

$\delta = 0,43 + 0,57/2d/J = 5,5 \text{ Hz CH}_2\text{-19, } 0,90/s \text{ CH}_3\text{-18}]$ hydriert, das bereits unter sehr milden basischen Bedingungen zu 3,17-Dioxo- Δ^4 -androstene (**16**)⁷⁾ isomerisiert wurde.

Die Schmelzpunkte, spez. Drehungen und Analysenwerte der beschriebenen neuen Verbindungen sind in der Tabelle zusammengefasst.

Die NMR.-Spektren wurden in CDCl_3 -Lösung auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/s gemessen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) mit internem Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als Bezugssignal angegeben. Abkürzungen für die Signale: s (Singlett), d (Doublett). Das Massenspektrum wurde auf einem AEI-Massen-Spektrometer, Mod. MS 2/H, mit einem auf 220° geheizten Einlassteil aufgenommen.

Die UV.-Spektren wurden in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ - und die IR.-Spektren, falls nicht anders erwähnt, in CHCl_3 -Lösung aufgenommen. Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren im Ölbad bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in CHCl_3 -Lösung im 1-dm-Rohr gemessen.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (J. J. B.) dankt der FUNDACIÓN JUAN MARCH, Madrid, für ein Stipendium.

SUMMARY

Solvolysis of 3,17-Dioxo-19-mesyloxy- Δ^4 -androstene (**2**) in methanolic sodium methylate solution yields a mixture of the 6β ,19-cyclo-androstane derivatives **3** and **4**. 3,17-Diethylenedioxy-19-mesyloxy- Δ^5 -androstene (**11**) in boiling pyridine is converted into 3,17-diethylenedioxy-5 β ,19-cyclo- Δ^6 -androstene (**12**).

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

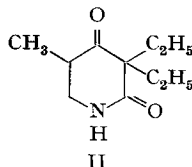
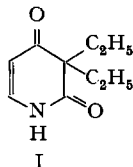
⁷⁾ L. RUZICKA & A. WETTSTEIN, *Helv.* **78**, 986 (1935).

295. Spirocyclische Piperidindione

von H. Corrodi und L. Garberg

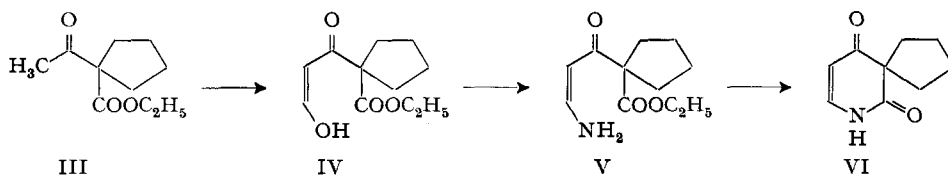
(27. X. 62)

Im Verlauf unserer Studien über Sedativa und Hypnotika waren wir an spirocyclischen Varianten von 3,3-Diäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin-2,4-dion (I) und 3,3-Diäthyl-5-methyl-piperidin-2,4-dion (II) interessiert, die wir durch Ersatz der Diäthylgruppierung durch einen alicyclischen Ring erhielten. Die Synthese solcher Verbindungen wurden ausgehend von den entsprechend substituierten Acetessig-estern in Anlehnung an die Arbeiten von SCHNIDER *et al.*¹⁾ durchgeführt.

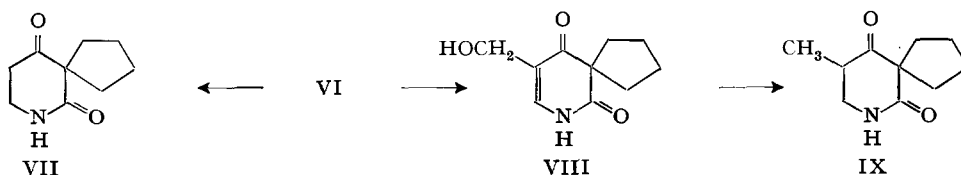


¹⁾ O. SCHNIDER, *Festschrift Emil Borell* (1936), 195; O. SCHNIDER, H. FRICK & A. H. LUTZ, *Experientia* **10**, 135 (1954); F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., US. P. 2090068; Schwed. P. 154003.

