

**O-Acetyl-l-tyrosyl-dihydromorphin-dihydrochlorid (XV).**

0,9 g O-Acetyl-N-carbobenzoxy-l-tyrosyl-morphin wurden in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol unter Zusatz von 3,2 cm<sup>3</sup> 0,9925-n. alkoholischer Salzsäure gelöst. Man fügte den aus 1 g PdCl<sub>2</sub> durch Reduktion gewonnenen Palladiumkatalysator hinzu und leitete unter gutem Röhren während einer Stunde einen starken Wasserstoffstrom durch die Lösung. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und die alkoholische Lösung bei 35° im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig absolutem Alkohol unter leichtem Erwärmen auf und tropfte die Lösung in trockenen Äther. Dabei fiel das Hydrochlorid als weißer Niederschlag aus, den man unter Petroläther abfiltrierte. Das Produkt wurde während eines Tages über Phosphorpentoxyd im Exsiccator gehalten.

$C_{28}H_{34}O_3N_2Cl_2$  Ber. C 59,45 H 6,06%  
(565,26) Gef. „, 59,34 „, 6,17%

Parallel zu dieser Synthese wurde versucht *d,l*-Phenylalanyl-morphin darzustellen.

Das aus dem N-Carbobenzoxy-phenylalanin mit PCl<sub>5</sub> hergestellte Säurechlorid wurde in ätherischer Lösung zur alkalischen Morphinlösung zugetropft. Aus der ätherischen Schicht liessen sich nach dem Aufarbeiten, ausgehend von 1 g N-Carbobenzoxy-*d,l*-phenylalanin, 0,2 g N-Carbobenzoxy-*d,l*-phenylalanyl-morphin gewinnen. Die Ausbeute war hier also nicht ganz die Hälfte derjenigen bei der oben beschriebenen Synthese des Acetyl-tyrosyl-morphins.

**Zusammenfassung.**

Es wurden Glycyl-phenylester-hydrochlorid, Diglycyl-phenylester-hydrochlorid, N-Triglycylphenyl-ester-hydrochlorid sowie Glycyl-dihydromorphin-dihydrochlorid und O-Acetyl-l-tyrosyl-dihydromorphin-dihydrochlorid hergestellt und pharmakologisch geprüft. Glycyl-phenylester-hydrochlorid und die Poly-glycyl-phenylester-hydrochloride besaßen ungefähr dieselben baktericiden Wirkungen wie Phenol. Glycyl-dihydromorphin-dihydrochlorid und O-Acetyl-l-tyrosyl-dihydromorphin-dihydrochlorid wiesen wie Dihydromorphin stark analgetische Eigenschaften auf.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

**65. Über Steroide.**

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

**Zur Überführung von Marrianol- in Doisynolsäuren.****Über oestrogene Carbonsäuren XXIV**

von J. Heer und K. Miescher.

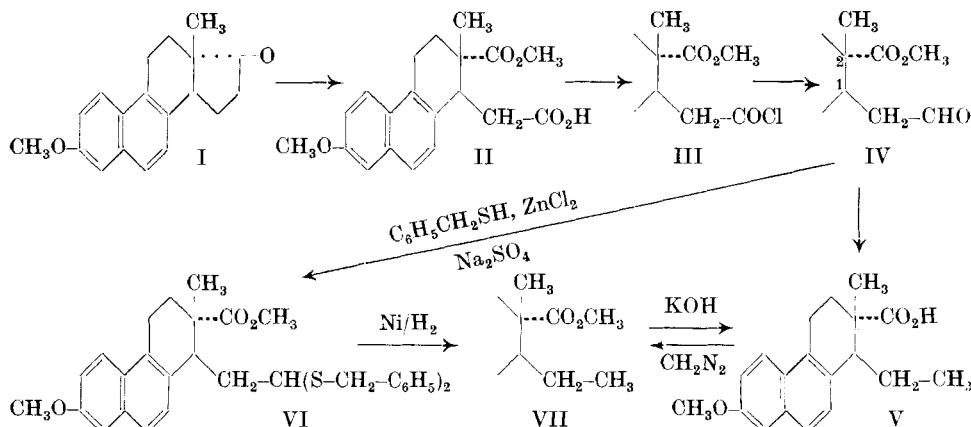
(31. I. 48.)

