

### Experimenteller Teil.

2,9 g Bis-( $\beta$ -oxy-äthyl)-sulfid<sup>1)</sup> wurden in 3 g Eisessig gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung tropfenweise mit 3,1 g 27-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung (1 Mol) versetzt<sup>2)</sup>. Nach mehrstündigem Stehen wurde mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand erstarrte bald zu einer Krystallmasse. Diese wurde mit Aceton angerieben, abgenutscht und mit Aceton gewaschen. Der Schmelzpunkt lag bereits bei 111—112° korr. Zum Umkrystallisieren wurde in Methanol heiss gelöst, filtriert, auf ein kleines Volum eingedampft und noch heiss mit dem doppelten Volum Aceton versetzt. Die Substanz schied sich fast augenblicklich in schönen, farblosen Nadeln aus. Smp. 112—113° korr. Mischprobe mit dem Körper aus Nebennieren ebenso. Ausbeute 2,1 g.

Der Körper ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Methanol, ziemlich schwer in Aceton, sehr schwer in Äther. Die wässrige Lösung reagiert neutral und reduziert auch bei 0° Permanganatlösung augenblicklich.

Laboratorium für organ. Chemie, Eidg. Techn.  
Hochschule Zürich.

---

### 58. Über die Bestandteile der Nebennierenrinde IV<sup>3)</sup>

von T. Reichstein.

(19. III. 36.)

In der ersten Mitteilung dieser Reihe<sup>4)</sup> wurde die Isolierung einer Anzahl von krystallisierten Produkten beschrieben, die aus weitgehend angereicherten „Cortin“-Konzentraten gewonnen waren. Die meisten davon, nämlich die Substanzen A, C, D, E und der Grundkörper von F besaßen eine wahrscheinlichste Formel mit 21 C- und 5 O-Atomen, und sie unterschieden sich teilweise im Wasserstoffgehalt. Es wurde die Vermutung ausgesprochen, dass alle diese Körper sehr nahe miteinander verwandt sind und dass wahrscheinlich das bisher noch nicht isolierte, biologisch aktive „Cortin“ in dieselbe Reihe gehört.

Das letzte kann natürlich solange nicht geprüft werden, als dieser biologisch aktive Stoff nicht in einwandfrei reinem Zu-

---

<sup>1)</sup> Hergestellt nach Org. Syntheses Vol. 12, 68 (1932).

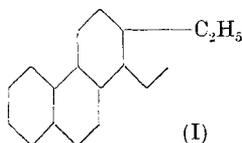
<sup>2)</sup> Methode Pummerer, B. 43, 1406 (1910).

<sup>3)</sup> Zweite Mitteilung vergl. Helv. 19, 223 (1936); dritte Mitteilung vorstehend.

<sup>4)</sup> Helv. 19, 29 (1936).

stande vorliegt<sup>1)</sup>. Hingegen gab diese Arbeitshypothese den Anreiz, schon jetzt der Konstitution der genannten kristallisierten, aber wahrscheinlich biologisch inaktiven Begleiter weiter nachzugehen.

Aus den Bruttoformeln ergab sich unter Berücksichtigung der Funktion der Sauerstoffatome und des Sättigungsgrades das Vorliegen von  $4 \pm 1$  Ringen. Es ist naheliegend, unter diesen Umständen an die eventuelle Zugehörigkeit zur Sterinreihe zu denken und den  $C_{21}$ -Körpern versuchsweise das Pregnanskelett (resp. allo-Pregnanskelett) (I) zuzuordnen.



Diese Arbeitshypothese konnte durch chemischen Abbau in Kombination mit biologischen Methoden weitgehend gestützt werden. Der Abbau wurde zunächst an Substanz A versucht, die bisher in relativ grösster Menge vorhanden war.

Es war bereits in der ersten Mitteilung gezeigt worden, dass diese Substanz wahrscheinlich eine endständige Glycerinkonfiguration besitzt, wie aus dem Verbrauch von Bleitetraacetat in Eisessig<sup>2)</sup> entsprechend 2,5 Atomen Sauerstoff und der gleichzeitigen Bildung von Formaldehyd geschlossen wurde. Inzwischen ist diese Beobachtung durch das Ergebnis der Oxydation mit Perjodsäure<sup>3)</sup> ergänzt worden, wobei recht genau zwei Sauerstoffatome verbraucht werden. Glycerin verbraucht aus überschüssigem Bleitetraacetat in Eisessig bei  $50^\circ$  3, aus Perjodsäure in Wasser oder verdünntem Alkohol bei Zimmertemperatur 2 Sauerstoffatome<sup>4)</sup>.

