

**40. Über das Verhalten
von α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid im Tierkörper. II¹⁾
Isolierung und Strukturaufklärung der Metaboliten
von α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid**

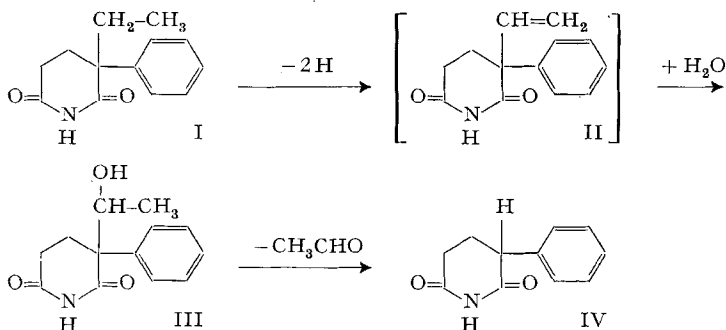
von J. KEBRLE, K. SCHMID, K. HOFFMANN, J. P. VUILLEUMIER und K. BERNHARD

(10. 1. 1959)

α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid («Doriden»)²⁾ (I) wird im tierischen Organismus³⁾ in allerdings nur geringem Ausmasse zu α -Phenyl-glutarimid (IV) abgebaut und mit dem Harn ausgeschieden⁴⁾⁵⁾. Die Ausbeute an isoliertem, reinem α -Phenyl-glutarimid betrug 4% des applizierten Doriden. Es gelang uns in der Folge, aus Hundeharn nach Doriden-Gaben ein weiteres Abbauprodukt, nämlich α -Phenyl- α -äthyl-glutaconimid, im Ausmasse von etwa 1–2% zu isolieren.

Der Hauptteil der aufgenommenen Menge Doriden wird in der Leber mit Glucuronsäure zu physiologisch unwirksamen Metaboliten gepaart, die rasch ausgeschieden werden⁶⁾.

Für den Abbau von Doriden zu α -Phenyl-glutarimid auf biologischem Wege haben wir folgenden Mechanismus in Betracht gezogen:



Die hydroxylierte Verbindung III wurde, als für den weiteren Abbauverlauf besonders wichtig, auf synthetischem Wege hergestellt¹⁾ (IR.-Spektrum Fig. III d).

¹⁾ Über das Verhalten von α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid im Tierkörper. I: K. BERNHARD, M. JUST, J. P. VUILLEUMIER & G. BRUBACHER, *Helv.* **39**, 596 (1956). Die vorliegende Arbeit ist gleichzeitig die IV. Mitt. der Reihe Biologische Abbauersuche; III. Mitt.: K. HOFFMANN, J. KEBRLE & H. J. SCHMID, *Helv.* **40**, 387 (1957).

²⁾ α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid ist unter der geschützten Marke «Doriden» als mild wirkendes Schlafmittel im Handel.

³⁾ Es wurden Stoffwechselversuche an Hunden und Ratten sowie auch an Menschen durchgeführt.

⁴⁾ J. KEBRLE & K. HOFFMANN, *Experientia* **12**, 21 (1956).

⁵⁾ J. KEBRLE & K. HOFFMANN, *Helv.* **39**, 767 (1956).

⁶⁾ K. BERNHARD, M. JUST, J. P. VUILLEUMIER & G. BRUBACHER, *Helv.* **39**, 596 (1956); K. BERNHARD, M. JUST & J. P. VUILLEUMIER, *Helv. physiol. Acta* **15**, 177 (1957); H. SHEPPARD, B. S. D'ASARO & A. J. PLUMMER, *J. Amer. pharm. Assoc., Sci. Ed.* **45**, 681 (1956).

Aus dem Harn von Hunden, welchen innerhalb der Zeitdauer von 10 Tagen insgesamt 10 g Doriden verfüttert wurden, liessen sich nach der Methode von WILLIAMS⁷⁾ die Glucuronide abtrennen und durch wiederholte Umfällungen sowie Gegenstromverteilung reinigen. Man erhielt ein amorphes Gemisch von Glucuroniden der Zusammensetzung $C_{19-20}H_{23-25}O_9N$. Eine Probe dieses Glucuronidgemisches wurde pharmakologisch geprüft und erwies sich, auch in hohen Dosen, als ungiftig und unwirksam bezüglich Sedation, Elektroschock und Blutdruck⁸⁾. Das UV.-Spektrum dieses Gemisches (Fig. I, 1) war mit demjenigen von Doriden deckungsgleich. Seine Komponenten waren demnach und gemäss dem Ergebnis der Verbrennungsanalyse als Paarungsprodukte von 1 Mol. hydroxyliertem α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid mit 1 Mol. Glucuronsäure aufzufassen. Methylierung mit Diazomethan in Methanol und nachfolgende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin lieferte aus dem Glucuronidgemisch ein Produkt, aus welchem durch fraktionierte Kristallisation drei einheitliche Substanzen isoliert wurden, deren Analysenresultate in Tab. 1 zusammengestellt sind.