In unserer 56. Mitteilung<sup>2)</sup> über Steroide berichteten wir über eine Reaktionsfolge, welche von den oestrogenen Hormonen Oestron und Equilenin über die entsprechenden Dicarbonsäuren vom Mar-

<sup>1)</sup> 76. Mitt. und XXIII siehe J. Heer und K. Miescher, Helv. 31, 229 (1948).

<sup>2)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. 29, 1895 (1946).

rianoltypus zu den Monocarbonsäuren des Doisynoltypus führte, mit dem Zweck, die sterische Verknüpfung der Doisynolsäuren mit den oestrogenen Hormonen festzulegen. Wie am Beispiel der aus Equilenin-methyläther (I) leicht herstellbaren (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure gezeigt sei, wurde dabei der Halbester II über sein Säurechlorid III nach der Methode von *Rosenmund* in den Halbaldehyd IV verwandelt. Letzteren reduzierten wir entweder in Form seines Semi-carbazons nach *Wolff-Kishner* oder direkt nach der Methode von *Soffer*<sup>1)</sup> zur oestrogenen unwirksamen (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydrodoisy-nolsäure (V).



Die letzte Reaktionsstufe, nämlich die Überführung der Aldehyd-in die Methylgruppe, wurde so unter recht energischen Bedingungen durchgeführt. Diese liessen, wie wir schon damals erläuterten, eine Isomerisation am Kohlenstoffatom 1 nicht ausschliessen. Damit war aber eine sichere sterische Verknüpfung unserer Monocarbonsäuren mit den entsprechenden oestrogenen Ringketonen wieder in Frage gestellt.

Wir suchten daher für die Endstufe nach einem Weg, bei welchem die Reduktion unter milderen Bedingungen erfolgt. Das Verfahren von *Hauptmann*<sup>2)</sup>, Benzylmercaptale von Steroidketonen durch einfaches Kochen in wässrigem Alkohol in Gegenwart von *Raney*-Nickel zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen aufzuspalten, schien die gewünschten Bedingungen zu erfüllen. Es wurde vorerst auf den Halbaldehyd der (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-marianolsäure (IV) angewandt, der bei den früheren Methoden infolge seines stark ungesättigten Charakters wohl am ehesten zur Isomerisierung<sup>3)</sup> geneigt

<sup>1)</sup> D. Soffer, M. B. Soffer und K. W. Sherk, Am. Soc. **67**, 1435 (1945).

<sup>2)</sup> H. Hauptmann, Am. Soc. **69**, 562 (1947).

<sup>3)</sup> So lagern sich bekanntlich — im Gegensatz zur Doisynolsäure — die rac.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Bisdehydro-doisynolsäuren in der Kalischmelze bei  $250^\circ$  gegenseitig um. Vgl. dazu J. Heer und K. Miescher, Helv. **30**, 550 (1947).

hätte. Wir verwandelten also den Halbaldehyd IV in das ölige Benzylmercaptal VI und behandelten letzteres in wässrigem Alkohol bei 100° mit *Raney*-Nickel. In 82-proz. Ausbeute konnte so ein Rohprodukt gewonnen werden, das aus Methanol umkristallisiert den (+)- $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (VII) lieferte. Durch Verseifung in starker Kalilauge ging er in die freie Säure V über. Beide Verbindungen sind mit den nach den früheren Methoden erhaltenen Substanzen identisch, wie sich aus dem Vergleich der Schmelzpunkte und optischen Drehungen und dem Ausbleiben von Schmelzpunkts-Erniedrigungen bei den Mischproben ergibt:

Reduktion:	nach <i>Wolff-Kishner</i> oder <i>Soffer</i>	nach <i>Hauptmann</i>
Freie Säure V . .	Smp. 256—8° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>21</sup> = + 27°	Smp. 256—8° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>23</sup> = + 26°
Methylester VII .	Smp. 99° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>21</sup> = + 24°	Smp. 99° [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> = + 24°

Auch unsere neue, mildernde Methode führte also zur selben (+)- $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure (V) bzw. ihrem Methylester (VII), was sehr wahrscheinlich macht, dass alle diese Überführungen ohne Umlagerung erfolgten. Somit ist die Annahme bestätigt, nach der die oestrogen unwirksame (+)- $\beta$ -Bisdehydro-doisynolsäure die gleiche sterische (trans) Konfiguration aufweist, wie das wirksame (+)-Equilenin<sup>1)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### (+)- $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylester (VII) über das Benzylmercaptal VI.

