

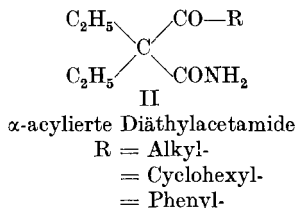
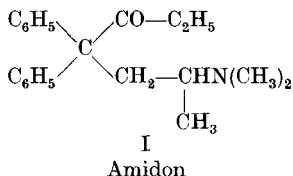
176. Synthese und analgetische Wirkung einiger α -acylierter Diäthylacetamide

von J. Büchi, P. Schneeberger ¹⁾ und R. Lieberherr †.

(25. VII. 53.)

A. Einleitung.

In Anlehnung an die chemische Struktur des Amidons (I)



wurden einige α -acylierte Diäthylacetamide (II) synthetisiert und der pharmakologischen Vorprüfung zugeführt. Das Gemeinsame dieser beiden Verbindungstypen ist das quaternäre Kohlenstoffatom und die Keton-Seitenkette. Da sich das Amidon, ein neueres Analgeticum, durch eine sehr gute und im Vergleich zu Morphin bedeutend stärkere analgetische Wirkung auszeichnet, wurde auch von den neuen Präparaten erwartet, dass sie analgetisch wirksam sind. Während der Synthese der vorgenannten Verbindungen wurden auch einige erfolglose Versuche zur Herstellung der entsprechenden α -acylierten Diäthylacetamide unternommen.

Durch die vorliegende Arbeit soll ein Beitrag zur Entwicklung geeigneter Analgetica und zur Aufklärung der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung geleistet werden.

B. Synthese der α -acylierten Diäthylacetamide.

Mit Ausnahme des Propionyl-essigesters wurden die β -Ketoester IX nach dem von *Anderson* und Mitarb.²⁾ verbesserten Verfahren von *Bouveault & Bongert*³⁾ durch Umsetzung von Natriumacetessigestern mit einem Säurechlorid und anschließende Spaltung des entstandenen Acyl-Derivates VIII mit Ammoniakgas synthetisiert. Die so erhaltenen Ester wurden mit Äthyljodid und Natriumäthylat in Methanol äthyliert und gleichzeitig umgeestert, wobei wir uns des Verfahrens bedienten, das von *Peters*⁴⁾ zur Darstellung des α -Äthylacetessigsäure-methylesters angewendet worden war.

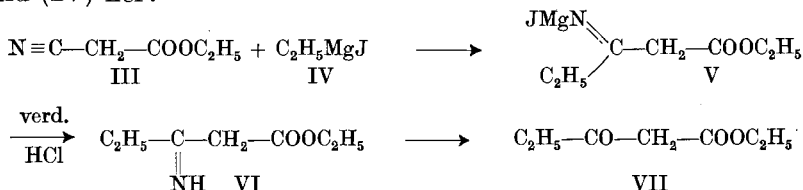
¹⁾ P. Schneeberger, Diss. ETH. Zürich 1953 (im Druck).

²⁾ G. W. Anderson, J. F. Halverstadt, W. H. Miller & R. O. Roblin, Am. Soc. 67, 2197 (1945).

³⁾ L. Bouveault & A. Bongert, Bl. [3] 27, 1044, 1090 (1902).

⁴⁾ Th. Peters, A. 257, 355 (1890).

Zur Darstellung des Propionyl-essigsäure-äthylesters VII ist die vom Acetessigester ausgehende Methode nicht geeignet, da nach *Bouveault & Bongert*¹⁾ bei der Spaltung des α -Propionyl-acetessig-esters mit Ammoniak eine Mischung von Propionylessigester, Acetessigester, Acetamid und Propionamid entsteht. Daher stellten wir diesen Ester auf dem von *Anderson* und Mitarb.²⁾ beschrittenen Wege durch Umsetzung von Cyanessigester (III) mit Äthylmagnesiumjodid (IV) her:



Diese Methode ist eine Nachbildung des von *Willstätter & Clarke*³⁾ modifizierten Verfahrens von *Blaise*⁴⁾. Da eine völlige Trennung des Propionylessigesters vom Ausgangsprodukt, dem Cyanessigester, durch fraktionierte Destillation infolge zu geringer Unterschiede im Siedepunkt nicht möglich ist, reinigten wir den Ester nach *Décombe*⁵⁾ über das Magnesiumsalz.