Bei der präparativen Durchführung ergab sich folgendes: mit Bleitetraacetat in Eisessig entstand aus Substanz A ein Gemisch und zwar hauptsächlich eine Säure und ein Neutralkörper, die beide gut kristallisierten. Die Säure (Smp.  $256\text{--}258^\circ$  korr.) hat die wahrscheinlichste Formel  $C_{20}H_{32}O_6$ , ist zweibasisch und zwar kann es sich nicht um eine  $\alpha$ -Oxysäure handeln, da sie kein Bleitetraacetat mehr verbraucht. Sie wurde nicht weiter untersucht. Der Neutralkörper (Smp. ca.  $236^\circ$  korr.) erwies sich als ein Monoketon, wie aus der Bildung eines Monosemicarbazons hervorgeht. Die wahrschein-

<sup>1)</sup> Für die exakte Beurteilung macht sich der Mangel an einem guten biologischen Test ausserordentlich nachteilig bemerkbar.

<sup>2)</sup> *Criegee*, A. **495**, 211 (1932).

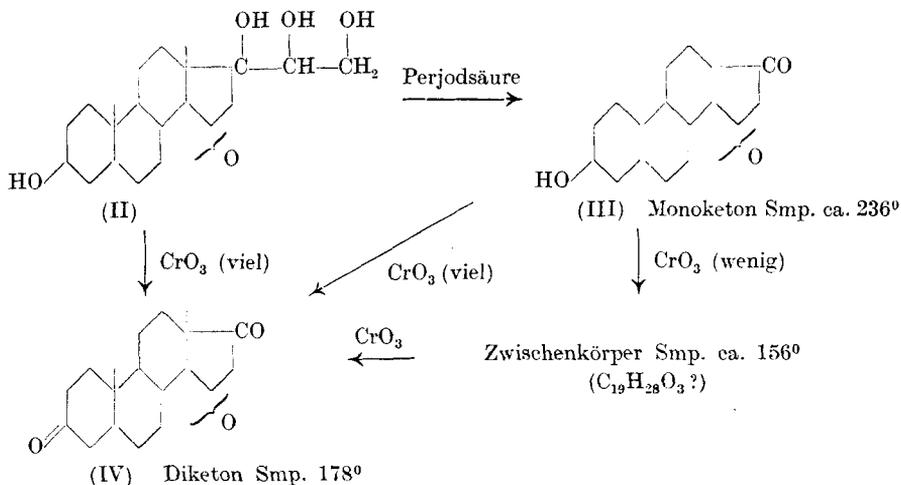
<sup>3)</sup> *Malaprade*, Bl. [5] I, 833 (1934) vgl. ferner *Clutterbuck, Reuter*, Soc. **1935**, 1467.

<sup>4)</sup> Auf diesen Umstand ist, soweit ich übersehen kann, zuerst von *H. O. L. Fischer* und *Gerda Dangschat* hingewiesen worden. *Helv.* **17**, 1196 (1934); **18**, 1209 (1935). Vgl. ferner *Karrer* und Mitarbeiter, *Helv.* **16**, 959 (1933); **17**, 363, 766 (1934).

lichste Formel ist  $C_{19}H_{28}O_3$  oder  $C_{19}H_{30}O_3$ . Mit Perjodsäure wird dieses Monoketon in besserer Ausbeute gebildet, auch entsteht keine Säure daneben. Trotzdem bedarf seine Zusammensetzung noch der weitem Kontrolle, da der Körper nie mit ganz scharfem Schmelzpunkt erhalten werden konnte.

Durch Einwirkung von überschüssiger Chromsäure bei Zimmer-temperatur entsteht aus diesem Körper ein besonders gut krystallisierendes Diketon vom Smp.  $178^{\circ}$  korr. der wahrscheinlichsten Formel  $C_{19}H_{26}O_3$ , welches durch Überführung in ein Dioxim charakterisiert wurde. Dieses Diketon erhält man einfacher und in besserer Ausbeute durch direkte Oxydation der Substanz A mit überschüssiger Chromsäure in Eisessig. Bemerkenswerterweise kann dasselbe Diketon auch durch analoge Behandlung aus den Substanzen C und D in ausgezeichneter Ausbeute erhalten werden. Die nahe Verwandtschaft der Substanzen A, C und D ist somit bewiesen. Aus Substanz E wird dagegen unter diesen Bedingungen ein anderer Körper gebildet, der erst bei ca.  $215^{\circ}$  korr. schmilzt, wegen zu geringer Menge jedoch noch nicht genauer charakterisiert werden konnte. Substanz E dürfte somit wenigstens in geringer Weise im Aufbau von den drei andern abweichen.