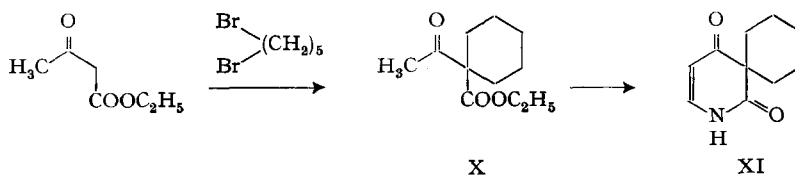
Das für die Fünfring-Derivate erforderliche 1-Acetyl-1-carbäthoxy-cyclopentan (III) wurde durch Kondensation von Acetessigester und Tetramethylenbromid erhalten²⁾.



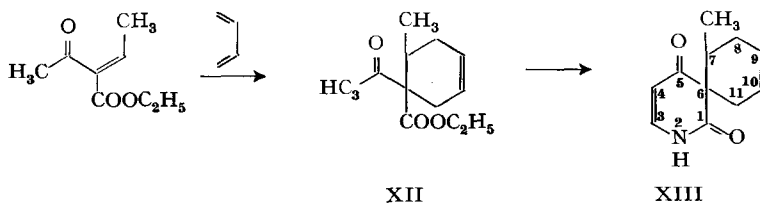
Formylierung von III, gefolgt von Behandeln mit wässrigem Ammoniak und Ringschluss mit Natriumäthylat gab leicht das gewünschte 2,4-Dioxo-3,3-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydropyridin (VI). Katalytische Reduktion von VI gab VII, Anlagerung von Formaldehyd an VI in Gegenwart von Natriumsulfit die Hydroxymethyl-Verbindung VIII, die bei der katalytischen Hydrierung unter Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff in 2,4-Dioxo-3,3-tetramethylen-5-methyl-piperidin (IX) überging.



Aus Acetessigester und Pentamethylenbromid konnte analog das unseres Wissens neue 1-Acetyl-1-carbäthoxy-cyclohexan (X) erhalten werden, allerdings in weit schlechterer Ausbeute als das Cyclopentanderivat III. Die weitere Umsetzung von



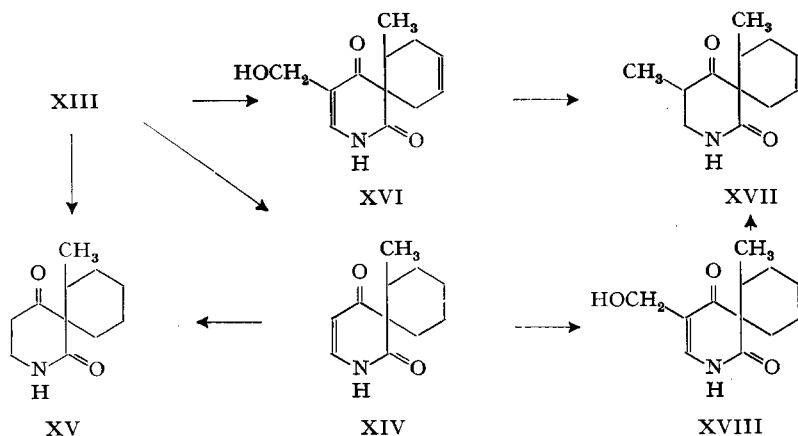
X zu XI ging gleich wie bei den Cyclopentanderivaten vor sich. Leichter als die im Ring unsubstituierten Ketoester III und X war das 1-Acetyl-1-carbäthoxy-2-methyl-Δ^{4,5}-cyclohexen (XII) durch Diensynthese aus Äthylidenacetessigester und Butadien nach ALDER & RICKERT³⁾ zugänglich. Formylierung von XII, gefolgt von Behand-



²⁾ L. J. GOLDSWORTHY, J. chem. Soc. 1934, 377; vgl. auch V. P. GOL'MOV, Ž. obšč. Chim. 23, 991 (1953).