Tabelle 1. Die drei einheitlichen acetylierten Methylester

Substanz	Smp.	Summenformel	Anzahl gefundener Gruppen				
			-C-CH ₃	-OCOCH ₃	-N-CH ₃	-O-CH ₃	aktiver H
A	226°	$C_{26}H_{31}O_{12}N$	4	3	0	1	1
B	189°	$C_{27}H_{33}O_{12}N$	4	3	1	1	0
C	174°	$C_{27}H_{33}O_{12}N$	4	3	1	1	0

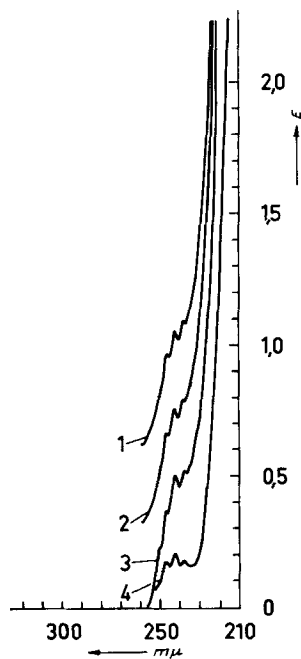


Fig. I. UV.-Spektren

Kurve 1: Gemisch von Glucuroniden der Zusammensetzung $C_{19-20}H_{23-25}O_9N$ [$\epsilon = (E - 0,6) \cdot 10^3$]

Kurve 2: Substanz A, Substanz B, Substanz C [$\epsilon = (E - 0,3) \cdot 10^3$]

Kurve 3: Aglucon aus Substanz C [$\epsilon = (E \cdot 10^3)$]

Kurve 4: Substanz Bn, Substanz Bs, Substanz Be [$\epsilon = (E \cdot 10^3)$]

Alle Substanzen wurden in Feinspritzlösung aufgenommen.

⁷⁾ I. H. KAMIL, J. N. SMITH & R. T. WILLIAMS, Biochem. J. **50**, 235 (1952).

⁸⁾ Die pharmakologische Prüfung wurde von Dr. F. GROSS in den Biologischen Laboratorien der CIBA (Leitung: Prof. Dr. R. MEIER) durchgeführt.

Wie aus der Tab. hervorgeht, besitzen alle drei Verbindungen im Agluconteil eine C-CH₃-Gruppierung. Die isomeren Verbindungen B und C unterscheiden sich von A durch den Mehrgehalt einer -CH₂-Gruppe in Form einer -N-CH₃-Gruppe. Dieser Befund steht im Einklang mit der Interpretation der IR.-Spektren (Fig. II)⁹⁾ und UV.-Spektren (Fig. I, 2).

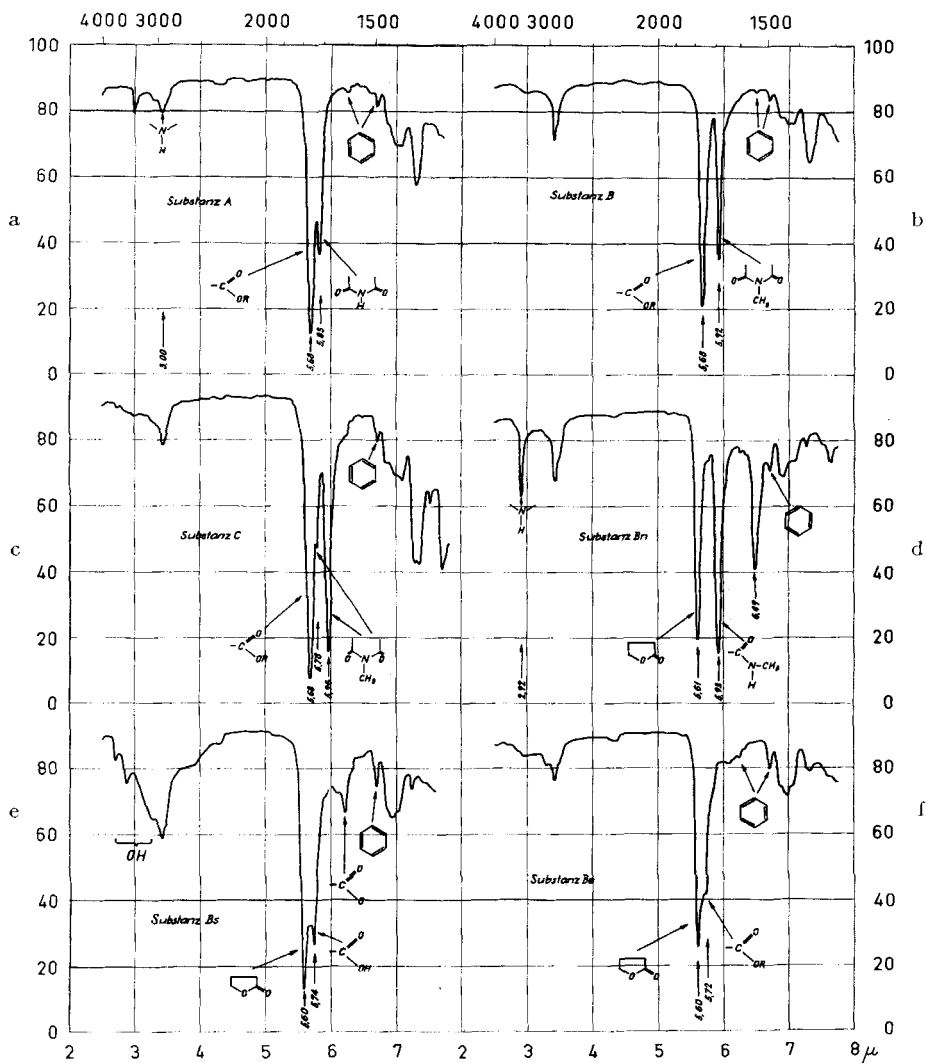
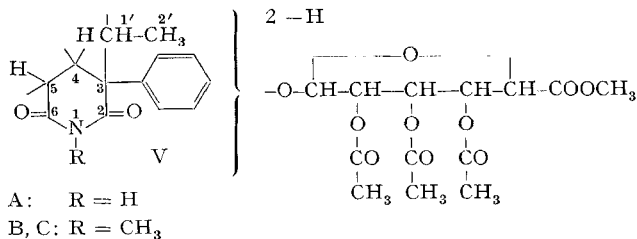