Versucht man, dieses Ergebnis auf das Pregnanskelett anzuwenden, so ergibt sich für Substanz A die folgende hypothetische Formel (II), für das Monoketon vom Smp.  $236^{\circ}$  die Formel (III) und für das Diketon Formel (IV).



In diese Formeln wurde ein Sauerstoffatom zunächst willkürlich in 3-Stellung eingesetzt und zwar aus der Überlegung heraus, dass die meisten natürlich vorkommenden Sterinabkömmlinge eine solche Substitution dort tragen. Die Stellung und Funktion des letzten

Sauerstoffatom ist zunächst ganz offen gelassen und durch die Klammer lediglich als vorhanden angedeutet. Ist die Hypothese richtig, so stellt das Monoketon (Smp. 236°) (III) ein substituiertes Androsteron dar, oder ein Stereoisomeres eines solchen, das an unbekannter Stelle noch ein Sauerstoffatom enthält. Der Körper wurde daher auf Kammwachstumswirkung an Kapaunen geprüft<sup>1)</sup>. Es zeigt sich hierbei, dass dem Körper deutliche Kammwachstumswirkung zukommt. Die Einheit beim „Schmiertest“ liegt bei ca. 20  $\gamma$  täglich. Die Wirksamkeit beträgt also nur ca.  $\frac{1}{30}$  derjenigen von Androsteron, bei welchem die Einheit 0,7  $\gamma$  täglich beträgt. Trotzdem ist das Ergebnis als sehr wesentliche Stütze der probeweise angegebenen Formeln anzusehen, da sich die biologische Wirksamkeit am Hahnenkamm bisher als recht spezifisch für die Androsterongruppe erwiesen hat. Die Abschwächung der Wirkung gegenüber Androsteron kann einestheils durch eine Störung bedingt sein, die das dritte Sauerstoffatom in unbekannter Lage verursacht<sup>2)</sup>, ferner wahrscheinlich durch eine andere Lage der Hydroxylgruppe am C-Atom 3 (vgl. Digitoninfällbarkeit weiter unten). Hingegen macht es dieses Ergebnis bereits recht wahrscheinlich, dass die Substanzen aus Nebennieren am C-Atom 4 cis-Verknüpfung der Ringe aufweisen, entsprechend der Dihydrocholesterinreihe<sup>3)</sup>.

Eine weitere Bestätigung auf biologischem Wege ergab sich daraus, dass das Diketon (IV) Smp. 178° eine noch viel stärkere Kammwachstumswirkung zeigt. Es enthält eine Schmiereinheit bereits in ca. 2  $\gamma$ , ist somit nur ca. 3mal schwächer als Androsteron und sogar noch etwas stärker als das in der zweiten Mitteilung beschriebene Adrenosteron.

Für die Beurteilung der Stellung der Hydroxylgruppe in Formel (II) und (III) am C-Atom 3 ist es ferner wichtig, dass das Monoketon (III) mit Digitonin unter normalen Bedingungen (1-proz. Lösung in 90-proz. Alkohol) gerade noch gefällt wird. Es verhält sich in dieser Beziehung qualitativ gleich wie trans-Androsteron,

---

<sup>1)</sup> Die Prüfung dieses und der folgenden Stoffe wurde wieder im Institut von Herrn Prof. *Laqueur* in Amsterdam vorgenommen, dem ich auch hier den besten Dank dafür aussprechen möchte. Es wurde zur Substanzersparnis wieder durch direktes Aufstreichen auf den Kamm geprüft. Vgl. 2. Mitteilung Adrenosteron *Helv.* **19**, 223 (1936).

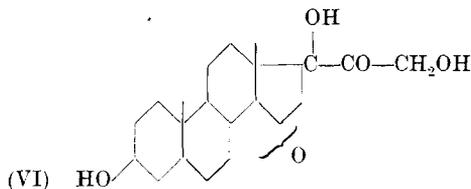
<sup>2)</sup> Vgl. die Zusammenstellung von *Tschernig*, *Z. angew. Ch.* **49**, 11 (1936).

