

ersetzt und zum mindesten die 20,22-Doppelbindung oxydativ aufgespalten. Obschon nämlich die 21-Bromdiene ziemlich beständig sind und aus indifferenten, d. h. hydroxylfreien Lösungsmitteln umkristallisiert werden können, so reagieren sie glatt mit wasserfreien Salzen organischer Säuren zu deren Estern (V, XX, XXIX), mit Alkoholen oder Alkoholaten zu Äthern (XII, XXXIII, XXXV), mit Wasser oder wässrigen Alkalien zu primären Alkoholen (IV) und mit Pyridin zu Pyridiniumsalzen (III). Die Bildung der Äther und primären Alkohole aus den Bromdienen mit Alkoholen bzw. Wasser ist reversibel, so daß die Umsetzung ohne Neutralisierung des entstehenden Bromwasserstoffs nicht vollständig wird. Entsprechend wurde beim Behandeln des Dien-carbinols IV und seines Äthers XII mit Bromwasserstoff in Eisessig das Brom-dien II zurückgehalten. Die Aufspaltung der Dien-Doppelbindung unter Bildung der 20,21-Ketolester (VIII, XXI, XXX = 11-Desoxy-corticosteron-acetat) oder -Ketoläther (XIV, XVI, XXXVI, XXXVII = 11-Desoxy-corticosteron-methyläther) erfolgt am besten mittels Chromtrioxyd. Die entstehenden Ketoläther sind, im Gegensatz zu den 21-Alkoxy-diphenyl-choladienen, schwer spaltbar. Dagegen lassen sich die Ketol-acetate bekanntlich leicht zu den freien Ketolen verseifen¹.

Die Oxydation der 21-Bromdiene zu 21-Brom-20-keto-pregnane (VI) und anschließende Überführung in die 21-Acetoxy- (VIII) oder -Alkoxy-20-ketone verläuft in der Regel mit schlechterer Ausbeute als die zuerst vorgenommene Umwandlung des Bromatoms mit anschließender Oxydation der Seitenkette.

Beweise für den angegebenen Verlauf des neuen Seitenkettenabbaus liefern besonders die erhaltenen, bekannten Endprodukte VIII, X, XI, XXI und XXX, die mit authentischen Verbindungen in ihren Eigenschaften übereinstimmen und mit ihnen gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung zeigen.

Die ausführliche Beschreibung der aufgezeichneten sowie weiterer durchgeführter Beispiele erfolgt an anderer Stelle.

CH. MEYSTRE und A. WETTSTEIN

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazeutische Abteilung, den 9. April 1947.

Summary

$\Delta^{20;23}$, 24-Diphenyl-choladienes are easily brominated in 21-position by N-bromo-succinimide. The bromo-dienes obtained can be transformed into 21-hydroxy-, 21-acyloxy- or 21-alkoxy-dienes and the latter two split by oxidation into 21-acyloxy- or 21-alkoxy-pregnane-20-ones. This sequence of reactions, of which the last two may be exchanged, affords a new and simple degradation method, leading from bile acids directly to ketols of the type of the suprarenal cortical hormones.

¹ T. REICHSTEIN und J. VON EUW, *Helv. chim. acta* 21, 1181 (1938).

Obtention d'un dérivé du sclaréol à partir de l'ambréine

(4^{me} communication sur les constituants de l'ambre gris)

Dans une précédente communication¹ nous avons essayé de préciser quelques détails de structure de l'ambréine, $C_{30}H_{52}O$, F 83° restés indécis après le mé-

¹ E. LEDERER, D. MERCIER et G. PÉROT, *Bull. Soc. Chim. France* sous presse (1947).

moire de RUZICKA et LARDON¹ et notre deuxième communication² (notamment la position du groupe hydroxyle et de quelques groupes méthyles).

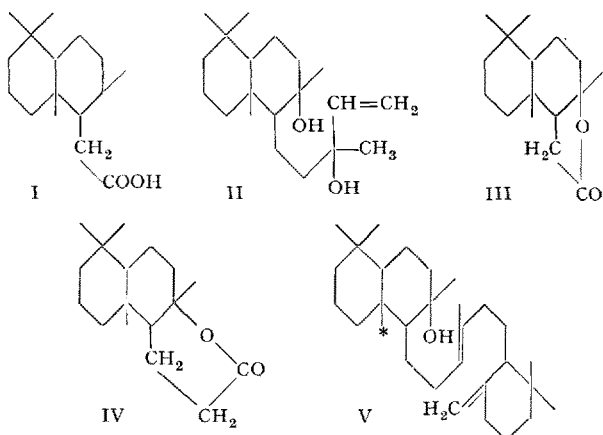
RUZICKA, DÜRST et JEGER³ ont récemment relié l'ambréine aux diterpènes végétaux en montrant qu'un acide saturé $C_{16}H_{28}O_2$, F 126°, obtenu à partir de l'ambréine est identique à l'acide F 126° (I) obtenu par HOSKING et BRANDT⁴ à partir du diterpène végétal manool (qui, lui-même, donne le même trichlorhydrate que le sclaréol (II)⁵).