Fig. II. IR.-Spektren
Lösungsmittel: Methylenchlorid

⁹⁾ Am Stickstoff nicht substituierte Glutarimide besitzen im IR.-Spektrum eine ausgeprägte N-H-Bande bei 2,97 μ , sowie eine breite C=O-Doppelbande zwischen 5,75 und 5,90 μ (Inflexion oder schwaches Maximum bei 5,80 μ und ausgeprägtes Maximum bei 5,85–5,88 μ) (Fig. IIIa). Durch Alkylierung des Imidstickstoffes spaltet sich die C=O-Doppelbande in zwei gut ausgeprägte Einzelbanden auf (Fig. III b). Die kurzwellige Bande ist bedeutend weniger intensiv und liegt bei 5,79 μ , die langwellige Bande liegt bei 5,95 μ .

Auf Grund der angegebenen Daten lassen sich für die Verbindungen A, B und C folgende Partialformeln aufstellen:



Der Glucuronsäurerest könnte in allen drei Fällen entweder mit Stellung 1', 4 oder 5 verknüpft sein. Während bei Verbindung C die Imid-C=O-Banden (Fig. II c) fast am gleichen Ort liegen wie die entsprechenden Banden von N-Methyl- α -phenyl- α -äthyl-glutarimid (Fig. III b), sind die Imid-C=O-Banden von B (Fig. II b) um 2