Nach Äusserungen von *Décombe*⁵⁾ ist bei der Synthese des Benzoyl-essigsäure-äthylesters aus Acetessigester eine schlechte Ausbeute zu erwarten, weil die Spaltung des α -Benzoyl-acetessigsäure-äthylesters nur unvollständig im gewünschten Sinne verläuft. Daher wurde dieses Zwischenprodukt, statt mit Ammoniakgas, nach der Vorschrift von *Shriner, Schmidt & Roll*⁶⁾ mit einer wässrigen Lösung von Ammoniak und Ammoniumchlorid mit gutem Erfolg gespalten.

Die gebildeten α -Äthyl- α -acyl-essigsäure-methylester (X) wurden nach *Meyer*⁷⁾ durch Schütteln mit konzentriertem wässrigem Ammoniak bei Raumtemperatur in die α -Äthyl- α -acyl-acetamide (XI) übergeführt. Die Äthylierung dieser Zwischenprodukte mit Äthyljodid und Natriumäthylat in Äthanol lieferte uns die gewünschten α , α -Diäthyl- α -acyl-acetamide (XII). Dabei hielten wir uns an die von *Meyer*⁸⁾ veröffentlichte Vorschrift zur Darstellung des α , α -Diäthyl- α -acetyl-acetamids:

¹⁾ *L. Bouveault & A. Bongert*, Bl. [3], **27**, 1044, 1090 (1902).

²⁾ *G. W. Anderson, J. F. Halverstadt, W. H. Miller & R. O. Roblin*, Am. Soc. **67**, 2197 (1945).

³⁾ *R. Willstätter & Ch. H. Clarke*, B. **47**, 298 (1914).

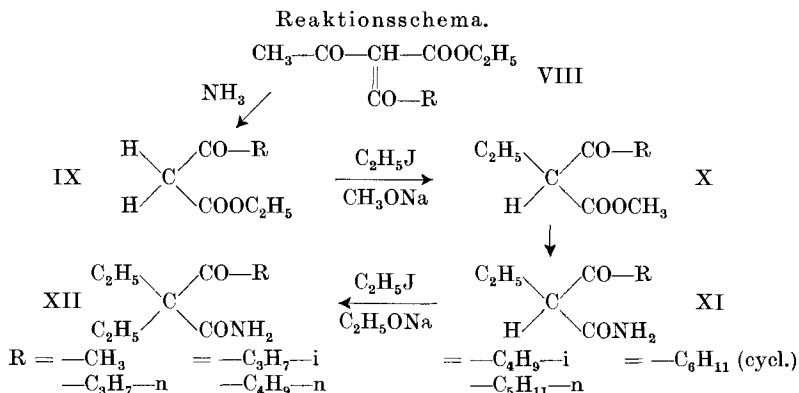
⁴⁾ *E. E. Blaise*, C. r. **132**, 38, 978 (1901).

⁵⁾ *J. Décombe*, Ann. chim. [10] **18**, 92 (1932).

⁶⁾ *R. L. Shriner, A. G. Schmidt & L. J. Roll*, Org. Synth. **18**, 33 (1938).

⁷⁾ *H. Meyer*, M. **27**, 1083 (1906).

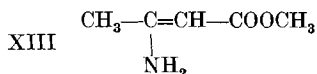
⁸⁾ *H. Meyer*, M. **28**, 2 (1907).



Was die Reihenfolge der Amidierung und Äthylierung der β -Ketoester anbelangt, sind die folgenden drei Möglichkeiten denkbar:

1. Amidierung und anschliessende Einführung der beiden Äthylgruppen;
2. Einführung einer Äthylgruppe, Amidierung und nochmalige Äthylierung;
3. Einführung der beiden Äthylgruppen und anschliessende Amidierung.

Beim einfachsten β -Ketoester, dem Acetessigester, werden im ersten Falle, bei der Amidierung des unsubstituierten Methylesters, nach Meyer¹⁾ 8% β -Aminocrotonsäure-methylester (XIII) als Nebenprodukt gebildet.