<sup>3)</sup> Die Androsteron-Isomeren der Koprosterinreihe sind bekanntlich praktisch unwirksam auf den Hahnenkamm, *Ruzicka, Goldberg, Meyer, Brüngger* und *Eichenberger*, *Helv.* **17**, 1395 (1934). Die Prüfung war seinerzeit mit der Injektionstechnik durchgeführt worden. Herr Prof. *Ruzicka* war so freundlich, mir noch eine kleine Menge 3-epi-Oxy-äthiocholanon-17, Smp. 151° (aus epi-Koprosterin) zur Verfügung zu stellen. Die Prüfung mit dem empfindlicheren „Schmiertest“ zeigte, dass der Körper auch bei Anwendung von 100  $\gamma$  täglich keine Anzeichen von Wirksamkeit entfaltet.

woraus gefolgert werden kann, dass die Körper dem Dihydro-chol-esterin-Typ entsprechen<sup>1)</sup>.

Auf eine Unsicherheit in der Konstitution des Monoketons (III), die bisher noch nicht aufgeklärt wurde, mag jedoch noch verwiesen werden. Der Körper gibt nur mit einem beträchtlichen Überschuss von Chromsäure das genannte Diketon vom Smp. 178°. Unter den Bedingungen, die für eine einfache Oxydation einer sekundären Hydroxylgruppe nötig sind (ca. 1½ Sauerstoffatome und 12-stündige Einwirkung bei Zimmertemperatur) entsteht ein Substanzgemisch, aus dem ein gut krystallisierter und anscheinend einheitlicher Körper (Smp. 156°) abgetrennt werden kann. Dieser Stoff, sowie alle öligen Nebenprodukte geben bei stärkerer Oxydation wieder das Diketon vom Smp. 178°. Der Körper vom Smp. 156° zeigt ebenfalls starke Kammwachstumswirkung; die Einheit liegt bei ca. 5  $\gamma$  täglich. Ob es sich trotz des einheitlichen Aussehens um ein Gemisch handelt, oder ob die Konstitution des Monoketons (III) zu revidieren ist, konnte noch nicht geklärt werden.

Für die Substanzen C und D, welche starke Reduktionswirkungen gegen alkalische Silberlösung sowie gegen *Fehling'sche* Lösung zeigen, kommt nach den erwähnten Abbauresultaten die folgende wahrscheinlichste Konstitutionsformel (VI) in Betracht:



Sie könnten sich durch Stereoisomerie am Kohlenstoffatom 17 unterscheiden.

Bei Substanz C wurde noch das Verhalten gegen Perjodsäure geprüft. Es entsteht hier ein Gemisch einer Säure und eines Neutralkörpers, die aber wegen zu geringer Menge noch nicht rein erhalten werden konnten.

Für das letzte noch fehlende Sauerstoffatom konnten weder für Funktion noch Lage sichere Anhaltspunkte gefunden werden. Will man nicht annehmen, dass im Diketon Smp. 178° eine versteckte Carbonylgruppe vorliegt, die mit Hydroxylamin nicht reagiert, so

<sup>1)</sup> Die Fällbarkeit mit Digitonin ist bekanntlich nicht nur von der richtigen Lage einer 3-ständigen Hydroxylgruppe, sondern auch stark von der sonstigen Konstitution und Löslichkeit der Sterinderivate abhängig. Empfindlicher wird die Reaktion, wenn man sie nicht wie üblich in 90-proz. Alkohol, sondern in 50-proz. Methanol ausführt. Unter diesen Bedingungen gibt nicht nur trans-Androsteron eine Fällung, sondern auch Androstan-dion, jedoch nicht das 3-epi-Oxy-äthiocholanon-17. Entsprechend reagiert auch das Diketon (IV) unter diesen Bedingungen, ebenso, wie in der ersten Mitteilung bereits erwähnt, die Substanzen A, C, D und E selber.

bleibt als Funktion dieses Sauerstoffatoms nur übrig, ein tertiäres Hydroxyl oder eine Ätherbindung anzunehmen, was durch weitere Versuche festgestellt werden soll.

Es soll nochmals betont werden, dass die vorgeschlagenen Formeln lediglich provisorische Versuche darstellen. Wenn sie jedoch schon mitgeteilt wurden, so geschah es hauptsächlich, um die Resultate besser entwickeln zu können. Immerhin ist dem biologischen „Konstitutionsbeweis“ bei der beträchtlichen Spezifität der Kammwachstumswirkung eine erhebliche Wahrscheinlichkeit nicht abzuspochen. Versuche für den direkten chemischen Beweis sind im Gange.

#### *Zusammenfassung der Ergebnisse.*

Aus den Substanzen A, C und D lässt sich durch oxydativen Abbau mit Chromsäure dasselbe Diketon gewinnen, womit ihre Verwandtschaft bewiesen ist.