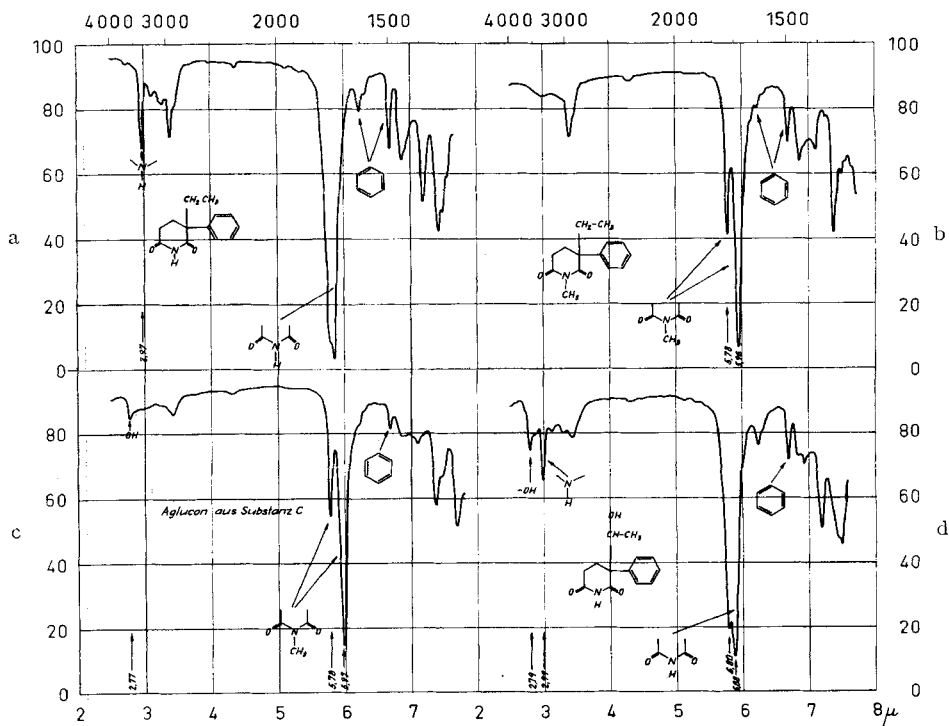


Fig. III. IR.-Spektren
Lösungsmittel: Methylenchlorid

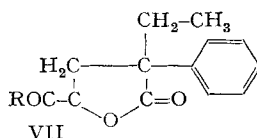
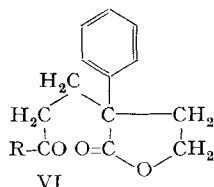
bis 3μ nach kürzeren Wellenlängen verschoben. Dies war ein Hinweis für die Möglichkeit, dass bei Verbindung B der Glucuronsäurerest mit Stellung 5 verknüpft ist (elektronogativer Effekt des α -ständigen glucosidischen Sauerstoffs auf die C=O-Frequenz). Für Verbindung C wurde dadurch der Verknüpfungsort 1' oder 4 wahrscheinlich gemacht. Der Abbau der Verbindungen B und C bestätigte diese Vermutung.

Wird Verbindung B längere Zeit in einer 0,5-n. methanolischen Natriummethylatlösung unter Rückfluss gekocht, so lassen sich aus dem Reaktionsgemisch ein neutrales (Bn) und ein saures (Bs) Spaltprodukt isolieren. Bn konnte man durch Kochen mit 2-n. methanolischer KOH und Ansäuern in Bs überführen. Bs wurde durch Behandeln mit Diazomethan in einen Methylester Be umgewandelt. Bn, Bs und Be sind Öle, die im Hochvakuum (0,02 Torr) zwischen 120 und 140° destillieren. Trotzdem diese Substanzen durch Destillation nicht vollständig gereinigt werden konnten, gaben die Resultate der Mikroanalyse (vgl. Tab. 2) und die Interpretation der UV.- und IR.-Spektren Aufschluss über ihre Struktur.

Tabelle 2. Nach Abbau von B erhaltene Substanzen

Substanz	Summenformel	Anzahl gefundener Gruppen		
		-C-CH ₃	-N-CH ₃	aktiver H
Bn	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N	1	1	1
Bs	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	—	—	—
Be	C ₁₄ H ₁₆ O ₄	1	—	—

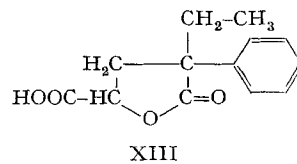
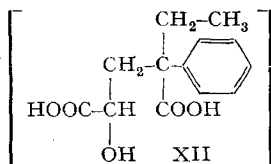
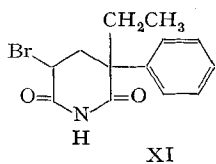
Die drei Verbindungen zeigten annähernd deckungsgleiche UV.-Spektren (Fig. I, 3), die auf die Anwesenheit von Phenylkern und geöffnetem Glutarimiding deuten¹⁰). Aufschlussreicher waren die IR.-Spektren (Fig. II d, e, f). Alle drei Verbindungen besaßen eine überraschend kurzwellige Carbonylbande bei 5,60 μ , die sich nur durch das Vorhandensein eines γ -Lactonringes erklären liess. Aus der Formel V kann man lediglich eine γ -Lactonstruktur (VII) ableiten¹¹). Die formal noch mögliche 5-Ringlacton-Verbindung zur Stellung 2' (VI) ist einerseits durch das Resultat der C-CH₃-Bestimmung und andererseits durch das IR.-Spektrum ausgeschlossen¹²). Zusammenfassend ergaben sich aus den oben aufgeführten Daten und Überlegungen für die Verbindungen Bn, Bs und Be die Strukturformeln VIII, IX und X.

VIII = VII, R = -NHCH₃

IX = VII, R = -OH

X = VII, R = -OCH₃

Die analytischen Ergebnisse wurden durch synthetische Versuche bestätigt. Kochte man das in Stellung α' bromierte α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid (XI) 14 Std. unter Rückfluss mit 4-n. NaOH, so erhielt man nach dem Ansäuern aus der nicht isolierten Zwischenverbindung XII die Lactoncarbonsäure XIII.