Diese Nebenreaktion wird im zweiten Falle, d. h. bei der Amidierung des α -Äthyl-acetessigsäure-methylsters, nicht beobachtet. Die dritte Möglichkeit fällt ausser Betracht, da der α, α -Diäthyl-acetessigsäure-äthylester, wie Peters²⁾ und Meyer³⁾ feststellten, sehr wahrscheinlich aus sterischen Gründen mit Ammoniak nicht reagiert. Der letztgenannte Autor gelangte auf Grund seiner weiteren Untersuchungen zum Schluss, dass sich nur solche Alkylderivate des Acetessigesters amidieren lassen, die mindestens ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in α -Stellung enthalten. Daher erweist sich der von uns eingeschlagene zweite Weg als richtig.

Ein sehr ähnliches chemisches Verhalten gegenüber Ammoniak zeigen auch der Benzoylessigester und seine Alkylderivate.

¹⁾ H. Meyer, M. 28, 2 (1907).

²⁾ Th. Peters, A. 257, 399 (1890).

³⁾ H. Meyer, M. 27, 1083 (1906).

So liefert die Behandlung des Benzoyl-essigsäure-äthylesters mit konzentriertem wässrigem Ammoniak nach *Guareschi*¹⁾ ausschliesslich β -Amino-zimmtamid (XIV), nach *Abrams & Kipping*²⁾



dagegen das tautomere β -Imino- β -phenyl-propionamid (XV). Aus beiden Verbindungen entsteht beim Kochen mit Wasser Benzoyl-acetamid. Ferner teilen *Abrams & Kipping*²⁾ mit, dass die Amidierung des α -Äthyl-benzoyl-essigsäure-äthylesters (α -Benzoyl-buttersäure-äthylesters) ohne Bildung der entsprechenden β -Imino-Verbindung verläuft und dass sich der α, α -Dimethyl-benzoyl-essigsäure-äthylester (α -Benzoyl-isobuttersäure-äthylester) nicht in das entsprechende Amid überführen lässt.

Die Umesterung der β -Ketoester wurde vorgenommen, weil die Methylester bei der nachfolgenden Amidierung nach *Meyer*³⁾ sowie *Gordon, Miller & Day*⁴⁾ mit Ammoniak rascher reagieren als die Äthylester.

Die zur Synthese der β -Ketoester benötigten Säurechloride wurden aus den entsprechenden Säuren durch Chlorierung mit Thionylchlorid erhalten. Zur Darstellung der aliphatischen Säurechloride (n-Butyryl-, Isobutyryl, n-Valeryl, Isovaleryl und n-Caproylchlorid) verwendeten wir zum Teil die von *Helferich & Schäfer*⁵⁾ für das n-Butyrylchlorid gegebene Vorschrift, während zur Herstellung des Hexahydro-benzoylchlorids die Vorschrift von *Wieland, Schapiro & Metzger*⁶⁾ diente. Ausserdem zogen wir die Arbeit von *Meyer*⁷⁾ zu Rate.

Experimenteller Teil.

Smp. (im *Kofler*-Block bestimmt) und Sdp. sind korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von *Frl. E. Kunz* an der Organisch-technischen Abteilung und Herrn *W. Manser* an der Organisch-analytischen Abteilung des Chemischen Institutes der ETH. in Zürich ausgeführt.

1. Die Darstellung der β -Ketoester geschah nach den in der Literatur beschriebenen Verfahren. Bei der Darstellung des Hexahydro-benzoyl-essigsäure-äthylesters wurden 16% Hexahydro-benzamid isoliert. Farblose Blättchen aus Äthanol-Wasser. Smp. nach Sublimation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe und im Hochvakuum bei 140°: 184—185°.

3,676 mg Subst. gaben 8,878 mg CO₂ und 3,338 mg H₂O
C₇H₁₃ON Ber. C 66,10 H 10,30% Gef. C 65,90 H 10,16%

1) *J. Guareschi*, C. **1904**, II, 905, und **1905**, II, 685.

2) *J. T. Abrams & F. S. Kipping*, Soc. **1934**, 1990.

3) *H. Meyer*, M. **27**, 31 (1906).

4) *M. Gordon, J. G. Miller & A. R. Day*, Am. Soc. **70**, 1946 (1948).

5) *B. Helferich & W. Schäfer*, Org. Synth. Coll. Vol. I, dtsh. Ausg. 141.

6) *H. Wieland, S. Schapiro & H. Metzger*, A. **513**, 103 (1934).

7) *H. Meyer*, M. **22**, 415 (1901).