Sowohl dieses Diketon als ein mit Perjodsäure aus Substanz A erhaltenes Oxyketon zeigen die biologische Wirkung des männlichen Keimdrüsenhormons.

Es wird versucht, die bisherigen Tatsachen in passenden Formeln auszudrücken.

#### **Experimenteller Teil.**

##### *Substanz A und Perjodsäure.*

Es wurde eine Kaliumperjodatlösung verwendet, die ca. 3 g Salz pro Liter enthielt. 2 cm<sup>3</sup> davon verbrauchten nach Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und 0,5 cm<sup>3</sup> 10-proz. Kaliumjodid-Lösung 22,60 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Thiosulfat ( $F = 1,11$ ).

2 cm<sup>3</sup> Perjodsäure wurden mit 0,5 mg Glycerin, 0,5 cm<sup>3</sup> Methanol und 0,2 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure versetzt. Nach 24 Stunden wurde 0,5 cm<sup>3</sup> 10-proz. Kaliumjodidlösung zugegeben und mit Thiosulfat zurücktitriert. Verbrauch 20,78 cm<sup>3</sup>. Differenz gegen Nullwert 1,82 cm<sup>3</sup> ( $F = 1,11$ ) entsprechend 2,02 Atomen Sauerstoff. 2,260 mg Substanz A wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> Perjodatlösung und 0,2 cm<sup>3</sup> 2-n. Schwefelsäure versetzt. Nach 24 Stunden wurden 0,5 cm<sup>3</sup> 10-proz. Kaliumjodidlösung zugegeben und zurücktitriert. Verbrauch 20,46 cm<sup>3</sup>, Differenz gegen Nullwert 2,14 cm<sup>3</sup> Thiosulfat entsprechend 2,04 Atomen Sauerstoff.

##### *Substanz A und Bleitetraacetat. (Präparativer Versuch.)*

230 mg Substanz A (nicht ganz reine Probe) wurden mit 33 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Bleitetraacetat-Eisessiglösung versetzt (für 2½ Sauerstoff waren 31,2 cm<sup>3</sup> berechnet) und 4 Stunden auf 50° erhitzt. Es wird im Vakuum zur Trockne gedampft. (Aus dem bei -80° aufgefangenen Destillat werden mit Dimedon 85 mg Formaldehyd-dimedon erhalten.) Der Rückstand, mit Wasser versetzt und mit Essigester ausgezogen, gibt 228 mg Rohprodukt, welches alkalische Silberlösung noch etwas reduziert. Es wurde in Methylalkohol gelöst, mit feuchtem Silberoxyd aus 1 g Silbernitrat versetzt und unter allmählicher Zugabe

von 1 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge geschüttelt, bis die Lösung nicht mehr reduzierte. Es wurde filtriert, das Filtrat mit Kohlendioxyd neutralisiert und im Vakuum stark eingengt. Dabei fiel ein Krystallpulver aus. Dasselbe wurde abgenutscht und mit etwas Wasser gewaschen. Smp. 231—235° roh. Ausbeute 40 mg. Die wässrige Lösung wurde mit ½ cm<sup>3</sup> Natronlauge versetzt und mehrmals ausgeäthert, wodurch noch eine kleine Menge Neutralkörper gewonnen wurde. Die alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, wodurch eine harzige Säure ausfiel, die mit reinstem Essigester ausgeschüttelt wurde. Ausbeute 140 mg Rohprodukt.

*Der Neutralkörper.*

Die 40 mg wurden aus Methylalkohol umkrystallisiert unter Zusatz von Kohle und nachträglichem Einengen. Smp. 235 bis 238° korr., farblose, feine Nadeln.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,2 mm und 200° Blocktemperatur sublimiert.

3,043 mg Subst. gaben	8,37 mg CO <sub>2</sub>	und	2,65 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 74,45	H	9,88%
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	Ber. „ 74,95	„	9,28%
C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. „ 74,94	„	10,10%
	Gef. „ 75,01	„	9,87%

Der Körper zeigt ein  $[\alpha]_D^{20} = +84,5 \pm 3^{\circ}$  ( $c = 1,04$  in absolutem Alkohol). Sein Semicarbazon krystallisiert aus absolutem Alkohol in länglichen farblosen Blättchen. Es ist darin ziemlich schwer löslich. Beim Erhitzen werden die Krystalle bei 220—240° opak und schmelzen bei 317—322° korr. unter Zersetzung nach vorhergehendem Sintern bei ca. 310°. Zur Analyse wurde bei 120° und 0,2 mm getrocknet. Der Körper ist hygroskopisch.