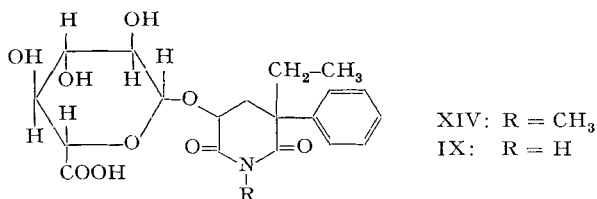


¹⁰) Über die Interpretation der UV.-Spektren s. ⁵).

¹¹) Der elektronegative Effekt der am γ -C-Atom des γ -Lactons gebundenen Carboxylfunktion erklärt die ungewöhnlich kurzwellige Lage der Carbonylbande.

¹²) Die Carbonylbande bei solchen Lactonen liegt durchwegs zwischen 5,65 und 5,67 μ ⁵).

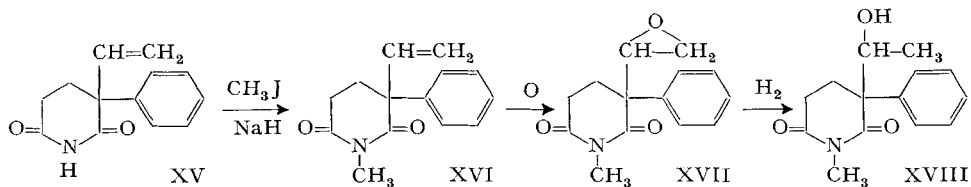
Die synthetisierte Lactoncarbonsäure und der aus ihr durch Methylierung mit Diazomethan gewonnene Methylester waren mit den Abbauprodukten Bs bzw. Be identisch. Das dem Acetylierungsprodukt B zugrunde liegende Glucuronid hatte folglich die Struktur XIV:



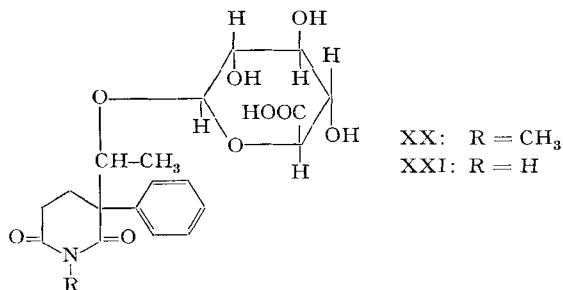
Bemerkenswert an diesem Glucuronid ist die Tatsache, dass die Glucuronsäure sich auf alkalischem Wege abspalten lässt. Weiter überraschte die hydrolytische Öffnung des Glutarimidringes zwischen den Ringatomen 1 und 2. Auf Grund vieler Beispiele von Hydrolysen 3,3-disubstituierter Glutarimide war eine Spaltung zwischen den Ringatomen 1 und 6 eher zu erwarten.

Die Methylierung von Verbindung A mit Diazomethan in Methanol lieferte in guter Ausbeute B. Somit ist das A zugrunde liegende Glucuronid als IX aufzufassen.

Aus Substanz C konnte das Aglucon in Form eines farblosen Öls (Sdp. 140°/0,02 Torr) durch saure Hydrolyse freigesetzt werden. Auf Grund der analytischen Daten: Summenformel (C₁₄H₁₇O₃N), UV.-Spektrum (Fig. I, 3), IR.-Spektrum (Fig. IIIc), C-Methylbestimmung, positive Jodoformreaktion und Acetaldehydabsplaltung mit Alkali ergab sich für diese Verbindung die Struktur XVIII, die nach folgendem Reaktionsschema durch Synthese bewiesen werden konnte:



Substanz C ist somit ein Derivat des Glucuronids XX:



Es besteht kaum ein Zweifel, dass das Glucuronid IX genuin ist. Die Frage, ob die Glucuronide XIV bzw. XX als solche im Harn vorliegen oder ob möglicherweise erst bei der Behandlung mit Diazomethan XIV aus IX bzw. XX aus einem noch nicht gefundenen Glucuronid XXI entstanden sind, wollen wir noch offen lassen.

Die Struktur des Glucuronids XX sowie die *in vitro* leicht erfolgende Abspaltung von Acetaldehyd aus dem Aglucon XVIII bekräftigen die Hypothese, dass α -Phenylglutarimid durch Retroaldolspaltung aus dem Aglucon III entstanden sein könnte. Die Möglichkeit, dass III im Körper durch Hydroxylierung von Doriden entsteht und ungepaart ausgeschieden wird, lässt sich jedoch nicht ausschliessen. Arbeiten, welche diese und die weiter oben aufgeworfenen Fragen beantworten sollen, sind im Gange.

Experimenteller Teil

Verfütterung von inaktivem Doriden an Hunde. – A. *Substanz-Applikation*: Einmal täglich nach der Fütterung erhielt jedes Tier eine Gelatine kapsel, enthaltend 1 g Doriden-Reinsubstanz. Die Kapseln wurden mit einem Kapselhalter in den Rachen geschoben. Für eine Aufarbeitung wurden immer 10 g Doriden appliziert.