2. Darstellung der α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester. Die α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester, α -Äthyl- α -acyl-acetamide und α , α -Diäthyl- α -acyl-acetamide wurden nach den bereits erwähnten Verfahren von *Peters*¹⁾ bzw. *Meyer*²⁾ gewonnen, die wir deshalb hier wiedergeben, weil sie von uns verbessert worden sind. Nach den gleichen, ursprünglich für die Acetyl-Verbindungen geltenden Vorschriften konnten auch die übrigen Äcyl-Derivate erfolgreich hergestellt werden.

α -Äthyl-acetessigsäure-methylester: In einem *Erlenmeyer*-Kolben mit aufgesetztem Chlorcalcium-Röhrchen lösten wir unter Kühlung mit Wasser 4,41 g Natrium (theoretische Menge) in 150 g absolutem Methanol (6-fache Menge des Esters). Diese Lösung sowie 25 g frisch destillierter Acetessigsäure-äthylester wurden in einen 500-cm³-Drehhalskolben mit Rückflusskühler und einem kleinen Tropftrichter eingefüllt. Nach 2 Std. Stehenlassen bei Raumtemperatur erhitzen wir auf dem Wasserbade zum Sieden und tropften langsam 30 g Äthyljodid (theoretische Menge) zu. Nach zweistündigem Sieden gaben wir nochmals 30 g Äthyljodid (100% Überschuss) in einem Guss zu, kochten weitere 3 Std. und liessen über Nacht stehen. Wir beobachteten keine Ausscheidung von Natriumjodid. Nach erfolgter Umsetzung wurde das überschüssige Äthyljodid und das Lösungsmittel auf dem Wasserbade aus der gelblichen Reaktionslösung, die gegen Lackmuspapier neutral reagierte, abdestilliert und die letzten Anteile Lösungsmittel im Vakuum abgesaugt. Als Rückstand erhielten wir ein gelbes, mit Natriumjodid vermischtes Öl. Wir setzten zur Auflösung des Natriumjodids wenig Wasser zu und ätherten den α -Äthyl-acetessigsäure-methylester aus. Die ätherischen Lösungen wurden einmal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers auf dem Wasserbade verblieb eine gelbe Flüssigkeit, die wir in einem *Hickman*-Kolben von 30 cm³ destillierten. Es wurde ein klares und farbloses Produkt vom Sdp.₁₄ 79—80° erhalten. Ausbeute: 20,7 g (75%).

Anmerkung: Nach *Michael*³⁾ entstehen bei der Einwirkung eines Alkyljodids auf Acetessigester in Gegenwart von Natriumalkoholat neben dem Monoalkyl-Derivat stets kleinere Mengen Dialkyl-Derivat. Dieses Gemisch kann durch fraktionierte Destillation nicht restlos getrennt werden. Um die Bildung von unerwünschtem α , α -Diäthyl-acetessigsäure-methylester nach Möglichkeit zurückzudrängen, sorgten wir durch langsames Zutropfen des ersten Anteils Äthyljodid (theoretische Menge) dafür, dass vor allem zu Beginn der Reaktion ein Überschuss an Acetessigester vorhanden war.

Diese Methode lieferte uns die nachstehenden α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester (siehe Tab. 1).

3. Darstellung der α -Äthyl- α -acyl-acetamide. α -Äthyl- α -acetyl-acetamid: In einer 1-l-Flasche wurden 20,7 g α -Äthyl-acetessigsäure-methylester mit 415 g konz. wässrigem Ammoniak ($d = 0,90$, 20-fache Menge des Esters) 24 Std. geschüttelt. Im Verlaufe der Reaktion löste sich das farblose Öl im Ammoniak vollständig auf. Nach beendeter Amidierung wurde die Lösung im Vakuum auf dem Wasserbade vollständig eingedampft. Es verblieb ein fester, nahezu farbloser Rückstand, den wir aus Benzol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisierten. So erhielten wir 11,8 g (63%) farblose Nadeln vom Smp. 95—96°.

