivat V.* 500 mg des nicht gereinigten Oxy-diketons IV löste man in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig und erhitzte die Lösung 6 Std. am Rückfluss. Beim Erkalten krist. das Reaktionsprodukt in Blättchen vom Smp. 265–267°. Nach einmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol erhielt man Nadeln vom Smp. 269–270°. Zur Analyse gelangte ein viermal umkrist. und im Hochvakuum bei 220° sublimiertes Präparat, welches mit Tetranitromethan eine dunkelbraune Farbreaktion gab; Smp. 269–270°.

3,638 mg Subst. gaben 11,174 mg CO<sub>2</sub> und 2,940 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 83,73 H 9,07% Gef. C 83,83 H 9,04%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –62° (c = 1,23)

*Diol-monoacetat VII.* 300 mg des Phenyl-butadien-Derivats V wurden in 50 cm<sup>3</sup> abs. Äther und 50 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 2 g Lithiumaluminiumhydrid 14 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man quantitativ Kristalle, welche mit 6 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid-Pyridin (1:1) bei Zimmertemperatur 20 Std. acetyliert wurden. Nach der Aufarbeitung wurden 310 mg Rohprodukt vom Smp. 199–203° erhalten. Nach dreimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol schmolzen die feinen Nadeln konstant bei 208–209°. Analysiert wurde ein im Hochvakuum bei 180° sublimiertes Präparat.

3,682 mg Subst. gaben 10,903 mg CO<sub>2</sub> und 3,113 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 80,77 H 9,45% Gef. C 80,81 H 9,46%

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –8° (c = 1,02)

In Chloroform-Lösung weist dieses Präparat ein gleiches UV.-Absorptionsspektrum wie die Verbindung V auf.

*Ozonisation des Diol-monoacetats VII.* 500 mg Substanz wurden in 350 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Essigester gelöst und durch die Lösung bei ca. –25° ein trockener, 3-proz. Ozonstrom 30 Min. lang geleitet. Die Lösung wurde dann bei Zimmertemperatur mit 50 cm<sup>3</sup> Eisessig und 1 g Zinkstaub versetzt und das Gemisch 1 Std. bei Zimmertemperatur gut gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung<sup>1)</sup> erhielt man 350 mg amorphes, neutrales Rohprodukt, welches in Petroläther-Benzol-(3:1)-Gemisch gelöst und durch eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert wurde.

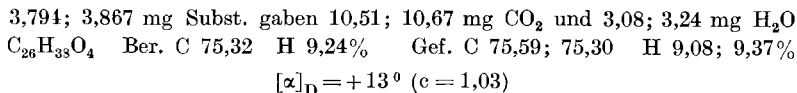
Fraktion	Lösungsmittel	Eluat
1	20 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (3:1)	Benzaldehyd
2–4	60 cm <sup>3</sup> „ „ (3:1)	105 mg Kristalle; Smp. 191–204°
5–7	60 cm <sup>3</sup> „ „ (3:1)	34 mg Prismen; Smp. 204–217°
8–11	80 cm <sup>3</sup> „ „ (1:1)	71 mg Prismen; Smp. 211–223°
12–14	60 cm <sup>3</sup> Benzol . . . . .	28 mg Prismen; Smp. 211–223°
15	20 cm <sup>3</sup> Benzol-Äther (4:1) . . .	10 mg Kristalle; Smp. 217–239°

<sup>1)</sup> Die niedermolekularen Aldehyde wurden dabei mit gesättigter Natriumhydrogensulfid-Lösung entfernt.



Die Fraktionen 3 und 9 gaben bei der Mischprobe eine Schmelzpunktserniedrigung von 30°.

Die vereinigten Fraktionen 5—7 und 8—13 wurden je zweimal aus Methylchlorid-Hexan umkrist.; prismatische Nadeln vom Smp. 220—225° (unter starker Zersetzung). Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 3 Tage bei 60° getrocknetes Präparat, welches mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigte.

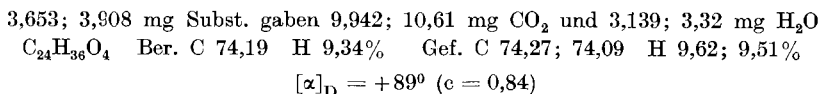


Es liegt die Verbindung VIII vor.

Die Fraktionen 2—4 und die Mutterlaugen von der Kristallisation der Fraktionen 5—7 wurden vereinigt und nochmals über eine Säule von 4 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert.