B. *Versuchstiere*: Hund S, ♀, 18 kg, 7 Jahre alt; Hund R, ♂, 17 kg, 4 Jahre alt, und Hund J, ♂, 15 kg, 1 Jahr alt.

Sämtliche Tiere waren an Stoffwechselkäfige und Applikationsmethode gewöhnt. Die gewählte Tagesdosis beeinträchtigte die Futteraufnahme nicht.

C. *Harnaufarbeitung*⁷⁾: Der Urin wurde 1–2mal täglich gesammelt, unter Verwendung von Hyflo-Filterhilfe von suspendierten Verunreinigungen befreit und dann sofort eingefroren.

Der Urin von 11 Tagen (6–12 I, entsprechend einer Applikation von 10 g Doriden) wurde zusammen verarbeitet. Eine direkte Extraktion mit Äther bei neutraler Reaktion führte zu gelben, öligen Rückständen, die im Falle der Applikation von ¹⁴C-Doriden Aktivität zeigten. Durch Chromatographie an alkalifreiem Alox (WOELM, Aktivitätsstufe 1), gelang aus dem Eluat Benzol-Chloroform 4:1 die Isolierung von Kristallen, die sich auf Grund der Analyse, des UV.- und des IR.-Spektrums, als α -Phenyl- α -äthyl-glutaconimid erwiesen.

Der Harn wurde durch Zugabe von Eisessig auf pH 4 gebracht und so lange mit gesättigter neutraler Bleiacetat-Lösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Der Niederschlag (hauptsächlich Bleiphosphat und Bleichlorid) wurde abzentrifugiert und verworfen. Der überstehende klare Harn wurde durch Zugabe von konz. Ammoniak auf pH 8,0–8,4 eingestellt, mit einem Überschuss an konz. basischer Bleiacetatlösung versetzt und der Niederschlag abzentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde verworfen. Man wusch den Niederschlag zweimal mit dest. Wasser und zentrifugierte ab. Der nasse Niederschlag wurde nun mit Hilfe eines Homogenisators in 1000–1300 ml Wasser suspendiert. In diese Suspension wurde unter mechanischem Rühren H₂S eingeleitet, bis kein PbS mehr ausfiel. Man filtrierte das PbS ab und wusch es gut aus. Das saure Filtrat (pH ca. 1) wurde durch Behandeln mit Anionenaustauscher (Amberlite IR 45), welcher mit Carbonat beladen war, partiell neutralisiert. Die Lösung (pH 3) wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur bis zu Sirupkonsistenz eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen und durch Zentrifugieren von anorganischen Bestandteilen befreit. Nach Eindampfen und Trocknen im Hochvakuum erhielt man je nach Ansatz 10–20 g eines hellbraunen amorphen Rückstandes, der sich grösstenteils aus verschiedenen Glucuroniden zusammensetzte.

D. *Reinigung des rohen Glucuronid-Gemisches*: Eine Menge von 8 g dunkelbraunes Glucuronid-Gemisch liess sich zum grössten Teil in Essigester lösen. Nach Zugabe von Norit wurde geschüttelt, abfiltriert und auf ein kleines Volumen eingedampft. Es wurde mit Methanol verdünnt und Äther zugesetzt, wobei sich eine hellbraune Schmiere absetzte. Die überstehende, dunkelgelb gefärbte Lösung wurde abdekantiert. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Ausfällung wurde der hellbraune Rückstand getrocknet; er ergab ca. 5 g hellbraunes Pulver. (Im UV.-Spektrum zeigten sich schon sehr deutlich die typischen Banden des Doriden-Spektrums.)

Das hellbraune Pulver wurde in mit Butanol gesättigtem Wasser gelöst und über 100 Stufen in einer CRAIG-Apparatur zwischen Butanol-Wasser verteilt. Auf Grund der UV.-Spektren wurden die Fraktionen 40–70 vereinigt, eingedampft und getrocknet (2,9 g).

Zur weiteren Reinigung wurde in Methyl-äthyl-keton gelöst und vorsichtig mit Äther gefällt, wobei das Glucuronid-Gemisch als feines Pulver ausfiel. Nach Wiederholung wurden 1,7 g fast weisses, sehr hygroskopisches Pulver erhalten.

C ₁₉ H ₂₃ O ₉ N (409,38)	Ber. C 55,74	H 5,66	N 3,42%	Gef. C 56,28	H 6,52	N 3,45%
C ₂₀ H ₂₅ O ₉ N (423,41)	Ber. „ 56,73	„ 5,95	„ 3,31%			

Äquivalentgewicht gemäss potentiometrischer Titration: 464.