Im Gegensatz zur Acetyl- und Propionyl-Verbindung schieden sich die *n*-Butyryl-, Isobutyryl-, *n*-Valeryl-, Isovaleryl-, *n*-Caproyl- und Hexahydro-benzoyl-Verbindungen während der Reaktion teilweise aus. In diesen Fällen wurde das nach 24-stündigem Schütteln ausgeschiedene Reaktionsprodukt abfiltriert, mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde gesondert und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Bei der Darstellung der Benzoyl-Verbindung konnte auf das Eindampfen des Filtrates verzichtet werden, da sich dieses Produkt nach beendeter Amidierung praktisch quantitativ ausgeschieden hatte. Synthetisierte α -Äthyl- α -acyl-acetamide s. Tab. 2.

¹⁾ *Th. Peters*, A. **257**, 355 (1890).

²⁾ *H. Meyer*, M. **27**, 1083 (1906); M. **28**, (1907).

³⁾ *A. Michael*, B. **38**, 2087 (1905).

Tabelle 1.

α -Äthyl-acyl-essigsäure-methylester.

$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CO-R} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{COOCH}_3 \end{array}$			
R	Siedepunkte/mm Druck		Ausbeute in %
	gefunden	nach Literatur	
—CH ₃	79—80 ^o / ₁₄ 182 ^o / ₇₆₀ (unkorr.)	180—184 ^o / ₇₆₀ (unkorr.) ¹⁾	75
—C ₂ H ₅	81—85 ^o / ₁₁	85—90 ^o / _{9—7} ²⁾	73,5
—C ₃ H _{7-n}	88—93 ^o / ₁₀		78
—C ₃ H _{7-i}	83—88 ^o / ₁₁		81
—C ₄ H _{9-n}	97—102 ^o / ₁₁		74
—C ₄ H _{9-i}	93—98 ^o / ₁₁		78,5
—C ₅ H _{11-n}	113—118 ^o / ₁₁		77
—C ₆ H ₁₁ (cycl.)	131—133 ^o / ₁₀		74
—C ₆ H ₅	146—147 ^o / ₁₁		154—155 ^o / ₁₃ ³⁾

Tabelle 2.

α -Äthyl- α -acyl-acetamide.

$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CO-R} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{CONH}_2 \end{array}$							
R	Schmelzpunkte		Mikroanalysen				Ausbeute in %
	gefunden	nach Literatur	% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	
—CH ₃	95—96 ^o	95—96 ^o ⁴⁾					63
—C ₂ H ₅	105—106 ^o		61,12	61,05	9,62	9,52	56
—C ₃ H _{7-n}	101—102 ^o		61,12	61,13	9,62	9,62	62
—C ₃ H _{7-i}	127—128 ^o		63,12	63,12	10,01	9,98	44
—C ₄ H _{9-n}	103—104 ^o		63,12	63,10	10,01	10,03	60
—C ₄ H _{9-i}	122,5 ^o		64,83	64,81	10,34	10,33	59
—C ₅ H _{11-n}	119,5—120,5 ^o		66,97	67,01	9,71	9,75	61
—C ₆ H ₁₁ (cycl.)	133—134 ^o		155 ^o ⁵⁾	69,09	69,08	6,85	6,83
—C ₆ H ₅	153—153,5 ^o						

¹⁾ Th. Peters, A. **257**, 355 (1890).

²⁾ E. E. Royals, Am. Soc. **70**, 489 (1948).

³⁾ R. Levine & C. R. Hauser, Am. Soc. **66**, 1768 (1944).

⁴⁾ J. T. Abrams & F. S. Kipping, Soc. **1934**, 1990.

⁵⁾ H. Meyer, M. **27**, 1083 (1906).

4. Darstellung der α,α -Diäthyl- α -acyl-acetamide. α,α -Diäthyl- α -acetyl-acetamid: In einem 250-cm³-Rundkolben mit Rückflusskühler lösten wir 11,8 g α -Äthyl- α -acetyl-acetamid in 71 cm³ absolutem Äthanol (6-fache Menge des Amids in cm³) und gaben eine unter Kühlung mit Wasser hergestellte Lösung von 2,21 g Natrium (5% Überschuss) in 48 cm³ absolutem Äthanol (4-fache Menge des Amids in cm³) sowie 11 cm³ Äthyljodid (50% Überschuss) zu. Diese Lösung wurde unter Feuchtigkeitsabschluss 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend 3 Std. auf dem Wasserbade gekocht. Hierauf fügten wir nochmals 11 cm³ Äthyljodid (im ganzen also einen Überschuss von 200%) zu, hielten noch 10 Min. im Sieden und liessen nachher erkalten und über Nacht stehen. Dann wurde die klare, gelbe Reaktionslösung, die gegen Lackmuspapier neutral reagierte, im Vakuum auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, der feste Rückstand mit wenig Wasser versetzt und das gebildete Amid mit Äther extrahiert. Wir wuschen die ätherischen Lösungen einmal mit Wasser, trockneten mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtrierten durch Watte und destillierten den Äther auf dem Wasserbade ab. Aus dem Rohprodukt (12,7 g) wurden durch dreimaliges Kristallisieren aus Lauge lange farblose Nadeln, die bei 122—123° schmolzen, erhalten. Ausbeute: 8,1 g (56,5%). (Analysenresultat siehe Tabelle 3.)