3,648 mg Subst. gaben	8,93 mg CO <sub>2</sub>	und	3,03 mg H <sub>2</sub> O
2,006 mg Subst. gaben	0,206 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(20°, 718 mm)	
C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 66,08	H 8,89	N 11,58%
C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	Ber. „ 66,61	„ 8,64	„ 11,67%
C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	Ber. „ 66,80	„ 9,36	„ 11,16%
	Gef. „ 66,76	„ 9,29	„ 11,30%

Wegen der Hygroskopizität ist jedoch auf diese Werte nicht zu grosses Gewicht zu legen.

*Säure.*

Krystallisiert langsam aus Aceton-Äther in farblosen Blättchen vom Smp. 256—258° korr. unter Zersetzung. Ausbeute 34 mg rohe Krystalle. Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert und 17 mg erhalten.

3,752 mg Subst. gaben	8,99 mg CO <sub>2</sub>	und	2,95 mg H <sub>2</sub> O
8,709 mg Subst. verbrauchten	2,333 cm <sup>3</sup>	0,02-n. NaOH	
C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C 65,17	H 8,77%	Mol.-Gew. 368,26
	Gef. „ 65,35	„ 8,80%	Äquiv.-Gew. 182,5

Es handelt sich somit um eine Dicarbonsäure.

*Mit Perjodsäure, präparativer Versuch.*

100 mg Substanz A (nicht ganz rein, schmilzt bei 145° teilweise, erstarrt wieder und schmilzt bei 209—214° fertig) wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinem Methanol gelöst und mit 160 mg Perjodsäure, in 1 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, versetzt. Nach 24 Stunden wurde im Vakuum stark eingengt, mit Essigester ausgeschüttelt und die Lösung mit Wasser und Soda gewaschen. Aus der Sodalösung wurde hier keine Säure erhalten. Die Essigesterlösung hinterliess 53 mg Neutralsubstanz, die sofort krystallisierte. Das Produkt wurde bei 0,1 mm und 200 bis 220° sublimiert, dann aus wenig absolutem Alkohol umkrystallisiert. Es wurden sehr schöne farblose Nadeln vom Smp. 230—236° korr. erhalten. Die Mischprobe mit dem Keton aus dem Bleitetracetatversuch gab keine Depression. Es wurde noch dreimal aus wenig absolutem Alkohol unter Zusatz von Äther umkrystallisiert und zur Analyse nochmals im Hochvakuum sublimiert. Der Schmelzpunkt wurde jedoch nicht viel schärfer.

3,590 mg Subst. gaben 9,72 mg CO<sub>2</sub> und 3,19 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{30}O_3$  Ber. C 74,45 H 9,88%  
 Gef. „ 73,85 „ 9,94%

Versetzt man eine Probe des Körpers mit soviel 1-proz. Digitoninlösung in 90-proz. Alkohol, dass er sich darin gerade löst, so tritt nach 10 Minuten krystalline Fällung ein. Verwendet man eine bei Zimmertemperatur eben gesättigte Lösung von Digitonin in 50-proz. Methanol, so wird sofort eine starke Fällung erhalten. Androstan-dion reagiert in 50-proz. Methanol sofort, in 90-proz. Alkohol jedoch auch nach ½ Stunde nicht unter Fällung. trans-Androsteron reagiert in beiden Fällen sofort, Androsteron in beiden Fällen nicht; höchstens nach langem Stehen (ca. 1 Std.) wird in der 50-proz. methylalkoholischen Lösung eine Fällung erzeugt. Das 3-epi-Oxy-äthiocholanon gibt auch unter diesen Bedingungen keine Fällung.

*Kammwachstumswirkung.*

„Schmiertest.“ 3,5 γ in 0,1 cm<sup>3</sup> Öl täglich gaben 18, 16,5, 11% Zuwachswirkung.  
 20 γ in 0,1 cm<sup>3</sup> Öl täglich gaben 45, 17,5 und 43% Zuwachswirkung.  
 Die Einheit liegt also bei ca. 20 γ.  
 Vergleich. Androsteron: 0,7 γ in 0,1 cm<sup>3</sup> Öl täglich gaben 45, 38, 26% Zuwachswirkung.