En étudiant de près les produits d'oxydation chromique de l'ambréine, nous venons d'en isoler une lactone saturée, F 122-123°, $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$ (dans $CHCl_3$) hydrazide F 155°, qui s'est avérée être identique à la lactone $C_{16}H_{26}O_2$, F 123°, $[\alpha]_D^{25} = +45,9^\circ$ ($CHCl_3$) (III) isolée par RUZICKA et JANOT⁶, et RUZICKA, SEIDEL et ENGEL⁷ par oxydation du sclaréol⁸ (II).

Pour parfaire l'identification de notre lactone obtenue à partir de l'ambréine, nous l'avons isomérisée par ébullition avec HBr et avons ainsi obtenu une lactone fondant à F 132-134°, $[\alpha]_D^{25} = -52^\circ$ ($CHCl_3$), identique à la lactone obtenue par RUZICKA, SEIDEL et ENGEL⁷ par isomérisation de la lactone du sclaréol.

L'isolement de la lactone 123° F, $C_{16}H_{26}O_2$ (III) que nous avons obtenue avec un rendement d'environ 10% de la théorie, a été rendu possible par l'observation que l'hydroxyacide correspondant, $C_{16}H_{28}O_3$ ⁷ forme un sel de Na difficilement soluble dans la soude diluée. On sépare ainsi cette lactone très facilement de son homologue supérieur $C_{17}H_{28}O_2$ IV^{1,2} qui se forme avec un rendement d'environ 60% de la théorie.

Nous avons ainsi relié l'ambréine directement avec le sclaréol et confirmé les conclusions de notre précédent mémoire⁹, ainsi que celles de RUZICKA, DÜRST et JEGER³, en ce qui concerne la position des groupes méthyles.



¹ L. RUZICKA et F. LARDON, *Helv. chim. acta* 29, 912 (1946).

² E. LEDERER, F. MARX, D. MERCIER et G. PÉROT, *Helv. chim. acta* 29, 1354 (1946).

³ L. RUZICKA, O. DÜRST et O. JEGER, *Helv. chim. acta* 30, 353, (1947).

⁴ J. R. HOSKING et C. W. BRANDT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 68, 1311 (1935).

⁵ J. R. HOSKING et C. W. BRANDT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 68, 37 (1935).

⁶ L. RUZICKA et M. M. JANOT, *Helv. chim. acta* 14, 645 (1931).

⁷ L. RUZICKA, C. F. SEIDEL et L. L. ENGEL, *Helv. chim. acta* 25, 621 (1942).

⁸ Nous remercions vivement Monsieur L. RUZICKA ainsi que Monsieur M. M. JANOT pour des échantillons de sclaréol et de lactone de sclaréol.

⁹ E. LEDERER, D. MERCIER et G. PÉROT, *Bull. Soc. Chim. France*, sous presse (1947).

De plus, nous avons ainsi fixé clairement la position du groupe hydroxyle de l'ambroïne: il se trouve à la même place que l'hydroxyle du noyau perhydronaphtalénique du sclaréol, en accord avec les résultats de notre précédent mémoire^{1,2}. L'ambroïne a donc la formule V³. La lactone C₁₇H₂₈O₂, F 141⁰ (IV), décrite précédemment^{4,5} est ainsi une δ -lactone²; il est intéressant de constater que l'hydroxyacide de cette lactone se cyclise beaucoup plus facilement que celui de la γ -lactone C₁₆H₂₆O₂ (III).

E. LEDERER et D. MERCIER

Laboratoire de chimie biologique de la Faculté des sciences; Institut de chimie, Lyon. Adresse actuelle des auteurs: Institut de biologie physico-chimique, Paris, le 7 mars 1947.

Summary

One of the products of the chromic acid oxidation of the animal triterpene ambreine (V) has been identified with the lactone, C₁₆H₂₆O₂ (III) which RUZICKA and coll.^{6,7} had isolated by oxidation of the plant diterpene sclareol (II). This identification confirms recent findings of the authors¹ and of RUZICKA, DÜST and JEGER⁸ and shows that the hydroxyle of ambreine (V) is at the same place as the hydroxyle of sclareol which is attached to the perhydronaphtalene ring.

¹ E. LEDERER, D. MERCIER et G. PÉROT, Bull. Soc. Chim. France sous presse (1947).

² D'après ⁴ et ⁵ l'—OH de l'ambroïne se trouvait au carbone tertiaire voisin et la lactone en C₁₇ était une γ -lactone.

³ Où, d'après RUZICKA, DÜST et JEGER, la position du méthyle marqué d'un * est encore incertaine.

⁴ L. RUZICKA et F. LARDON, Helv. chim. acta 29, 912 (1946).

⁵ E. LEDERER, F. MARX, D. MERCIER et G. PÉROT, Helv. chim. acta 29, 1354 (1946).

⁶ L. RUZICKA et M. M. JANOT, Helv. chim. acta 14, 645 (1931).