Die nach obiger Vorschrift erhaltenen α,α -Diäthyl- α -acyl-acetamide werden in der Folge angeführt.

Tabelle 3.
 α,α -Diäthyl- α -acyl-acetamide.

$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CO-R} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad / \\ \quad \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad / \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CONH}_2 \end{array}$								
R	Schmelzpunkte	Mikroanalysen						Ausbeute in %
		% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	% N ber.	% N gef.	
—CH ₃	122—123°	61,12	61,12	9,62	9,63			56,5
—C ₂ H ₅	124—125°	63,12	63,03	10,00	9,94			60
—C ₃ H _{7-n}	96—97°	64,83	64,85	10,34	10,28			61
—C ₃ H _{7-i}	142—143°	64,83	64,83	10,34	10,34	7,56	7,51	66
—C ₄ H _{9-n}	95—96°	66,29	66,24	10,62	10,51			64
—C ₄ H _{9-i}	111,5—112,5°	66,29	66,40	10,62	10,61			65
—C ₅ H _{11-n}	68—69°	67,56	67,42	10,87	10,99			60,5
—C ₆ H ₁₁ (cycl.)	147—148°	69,29	69,51	10,29	10,42			44

Das α,α -Diäthyl- α -benzoyl-acetamid liess sich nach der Methode von Meyer¹⁾ nicht darstellen. In der Hoffnung, durch Anwendung eines besseren Verfahrens zum Ziele zu gelangen, wandten wir uns der von Wallingford, Thorpe & Homeyer²⁾ beschriebenen Alkylierungsmethode zu, die Alkylcarbonate als Reaktionsmedien verwendet. Aber auch so gelang es uns nicht, eine zweite Äthylgruppe in die Molekel des α -Äthyl- α -benzoyl-acetamids einzuführen. Sehr wahrscheinlich ist die Azidität der CH-Gruppe zwischen den beiden Carboxylen infolge des elektronenspendenden Effektes des Phenylrestes auf die benachbarte Carbonylgruppe herabgesetzt.

¹⁾ H. Meyer, M. 28, (1907).

²⁾ V. H. Wallingford, M. A. Thorpe & A. H. Homeyer, Am. Soc. 64, 580 (1942).

C. Ergebnisse der pharmakologischen Vorprüfung.

Die pharmakologische Vorprüfung unserer Präparate, die in verdankenswerter Weise von der wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Firma *Dr. A. Wander AG.* in Bern durchgeführt wurde, umfasste die Bestimmung der Toxizität sowie der analgetischen, sedativen und spasmolytischen Wirkung nach den Verfahren, die wir bereits früher beschrieben haben¹⁾. In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zusammengestellt:

Tabelle 4.

Ergebnisse der pharmakologischen Vorprüfung der α -acylierten Diäthylacetamide.

$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CO-R} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CONH}_2 \end{array}$						
	Toxizität LD/50 Maus peroral mg/kg	Anal- getische Wirkung 100 mg/kg	Sedative Wirkung 100 mg/kg	Spasmolytische Wirkung		
				Acetyl- cholin	Histamin	Barium- chlorid
Pyramidon		++	--			
Benadryl				6,4	8,2	4,6
Trasentini				6,4	5,8-5,2	4,6
—CH ₃	> 800	—	—	< 4	< 4	< 4
—C ₂ H ₅	1000	+	⊙ ²⁾	< 4	< 4	< 4
—C ₃ H _{7-n}	ca. 375	⊖	⊖	< 4	< 4	< 4
—C ₃ H _{7-i}	1400	+	—	< 5	< 5	< 5
—C ₄ H _{9-n}	ca. 1000	—	—	< 4	< 4	< 4
—C ₄ H _{9-i}	ca. 2000	—	—	< 4	< 4	< 4
—C ₅ H _{11-n}	ca. 2000	—	—	< 4	< 4	< 4
—C ₆ H _{11 (cycl.)}	> 1600	+ (+)	—	< 5	< 5	< 5