Herstellung der Triacetyl-methylester aus dem Glucuronid-Gemisch (Substanzen A, B und C): Man löste das vorgereinigte Rohglucuronid-Gemisch in der zehnfachen Menge MeOH und versetzte unter Kühlung mit einem Überschuss frisch destillierter ätherischer Diazomethan-Lösung. (Nach 10–15 Min. entwickelte ein Tropfen des Gemisches mit Essigsäure noch deutlich N_2 .) Nach 20 Min. wurde das Reaktionsgemisch eingedampft und anschliessend im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

Die Methylester wurden nun in der 5fachen Menge Essigsäureanhydrid/Pyridin (1:1) gelöst und 15 Std. bei Zimmertemp. im Dunkeln stehengelassen. Anschliessend wurde auf Eis gegossen und die gummiartige Masse so lange in ständig erneuertem Eiswasser verrieben, bis sie sich verfestigte. Man filtrierte ab und zerrieb die halbfeste Masse in kaltem Methanol. Ein nahezu weisser, mikrokristalliner Rückstand schied sich aus, der abfiltriert und aus MeOH bis zum konstanten Smp. umkristallisiert wurde. Die reine Verbindung (Substanz A) kristallisierte in Nadeln, schmolz bei 226° und sublimierte unzerstört bei 200°/0,01 Torr.

$C_{26}H_{31}O_{12}N$	Ber. C 56,82	H 5,69	N 2,55	O 34,84	(C)-CH ₃ 11,08	(CO)-CH ₃ 8,31%
(549,5)	Gef. „ 56,95	„ 5,58	„ 2,60	„ 34,74	„ 11,28	„ 8,26%

Aus der Mutterlauge von Substanz A wurde nach Einengen und Stehenlassen bei 0° Substanz B gewonnen (derbe Prismen aus Methanol, Smp. 189°).

$C_{27}H_{33}O_{12}N$	Ber. C 57,54	H 5,90	O 34,07	N 2,49%
(563,5)	Gef. „ 57,53	„ 5,78	„ 34,22	„ 2,63%
	Ber. (C)-CH ₃ 10,68	(CO)-CH ₃ 8,01	(O)-CH ₃ 2,67	N-(CH ₃) 2,67%
	Gef. „ 10,54	„ 7,93	„ 2,60	„ 2,95%

Durch Verdünnen der methanolischen Mutterlaugen der Substanzen A und B mit Wasser und Stehenlassen für einige Tage im Eisschrank wurde Substanz C gewonnen, die sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther reinigen liess (flache Blättchen vom Smp. 174°).

$C_{27}H_{33}O_{12}N$	Ber. C 57,54	H 5,90	O 34,07	N 2,49%
(563,5)	Gef. „ 57,88	„ 5,77	„ 33,86	„ 2,65%
	Ber. (C)-CH ₃ 10,68	(CO)-CH ₃ 8,01	(O)-CH ₃ 2,67	N-(CH ₃) 2,67%
	Gef. „ 10,42	„ 7,86	„ 2,77	„ 2,48%

Abbau von Substanz B zu Bn, Bs und Be (VIII, IX und X): 1,2 g Substanz B wurden in 25 ml 0,5-n. Lösung von Natriummethylat in abs. Methanol 12 Std. unter Feuchtigkeits- und Wasserausschluss unter Rückfluss gekocht. Die braune Lösung wurde von wenig Niederschlag abfiltriert, mit 2,5-n. methanolischer Salzsäure neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 30 ml Wasser verrührt und zweimal mit je 10 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit zweimal 5 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Die Fraktion zwischen 130–140°/0,01 Torr wurde redestilliert und ergab 215 mg eines farblosen Öls (Substanz Bn).

$C_{14}H_{17}O_3N$	Ber. C 67,99	H 6,93	N 5,66	(C)-CH ₃ 6,08	Aktiv-H 0,41%
(247,3)	Gef. „ 67,30	„ 6,86	„ 5,41	„ 5,05	„ 0,32%

Durch Ansäuern des Natriumhydrogencarbonatauszuges mit Schwefelsäure und kontinuierliche Extraktion mit Äther während 24 Std. wurden nach Trocknen und Eindampfen des Ätherextraktes 150 mg eines zähen Öles gewonnen, welches sich im Hochvakuum (0,01 Torr) im Kugelrohr bei 140° destillieren liess (Substanz Bs). Die gleiche Substanz wurde durch 24stündiges Kochen von Bn in 4-n. Schwefelsäure erhalten. 100 mg der Säure Bs wurden in 20 ml Äther, enthaltend 1 ml Methanol, mit einem Überschuss von Diazomethan behandelt. Nach 2 Std. wurde im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum destilliert. Man gewann so 80 mg farbloses Öl, welches bei 130°/0,01 Torr im Kugelrohr destillierte (Substanz Be).