⁷ L. RUZICKA, C. F. SEIDEL et L. L. ENGEL, Helv. chim. acta 25, 621 (1942).

⁸ L. RUZICKA, O. DÜST et O. JEGER, Helv. chim. acta 30, 353 (1947).

Sulfamides et granulations de Heinz

L'apparition de granulations dans les hématies après action de la phénylhydrazine a été signalée en premier lieu par HEINZ¹. D'après MOESCHLIN² les hématies à granulations de Heinz se rencontrent au cours du traitement par sulfamidés; il y aurait une relation entre l'apparition de ces éléments et l'éventualité d'une anémie hémolytique. Nous avons jugé utile de reprendre l'étude de ces données dans des conditions techniques améliorées (recherche des granulations de Heinz sur fond noir par la méthode de NIZET³. Nos expériences ont été conduites *in vitro* et *in vivo*.

1⁰ Expériences *in vitro*

A. — Nous avons «étalonné» notre technique de recherche des granulations de Heinz en traitant, *in vitro*, des hématies de sangs de Chien ou d'Homme héparinés ou citratés à 10 %. Les sangs mis en présence de phénylhydrazine à des concentrations de 42 ou 23 mg %, pendant 30 minutes à 2 heures, à l'étuve à 37⁰ C, montrent

¹ HEINZ, Virchow's Arch. 122, 112 (1890).

² MOESCHLIN, Folia Haemat. 65, 345 (1941); Schweiz. med. Wschr. 26, 789 (1941).

³ NIZET, Acta biol. Belg. 1, 402 (1941); Acta med. Scand. 117, 199 (1944).

des hématies bourrées de granulations de Heinz, visibles tant sur fond clair que par notre méthode d'examen sur fond noir. A des concentrations de 12,5 à 6,25 mg %, l'examen sur fond clair montre moins de granulations que sur fond noir, ou même pas du tout. A des concentrations inférieures les deux examens sont négatifs. L'observation sur fond noir nous donne donc une garantie aussi complète que possible de la présence ou de l'absence des granulations de Heinz dans les hématies; elle montre encore des granulations là où l'examen sur fond clair est impuissant à les mettre en évidence. De plus, la production de ces éléments est un phénomène tout à fait régulier et constant, que l'on peut reproduire à volonté dans des conditions bien déterminées.

B. — Pour étudier l'action des sulfamidés sur les hématies, nous utilisons également du sang humain citraté à 10 %. Les différents sulfamidés sont dissous dans la solution de chlorure sodique à 9⁰/₁₀₀, de façon à atteindre une concentration du même ordre de grandeur que celle rencontrée dans le sang lors du traitement par ces substances. La durée de contact du sang et des solutions des sulfamidés, à volume égal, à 37⁰ C, sans agitation, varie de ½ heure à 48 heures. Coloration et examen des frottis se font suivant la technique mentionnée ci-dessus. Un témoin, constitué par du sang additionné de solution physiologique telle quelle, accompagne chaque expérience. Nous avons étudié des sulfamidés utilisés en thérapeutique, d'autres sans activité thérapeutique, enfin quelques substances de structure chimique apparentée. Les concentrations signalées ci-dessous représentent, comme pour la phénylhydrazine, le taux réel des substances en présence des globules rouges. Nous avons utilisé les composés suivants:

Sulfanilamide	25 mg %
Sulfapyridine	25 mg %
Sulfathiazol	25 mg %
Sulfapyridine à 25 mg % + Nicotinamide à 1,1 mg % Sulfimide benzoïque	25 mg %
p-acétamido-benzène-sulfonylmorpholine.	20 mg %
p-acétamido-benzène-sulfonylmorpholine.	12 mg %
N-diméthyl-N ₄ -sulfanilyl-sulfanilamide	25 mg %
p-amino-phénylsulfone-méthyl-acétamide	25 mg %
di-(p-acétylamino-phényl-sulfonyl)amine	25 mg %
di-(p-amino-phénylsulfonyl)aa'-diaminopyridine	25 mg %

En aucun cas ces substances n'ont provoqué l'apparition de granulations de Heinz. Dans les expériences prolongées (5 heures à 48 heures) de légères altérations se manifestent dans les hématies, mais elles ne sont pas plus importantes que dans les témoins. On rencontre rarement quelques granulations de Heinz authentiques, mais elles sont tout aussi fréquentes dans les témoins. On ne peut donc parler d'une action spéciale directe des sulfamidés sur les globules rouges; on ne peut comparer leur action à celle de la phénylhydrazine qui nous paraît être la substance par excellence susceptible de provoquer l'apparition de granulations de Heinz. D'autres corps sulfamidés sans action thérapeutique, ou substances voisines des sulfamidés, ne produisent pas davantage de granulations dans les hématies, aux concentrations employées.

2⁰ Expériences *in vivo*

Nous avons administré quotidiennement, à des souris blanches, par voie sous-cutanée, de la sulfanilamide, de la sulfapyridine et du sulfathiazol, en solution alcaline,