Von den acht Derivaten, die in der vorhergehenden Tabelle angeführt sind, ist nur die Acetyl-Verbindung in der Literatur beschrieben³⁾⁴⁾⁵⁾. In zwei dieser Publikationen werden zudem Angaben über ihre pharmakologischen Eigenschaften gemacht: Nach *Lumière & Perrin*⁴⁾ besitzt sie eine deutliche hypnotische Wirkung; *La Forge* und Mitarb.⁵⁾ teilen mit, dass diese Verbindung an Kaninchen nach oraler Verabreichung in Dosen von 1000 mg/kg milde sedativ

¹⁾ J. Büchi, M. Prost, H. Eichenberger & R. Lieberherr, *Helv.* **35**, 1527 (1952).

²⁾ ⊖ bedeutet, dass dieses Präparat auch in grösseren Dosen als 100 mg/kg unwirksam ist.

³⁾ H. Meyer, *M.* **28**, 2 (1907).

⁴⁾ A. Lumière & F. Perrin, *Bl.* [4] **35**, 1024 (1924).

⁵⁾ R. A. La Forge, *Ch. E. Cosgrove, R. B. Keller & U. E. Johnson, J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* **41**, 303 (1952).

wirksam ist. Wie unserer Zusammenstellung entnommen werden kann, vermögen nur drei α -acylierte Diäthylacetamide, die Propionyl-, Isobutyryl- und Hexahydrobenzoyl-Verbindung, eine analgetische Wirkung auszuüben. Das wirksamste dieser drei Produkte, die Hexahydrobenzoyl-Verbindung, ist ungefähr gleich stark analgetisch wirksam wie Pyramidon, aber viermal weniger toxisch. Keines der Derivate zeigt dagegen eine sedative noch spasmolytische Wirkung.

Zusammenfassung.

Es wurden einige α -acylierte Diäthylacetamide dargestellt und der pharmakologischen Vorprüfung zugeführt. Diese ergab, dass von den acht neuen Präparaten drei, die Propionyl-, Isobutyryl- und Hexahydrobenzoyl-Verbindung, eine analgetische Wirkung auszuüben vermögen. Das wirksamste dieser drei Produkte, die Hexahydrobenzoyl-Verbindung, ist ungefähr gleich stark analgetisch wirksam wie Pyramidon, aber viermal weniger toxisch.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

177. Über Steroide und Sexualhormone.

192. Mitteilung¹⁾.

Überführung von 11,12 α -Oxido-Steroiden in 11-Keto-Verbindungen

von A. Fürst²⁾ und R. Scotoni jr.

(27. VII. 53.)

Bekanntlich werden Steroide, die zwischen den Kohlenstoffatomen 11 und 12 eine Doppelbindung besitzen, durch Persäuren einheitlich zu den entsprechenden 11,12 α -Oxido-Verbindungen oxydiert³⁾⁴⁾. Die stereoisomeren 11,12 β -Oxyde dagegen können nur auf Umwegen bereitet werden⁵⁾. In Übereinstimmung mit den allgemeinen Erfahrungen über den sterischen Verlauf der hydrierenden Aufspaltung von Epoxyden der Steroid-Reihe⁶⁾ besitzen die durch

¹⁾ 191. Mitt. Helv. **36**, 1332 (1953).

²⁾ Gegenwärtige Adresse: *F. Hoffmann-La Roche & Co.* Aktiengesellschaft, Basel.

³⁾ Vgl. z. B. *J. Press & T. Reichstein*, Helv. **25**, 878 (1942).

⁴⁾ *L. F. Fieser*, Exper. **6**, 312 (1950).

⁵⁾ Vgl. z. B. *G. H. Ott & T. Reichstein*, Helv. **26**, 1799 (1943).

⁶⁾ *A. Fürst & Pl. A. Plattner*, 12th Internat. Congress of Pure and Applied Chem. New York 1951, Abstr. Papers S. 409. — *A. Fürst & R. Scotoni jr.*, Helv. **36**, 1332 (1953).