³⁾ K. ALDER & H. F. RICKERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 72, 1983 (1939).

lung mit Ammoniak und Ringschluss führte auch hier leicht zum Tetrahydropyridinderivat 1,5-Dioxo-7-methyl- $\Delta^{3,4;9,10}$ -2-azaspiro[5,5]undecadien (XIII, Ringindex Nr. 1713), dessen Verhalten bei verschiedenen Umsetzungen untersucht wurde.



Bei der katalytischen Hydrierung von XIII mit Palladium-Kohle in Äthanol sank nach Absorption von 1 Mol. Wasserstoff die Hydrierungsgeschwindigkeit sehr deutlich. Die carbocyclische Doppelbindung liess sich also leicht selektiv absättigen; XIV wurde in quantitativer Ausbeute erhalten, wenn die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff unterbrochen wurde. Die Löslichkeit von XIV in Alkali und sein charakteristisches UV.-Spektrum bestätigten seine Struktur als Tetrahydropyridindion. XIII bzw. XIV gaben bei der Behandlung mit Formalin in Gegenwart von Natriumsulfit die entsprechenden 5-Hydroxymethylderivate XVI und XVIII, welche sich katalytisch unter Aufnahme von 3, bzw. 2 Mol. Wasserstoff zum gleichen Piperidindionderivat XVII hydrieren liessen.

Die Stereochemie aller dieser einheitlich scheinenden und in guter Ausbeute erhaltenen Verbindungen wurde nicht näher untersucht.

Pharmakologische Wirkung (Stellreflex bei der Maus)

Substanz	HD ₅₀ in mg/kg	Substanz	HD ₅₀ in mg/kg
Pyrithyldion (I)	350	XI	750
Methyprylon (II)	250	XIII	750
VI	750	XIV	750
VII	1500	XV	750
IX	1500	XVII	750

Tierexperimentelle Prüfungen. Um ein Bild des sedativ-hypnotischen Effektes der neuen Substanzen zu bekommen, wurde deren Vermögen, den Stellreflex von Mäusen aufzuheben, studiert. Als HD₅₀ wurde diejenige Dosis definiert, welche bei der Hälfte der Tiere den Verlust des Stellreflexes verursachte. Die Verbindungen wurden peroral in Form einer Suspension verabreicht. Für die untersuchten Sub-

stanzen wurden die in der Tabelle aufgeführten HD₅₀-Werte erhalten. Die spiro-cyclischen Verbindungen besitzen demnach einen schwächeren Effekt als die entsprechend substituierten offenkettigen Substanzen.

Ingenieur V. TARKKANEN möchten wir für die Durchführung der Synthesen bestens danken.

Experimentelles⁴⁾. – *1-Acetyl-1-carbäthoxy-cyclopentan* (III) nach GOLDSWORTHY²⁾: Ausbeute: 43%, Sdp. 101–112°/13 Torr.

1-Acetyl-1-carbäthoxy-cyclohexan (X): analog III aus Acetessigester und Pentamethylenbromid; Ausbeute: 17%, Sdp. 80–95°/2 Torr.

$C_{11}H_{18}O_3$ Ber. C 66,64 H 9,15% Gef. C 66,41 H 9,27%

1-Acetyl-1-carbäthoxy-2-methyl-Δ^{4,5}-cyclohexen (XII): aus Butadien und Äthylidenacetessigester nach ALDER & RICKERT³⁾.

2,4-Dioxo-3,3-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydropyridin (VI): 11,5 g Natrium wurden unter 550 ml abs. Toluol pulverisiert. Bei 20–30° wurde unter Umrühren eine Mischung von 50 g Methylformiat und 93 g III zugetropft. Um die Reaktion in Gang zu bringen, wurde 0,5 ml Methanol zugesetzt. Nach 4 Std. war die Reaktion beendet. Das Gemisch wurde dann auf Eiswasser gegossen und das Toluol abgetrennt. Die alkalische Lösung wurde noch einmal ausgeäthert, unter Köhlen angesäuert und das Hydroxymethylenderivat IV durch gründliches Ausäthern gewonnen: 69,6 g Rohprodukt.