*Oxydation des Monoketons vom Schmelzpunkt ca. 234°.*

53 mg des Monoketons vom Smp. 230—236° wurden in 1 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst und mit 1,6 cm<sup>3</sup> einer 1-proz. Chromsäure-Eisessiglösung (= 16 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und nach Zusatz von Wasser wiederholt bei tiefer Temperatur eingedampft. Der halbkrystalline ausfallende Niederschlag wurde mit reinstem Essigester ausgeschüttelt, und mit Wasser und Soda gewaschen. Die beim Abdampfen des Essig-

esters verbliebene Neutralsubstanz wurde zunächst durch Sublimation vorgereinigt. Bei ca. 170—190° Blocktemperatur und 0,1 mm Druck gingen gut krystallisierte Anteile über. Die höher siedenden blieben teilweise ölig. Das krystallisierte Sublimat wurde aus absolutem Äther durch Einengen mehrmals umkrystallisiert und in langen, rechteckigen, flachen Nadeln erhalten. Der Schmelzpunkt der reinsten Probe lag bei 156,5—158° korr. Ausbeute 9,7 mg. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum bei 0,02 mm und 180—190° Blocktemperatur sublimiert.

3,300 mg Subst. gaben 9,07 mg CO<sub>2</sub> und 2,70 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 74,95 H 9,29%  
 Gef. „ 74,94 „ 9,15%

Eine Probe von 8,5 mg dieses Körpers, aber von weniger hoher Reinheit, wurde in 0,5 cm<sup>3</sup> Chromsäurelösung = 5 mg CrO<sub>3</sub>, entsprechend einem grossen Überschuss, 2 Tage stehen gelassen und ergab sofort reines Diketon vom Smp. 177—178°. Blättchen aus Äther-Pentan, siehe weiter unten. 13 mg ölige Rückstände der Sublimation gaben mit 0,7 cm<sup>3</sup> Chromsäurelösung analog dasselbe Diketon.

Oxim des Körpers vom Smp. 156,5—158°. — 4 mg des Körpers, die fast rein waren und einen Smp. von 150—156° zeigten, wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und mit der Lösung von 20 mg Hydroxylamin-chlorhydrat und 40 mg krystallisiertem Natriumacetat in 0,1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und nach Zusatz von etwas Wasser nochmals eingedunstet. Die ausfallenden Kryställchen wurden abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Schmelzpunkt roh ca. 250—260° unter Zersetzung nach vorheriger Bräunung bei 230°. Zur Analyse wurde aus wenig Alkohol unter Wasserzusatz umkrystallisiert. Smp. 262—273° unter Zersetzung nach vorheriger Bräunung von 230° an.

2,380 mg Subst. gaben 0,177 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 717 mm)  
 C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. N 8,38; Gef. N 8,17%

Es scheint sich also ebenfalls um ein Dioxim zu handeln.

#### *Diketon vom Smp. 178° (IV).*

Das oben erwähnte Diketon wird leichter direkt aus Substanz A mit Chromsäure erhalten. 21 mg reine Substanz A wurden in 2 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig gelöst und mit 2,8 cm<sup>3</sup> einer 1-proz. Chromsäure-Eisessiglösung versetzt (= 28 mg CrO<sub>3</sub>). Es entstand sofort eine rotbraune Fällung, die nach mehrstündigem Stehen in Lösung ging. Es wurde im Ganzen 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, hierauf im Vakuum bei tiefer Temperatur stark eingengt und noch dreimal mit wenig Wasser im Vakuum eingedampft. Es

schieden sich dabei weisse Krystalle aus. Es wurde mit frisch destilliertem Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, dann mit verdünnter Sodalösung und mit Wasser gewaschen. Aus der Sodalösung schied sich beim Ansäuern keine Säure aus. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdestillieren das Diketon bereits recht rein und krystallisiert. Es wurde aus absolutem Äther durch Einengen umkrystallisiert, abgenutscht, mit wenig Äther, dann mit Äther-Pentan (1:2), schliesslich mit Pentan gewaschen. Farblose Blättchen vom Smp. 177—179°, Ausbeute ca. 9 mg. Es wurde im Hochvakuum bei 0,1 mm und 165° Blocktemperatur sublimiert und für die Analyse nochmals aus Äther umkrystallisiert. Smp. 176,5—178° korr.

3,063 mg Subst. gaben 8,47 mg CO<sub>2</sub> und 2,45 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C	75,45	H	8,68%
C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub>	Ber. „	74,95	„	9,29%
	Gef. „	75,45	„	8,95%

Der Körper krystallisiert auch aus Aceton-Wasser sehr gut. In Äther ist er viel leichter löslich als das Monoketon. Mit einer bei Zimmertemperatur gesättigten Lösung von Digitonin in 50-proz. wässrigem Methanol entsteht, wenn die festen Krystalle darin gelöst werden, langsam eine Trübung, die beim Erwärmen leicht löslich ist. Mit 1-proz. Digitonin in 90-proz. Alkohol wird keine Fällung erhalten.