Eine Mischung von 1,1 g Halbaldehyd IV<sup>3)</sup>, 1 g Zinkchlorid, 1 g Natriumsulfat und 2,5 cm<sup>3</sup> Benzylmercaptan liessen wir 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Hernach nahm man in Äther und verdünnter Salzsäure auf, wusch die ätherische Lösung mit Wasser, dampfte sie ein und destillierte das überschüssige Benzylmercaptan im Vakuum ab. Der Rückstand (1,7 g) stellte das rohe Benzylmercaptal in Form eines gefärbten Harzes dar, welches nicht weiter gereinigt wurde.

850 mg des Mercaptals VI erhitzte man in einer Lösung von 15 cm<sup>3</sup> Alkohol und 5 cm<sup>3</sup> Wasser mit 5 g neutral gewaschenem *Raney*-Nickel 12 Stunden im Bombenrohr auf 100°. Dann filtrierten wir vom Katalysator ab, gossen die alkoholische Lösung in Wasser und nahmen das ölig ausfallende Reduktionsprodukt in Äther auf. Durch Abdampfen des Äthers wurden 370 mg eines leicht gefärbten Harzes erhalten, das beim Anreiben mit Methanol sofort krystallisierte. Aus Methanol umgelöst schmolzen die

<sup>1)</sup> Vgl. den Beweis der *cis*-Konfiguration für die hochwirksamen  $\alpha$ -Bisdehydro- und  $\alpha$ -Monodehydro-doisynolsäuren; *J. Heer* und *K. Miescher*, loc. cit.

<sup>2)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>3)</sup> *J. Heer* und *K. Miescher*, loc. cit.

platten Nadeln des (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylesters (VII) bei 99°. Im Gemisch mit authentischem Material<sup>1)</sup> ergab sich keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

$C_{19}H_{22}O_3$  Ber. C 76,48 H 7,43%

Gef. „ 76,49 „, 7,25%

$[\alpha]_D^{22} = +24^\circ \pm 2^\circ$

(+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure (V) aus seinem Methylester VII.

300 mg des (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure-methylesters (VII) wurden in einem Gemisch von 1 g Kaliumhydroxyd, 1 cm<sup>3</sup> Alkohol und 1 cm<sup>3</sup> Wasser kurz im Bad von 140° erhitzt. Man verdünnte die Reaktionsmischung mit Wasser und fallte mit verdünnter Salzsäure die (+) $\beta$ -7-Methyl-bisdehydro-doisynolsäure (V) aus. Sie schmolz aus verdünntem Methanol umkristallisiert bei 256—258° und zeigte im Gemisch mit authentischer Säure<sup>1)</sup> keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

$C_{18}H_{20}O_3$  Ber. C 76,03 H 7,09%

Gef. „, 75,77 „, 7,15%

$[\alpha]_D^{23} = +26^\circ \pm 2^\circ$

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

## 66. Etudes sur les matières végétales volatiles LXI<sup>2)</sup>.

### Présence de nérolidol dans les huiles essentielles de papilionacées

3<sup>ème</sup> communication<sup>3)</sup>,

par Yves-René Naves.

(31 I 48)

J'ai étudié récemment<sup>4)</sup> les huiles essentielles du bois de diverses légumineuses-papilionacées de la série des Sophorées, notamment l'essence de cabreuva (provenant des *Myrocarpus frondosus* et *M. fastigiatus* Allem. dont le baume fut longtemps décrit sous le nom de baume du Pérou brun ou rouge en coques<sup>5)</sup>) et l'essence du bois rouge (*Myrospermum erythroxylon* Allem.). J'ai montré que ces huiles essentielles sont constituées en grande partie par du *d*-nérolidol qu'accompagne une petite proportion de farnésol<sup>6)</sup>.

<sup>1)</sup> *J. Heer* und *K. Miescher*, loc. cit.

<sup>2)</sup> LX, voyez *Helv.* **31**, 378 (1948).

<sup>3)</sup> 2<sup>ème</sup> communication: *Helv.* **30**, 278 (1947).

<sup>4)</sup> *Helv.* **30**, 275, 278 (1947); *Perfumery Record* **38**, 191 (1947).

<sup>5)</sup> *Schaer*, *Arch. Pharm.* **247**, 176 (1909); *Tschirch, Werdmüller*, *ibid.* **248**, 431 (1910).

<sup>6)</sup> L'exploitation des matières premières comme sources de nérolidol, de farnésol et de dérivés de ces alcools a fait l'objet de mesures de protection légale au profit de *L. Givaudan & Cie, S. A.*