$C_{14}H_{16}O_4$	Ber. C 67,73	H 6,50	O 25,78	(C)-CH ₃ 6,05%
(248,3)	Gef. „ 66,81	„ 7,04	„ 24,94	„ 6,97%

Synthese von Be (X): 1 g 3-Phenyl-3-äthyl-5-brom-2,6-dioxo-piperidin¹³⁾ wurde in 30 ml 4-n. Natronlauge 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Die klare Lösung wurde mit Salzsäure 1:1 angesäuert und viermal mit je 10 ml Äther ausgeschüttelt. Der Ätherauszug wurde nach Trocknen

¹³⁾ E. URECH, E. TAGMANN, E. SURY & K. HOFFMANN, *Helv.* **36**, 1809 (1953).

mit Magnesiumsulfat auf 10 ml eingedampft und 24 Std. im Eisschrank stehengelassen. Die von wenig fester Substanz abdekantierte Ätherlösung wurde mit einem Überschuss Diazomethan behandelt und kurz danach eingedampft. Der Rückstand (760 mg) destillierte im Kugelrohr bei 130°/0,01 Torr.

$C_{14}H_{16}O_4$ (248,3) Ber. C 67,73 H 6,50% Gef. C 68,08 H 6,64%

Aglucon der Substanz C (XVIII): 250 mg der Substanz C wurden in 20 ml 2,5-n. Salzsäure 7 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei das feste Material langsam in Lösung ging und die Lösung braune Farbe annahm. Die saure Lösung wurde 16 Std. mit Äther kontinuierlich extrahiert, der Ätherextrakt mit Hydrogencarbonat gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (88 mg) wurde im Hochvakuum im Kugelrohr destilliert (Sdp. 140°/0,01 Torr).

$C_{14}H_{17}O_3N$ Ber. C 67,99 H 6,93 N 5,66 O 19,41 (C)–CH₃ 6,08%¹⁴⁾
(247,28) Gef. „ 67,53 „ 6,97 „ 5,57 „ 19,72 „ 2,43%

1-Methyl-3-phenyl-3-vinyl-2,6-dioxo-piperidin (XVI): 6,2 g 3-Phenyl-3-vinyl-2,6-dioxo-piperidin¹⁾ wurden in 100 ml Dioxan gelöst und unter Rühren mit 0,7 g Natriumhydrid versetzt, wobei die Temperatur von selbst bis 40° stieg. Nach 1 Std. war die Wasserstoffentwicklung beendet. Nun wurden 20 ml Methyljodid zugetropft und die Reaktionslösung 20 Std. unter Rühren auf 80° erwärmt. Nach Abkühlen und Abfiltrieren des entstandenen Natriumjodids wurde im Vakuum eingedampft und bei 0,01 Torr im Kugelrohr destilliert (Sdp. 120°, Ausbeute 6,33 g).

$C_{14}H_{15}O_2N$ (229,27) Ber. N 6,11% Gef. N 6,11%

1-Methyl-3-phenyl-3-oxidoäthyl-2,6-dioxo-piperidin (XVII): 5,35 g 1-Methyl-3-phenyl-3-vinyl-2,6-dioxo-piperidin wurden in 80 ml Chloroform mit 1,5 Äquiv. Perbenzoesäure 6 Tage bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehengelassen. Während dieser Zeit wurde langsam 1 Äquiv. Perbenzoesäure verbraucht. Die Lösung wurde mit 100 ml Äther verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat- und Ferrosulfat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert (Sdp. 140–150°/0,02 Torr). Man erhielt 5 g eines zähen Öls, das sich aus Isopropanol kristallisieren liess (Smp. 87–89°).

$C_{14}H_{15}O_3N$ (245,27) Ber. N 5,71% Gef. N 5,89%

1-Methyl-3-phenyl-3-(1'-hydroxyäthyl)-2,6-dioxo-piperidin (XVIII): 4,45 g 1-Methyl-3-phenyl-3-oxidoäthyl-2,6-dioxo-piperidin wurden in 200 ml Äthanol mit 500 mg 10proz. Palladiumkohle bei 40° hydriert. Nach 19 Std. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand destilliert (Sdp. 140°/0,01 Torr).

Das IR.-Spektrum des Destillates war mit demjenigen des Aglucons der Substanz C identisch.

SUMMARY

The detoxification of α -phenyl- α -ethyl-glutarimide («Doriden») in the animal organism occurs principally by coupling with glucuronic acid. The products of the glucuronic acid coupling were isolated from the urine and were found to be pharmacologically inactive. The main components of the glucuronide mixture were isolated as crystalline derivatives; their structure was established by degradation and synthesis of the aglucone residue.

Forschungslaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung, und
Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel

¹⁴⁾ Der zu kleine Analysenwert der (C)–CH₃-Bestimmung beruht wahrscheinlich auf der leichten Abspaltbarkeit der CH₃·CH(OH)-Gruppe. Die gleichen Erfahrungen wurden mit den synthetischen Substanzen III und XVIII gemacht.