#### Kammwachstumsversuche.

- 5 γ Subst. in 0,1 cm<sup>3</sup> Öl gaben 42, 76,5, 39% Zuwachswirkung
- 0,7 γ Androsteron gaben 39, 24,5, 21% Zuwachswirkung
- 2 γ Subst. in 0,1 cm<sup>3</sup> Öl gaben 24, 20, 15% Zuwachswirkung
- 0,7 γ Androsteron in 0,1 cm<sup>3</sup> Öl gaben 17, 19,5, 3,5% Zuwachswirkung
- Die Einheit liegt somit bei ca. 2 γ

Dioxim. 100 mg Hydroxylamin-chlorhydrat und 200 mg krystallisiertes Natriumacetat wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und nach Zusatz von 20 mg des Diketons und 5 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde im Vakuum stark eingeeengt und nach Zusatz von Wasser nochmals eingedampft. Das krystallinisch ausgeschiedene Produkt wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Es zeigte roh den Smp. 262—265° korr., unter Zersetzung. Zur Analyse wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert durch Einengen. Schiffchen-förmige Krystalle, Smp. 274—276° korr. unter Zersetzung. Zur Analyse wurde 1 Stunde im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

3,500 mg Subst. gaben 8,785 mg CO<sub>2</sub>, 2,66 mg H<sub>2</sub>O und 0,012 mg Rückstand  
2,049 mg Subst. gaben 0,157 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 718 mm)

C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C	68,59	H	8,51	N	8,43%
C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	Ber. „	68,22	„	9,06	„	8,38%
	Gef. „	68,45	„	8,51	„	8,40%

Das Dioxim scheint im Hochvakuum bei ca. 220—250° Blocktemperatur unzersetzt sublimierbar. Das Sublimat zeigte ohne Umkrystallisation den Smp. 267—270° korr. fast ohne Blasen zu werfen.

*Oxydation von Substanz C und D.*

10 mg Substanz C wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit 1,3 cm<sup>3</sup> 1-proz. Chromsäure-Eisessiglösung (= 13 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es fiel wieder zunächst eine rotbraune Chromverbindung aus. Die Aufarbeitung gab sofort sehr reines Diketon vom Smp. 178—180° korr. (aus Äther-Pentan) in farblosen Blättchen, die Mischprobe mit dem analogen Körper aus Substanz A gab keine Depression. Ausbeute 4 mg.

Aus 10 mg Substanz D (Smp. 228—234° korr.) wurden ganz analog ca. 3 mg der Blättchen erhalten, die bei 177—179° korr. schmolzen und mit obigem Diketon keine Depression gaben.

*Oxydation von Substanz E.*

Es standen nur 3 mg einer nicht ganz reinen Probe zur Verfügung; sie wurden in 0,5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig und 0,5 cm<sup>3</sup> 1-proz. Chromsäure-Eisessiglösung (= 5 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt. Die Erscheinungen waren wie bei Substanz A. Die Aufarbeitung nach 2 Tagen gab ein Neutralprodukt, das sich in Äther schwerer löste, als obiges Diketon. Aus absolutem Äther durch Einengen wurden ebenfalls Blättchen erhalten, die aber erst bei 211—216° korr. schmolzen. Sie sublimieren auch erst ca. 15° höher als das Diketon vom Smp. 178°. Für die Aufklärung muss mehr Material abgewartet werden.

Die Analysen wurden von den Herren Dr. M. Furter und H. Gysel ausgeführt.

Laboratorium für organ. Chemie,  
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

---

**59. Synthese von 2,3-Dimethyl- und 2,3,4-Trimethyl-benzylalkohol.  
Beitrag zur Kenntnis anomaler Reaktionen**

von T. Reichstein, A. Cohen, M. Ruth und H. F. Meldahl.

(19. III. 36.)

Von *Tiffeneau* und *Delange*<sup>1)</sup> ist gezeigt worden, dass bei Einwirkung von Formaldehyd auf Benzyl-magnesium-chlorid (I) nicht der erwartete Phenyl-äthyl-alkohol (III), sondern der isomere

---

<sup>1)</sup> C. r. **137**, 573 (1903); vgl. ferner *Schmidlin*, *Garcia-Banus*, B. **45**, 3193 (1912).