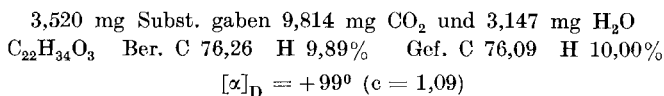
Fraktion	Lösungsmittel	Eluat
1'—3'	30 cm <sup>3</sup> Petroläther-Benzol (9:1)	12 mg Kristalle
4'—7'	40 cm <sup>3</sup> „ „ (9:1)	30 mg flache Nadeln
8'—11'	40 cm <sup>3</sup> „ „ (5:1)	10 mg flache Nadeln
12'—13'	20 cm <sup>3</sup> „ „ (3:1)	Spuren; Smp. 188—198°
14'	10 cm <sup>3</sup> „ „ (1:1)	5 mg Prismen; Smp. 197—208°
15'	10 cm <sup>3</sup> Benzol . . . . .	12 mg Prismen; Smp. 205—208°
16'—17'	20 cm <sup>3</sup> Äther . . . . .	12 mg Prismen; Smp. 210—223°

Die Fraktionen 4'—13' gaben mit dem Abbauprodukt VIII eine starke Schmelzpunktserniedrigung (Mischsmp. um 160—175°), die Fraktionen 14'—17' waren mit VIII identisch. In der Folge wurden die Fraktionen 4'—13' vereinigt und zweimal aus Methylchlorid-Hexan umkrist. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 150° sublimiertes Präparat vom Smp. 212—213°.



Es liegt das Acetoxy-diketon IX vor, welches auch durch Nachozonisation des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds VIII bereitet werden konnte.

*Oxy-diketon X.* 70 mg Acetoxy-diketon IX wurden 2½ Std. mit einer Lösung von 700 mg Kalilauge in 15 cm<sup>3</sup> Äthanol am Rückfluss erhitzt. Das in üblicher Weise gewonnene Rohprodukt chromatographierte man über eine Säule von 2 g Aluminiumoxyd (Akt. III). Mit Benzol liessen sich insgesamt 36 mg unscharf zwischen 215—225° schmelzende Kristalle eluieren. Diese wurden aus Methylchlorid-Hexan dreimal umgelöst und zur Analyse im Hochvakuum 2 Tage bei 80° getrocknet. Smp. 228—230.



Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. Manser) und im mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft in Basel (Leitung Dr. H. Gysel) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Der Ring D des Lanostadienols, an welchen die Isooctyliden-Seitenkette gebunden ist, ist fünfgliedrig. Für das Lanostadienol stehen somit heute die Konstitutionsformeln XI, XII und XIII zur Diskussion, die sich nur in der Haftstelle dieser langen Seitenkette voneinander unterscheiden.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 9. Synthèse et action pharmacologique de quelques dérivés des acides dialcoylmaloniques

(dialcoylaminoéthylamides et esters de dialcoylaminoéthanol)

par J. Büchi, G. Enézian<sup>1</sup>), H. Eichenberger et R. Lieberherr.

(21 XI 51)

L'étude détaillée et systématique des hypnotiques de synthèse et des rapports entre leurs structures chimiques et leurs actions pharmacologiques nous a donné l'idée de chercher à obtenir des dérivés aliphatiques contenant à la fois l'atome de carbone quaternaire de l'acide malonique disubstitué, une fonction ester et une ou plusieurs fonctions amide.

La décomposition de la molécule du barbital sodique en solution aqueuse, due à la basicité du milieu, est bien connue. Le monouréide de l'acide diéthylmalonique, produit intermédiaire de cette décomposition, n'est pas un hypnotique. Nous avons pensé que cela pouvait être attribué à la présence du groupement  $-\text{COOH}$  libre; c'est pourquoi nous avons tâché de le bloquer sous forme d'ester et d'obtenir ainsi le monouréide du diéthylmalonate monoéthylique  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC})\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{CONHCONH}_2$ . Certaines difficultés d'ordre pratique qui feront l'objet d'une communication ultérieure ne nous ont pas permis d'obtenir ce corps avec un bon rendement. Dès lors, nous avons préparé des dérivés azotés à caractère basique, se rattachant d'une part à la série des dialcoylaminoéthylamides et, d'autre part, aux esters basiques<sup>2</sup>) du dialcoylaminoéthanol avec des acides dialcoylmaloniques monoestérifiés. L'action pharmacologique de ces dérivés a été étudiée quant à leur toxicité et à leurs effets analgésique, sédatif et spasmodique.

<sup>1</sup>) G. Enézian, Synthèse de nouveaux dérivés hypnotiques des acides dialcoylmaloniques. Thèse E.P.F., Zurich (1951).

<sup>2</sup>) McBay, Jenkins & Data, J. Am. pharmaceut. Ass. **39**, 138 (1950).