69,6 g IV wurden in 230 ml 5-proz. wässrigem Ammoniak gelöst, evtl. unter gelindem Erwärmen. Nach kurzer Zeit fiel ein Öl aus. Ausäthern gab 63,5 g rohes Aminomethylenderivat V.

60 g V wurden mit 7,7 g Natrium in 300 ml absolutem Äthanol $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft; der Rückstand wurde in Eiswasser gelöst und vorsichtig angesäuert. Ausäthern gab ein langsam kristallisierendes Öl, das in Benzol gelöst an 600 g Alox (Akt. I) chromatographiert wurde. VI liess sich mit Äther eluieren. Umkristallisation aus Aceton-Cyclohexan. Ausbeute: 36,2 g feine Nadeln. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,2 Torr sublimiert. Smp. 122°.

$C_9H_{11}O_2N$ Ber. C 65,44 H 6,71% Gef. C 65,78 H 6,82%

2,4-Dioxo-3,3-tetramethylen-piperidin (VII): 1,65 g VI wurden in 50 ml Feinsprit in Gegenwart von 0,2 g Pd-Kohle hydriert. Wasserstoffabsorption 250 ml (ber. 240 ml). Umkristallisation aus Methylchlorid-Cyclohexan. Ausbeute: 1,5 g; nach Sublimation im Hochvakuum bei 160° Smp. 108°.

$C_9H_{13}O_2N$ Ber. C 64,65 H 7,84% Gef. C 64,35 H 7,97%

2,4-Dioxo-3,3-tetramethylen-5-hydroxymethyl-tetrahydropyridin (VIII): 5 g VI, 15 ml Wasser und 3 ml 35-proz. Formalinlösung wurden auf 35° erwärmt und mit 500 mg Natriumsulfit versetzt. In kurzer Zeit trat vollständige Lösung ein. Nach Stehen über Nacht wurde mit Chloroform extrahiert. Das gewonnene Öl kristallisierte langsam und wurde aus Aceton-Cyclohexan umgelöst. Smp. 118°.

$C_{10}H_{13}O_3N$ Ber. C 61,52 H 6,71% Gef. C 61,24 H 6,85%

2,4-Dioxo-3,3-tetramethylen-5-methyl-piperidin (IX): 2,8 g VIII wurden in 50 ml Feinsprit mit 0,5 g Pd-Kohle hydriert. Wasserstoffabsorption 679 ml in 2 Std. (ber. 705 ml). Umkristallisation aus Aceton-Cyclohexan. Smp. 132°.

$C_{10}H_{15}O_2N$ Ber. C 66,27 H 8,34% Gef. C 66,07 H 8,63%

2,4-Dioxo-3,3-pentamethylen-1,2,3,4-tetrahydropyridin (XI): analog VI ausgehend von X. Smp. 165°.

$C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,02 H 7,31% Gef. C 67,01 H 7,41%

1,5-Dioxo-7-methyl-Δ^{8,4:9,10}-2-azaspiro[5,5]undecadien (XIII): aus XII analog VI. Smp. 103°.

$C_{11}H_{13}O_2N$ Ber. C 69,09 H 6,85 Gef. C 69,03 H 6,87%

1,5-Dioxo-7-methyl-Δ^{8,4}-2-azaspiro[5,5]undecen (XIV): 1,91 g XIII wurden in 30 ml Feinsprit mit 0,25 g Pd-Kohle hydriert. 1 Mol. Wasserstoff war nach 1 Std. aufgenommen. Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther. Smp. 95°.

$C_{11}H_{15}O_2N$ Ber. C 68,37 H 7,82% Gef. C 68,31 H 7,80%

⁴⁾ Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und unkorrigiert.

1,5-Dioxo-7-methyl-2-azaspiro[5,5]undecan (XV): 3,6 g XIII wurden in 50 ml Feinsprit mit 0,5 g Pd-Kohle bis zur Absorption von 2 Mol. Wasserstoff hydriert. Umkristallisation aus Aceton-Cyclohexan. Smp. 149°.

$C_{11}H_{17}O_2N$ Ber. C 67,66 H 8,78% Gef. C 67,70 H 8,83%

1,5-Dioxo-4-hydroxymethyl-7-methyl- $\Delta^{8,4;9,10}$ -2-azaspiro[5,5]-undecadien (XVI): 3,82 g XIII, 10 ml Wasser und 2 ml 35-proz. Formalinlösung wurden auf 35° erwärmt und mit 0,5 g Natriumsulfit versetzt. Nach einigen Min. war vollständige Lösung eingetreten. Nach 12 Std. wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das erhaltene Öl (2,9 g) wurde an 50 g Alox (Akt. I) chromatographiert. Die Hydroxymethylverbindung XVII wurde mit Äther-Methanol 10:1 eluiert und aus Essigester kristallisiert. Smp. 130°. Ausbeute: 2,74 g.

$C_{12}H_{15}O_3N$ Ber. C 65,14 H 6,83% Gef. C 65,05 H 6,91%

1,5-Dioxo-4,7-dimethyl-2-azaspiro[5,5]undecan (XVII): 1,0 g XVI wurden in 30 ml Feinsprit mit 0,3 g Pd-Kohle hydriert. Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff in 15 Min. Umkristallisation aus Petroläther. Smp. 121°. Ausbeute: 0,85 g.

$C_{12}H_{19}O_2N$ Ber. C 68,86 H 9,15% Gef. C 68,49 H 8,98%

1,5-Dioxo-4-hydroxymethyl-7- $\Delta^{8,4}$ -2-azaspiro[5,5]undecan (XVIII): 5,7 g XIV wurden mit 15 ml Wasser, 3 ml 35-proz. Formalinlösung und 0,75 g Natriumsulfit wie oben umgesetzt. XIV wurde auch nach Chromatographie an Alox (Akt. I, Elution mit Äther-Methanol 10:1) nur als Öl erhalten. Ausbeute: 3,4 g.

1,5-Dioxo-4,7-dimethyl-2-azaspiro[5,5]undecan (XVII): 3,4 g öliges XVIII wurden in 40 ml Feinsprit mit 0,5 g Pd-Kohle bis zur Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff hydriert. Umkristallisation aus Petroläther. Smp. 121°. IR.-Spektrum identisch mit dem des durch Hydrierung von XVI gewonnenen Produktes; Misch-Smp. ohne Depression.

$C_{12}H_{19}O_2N$ Ber. C 68,86 H 9,15% Gef. C 68,53 H 9,06%

SUMMARY

A number of spirocyclic piperidindiones have been synthesized and their hypnotic properties studied.

Forschungslaboratorium der AB HÄSSLE, Göteborg, Schweden

296. Synthèse de la Sér⁴-Ile⁸-Oxytocine, une éventuelle hormone hypophysaire de certains poissons (Isotocine)

par St. Guttman

(2 XI 62)

Un nouveau peptide possédant des propriétés proches de celles de l'oxytocine a été isolé à partir de l'hypophyse de trois poissons osseux (*Polliachus virens*, *Gadus luscus* et *Merluccius merluccius*) par ACHER et coll.^{1) 2)}. Se basant sur sa composition en acides aminés et sur les résultats de sa dégradation par la leucinaminopeptidase, ces auteurs considèrent que ce nouveau peptide est probablement un nouvel analogue de l'oxytocine, la Sér⁴-Ile⁸-oxytocine:



¹⁾ R. ACHER, J. CHAUVET, M. T. CHAUVET & D. CREPY, *Biochem. biophys. Acta* 51, 419 (1961).

²⁾ R. ACHER, J. CHAUVET, M. T. CHAUVET & D. CREPY, *Biochem. biophys. Acta* 58, 624 (1962).