

Hergestellt wurden durch direkte Photohalogenierung folgende 7-Halogencholesterylester: (Die beiden ersten sind bereits von anderen Autoren<sup>1,2</sup> mit Hilfe von Bromsuccinimid hergestellt worden).

	Zersp.	$[\alpha]_D^{20}$
7-Bromcholesterylacetat	109–111°	–241° <sup>3</sup>
7-Bromcholesterylbenzoat	141–142°	–170°
7-Bromcholesteryltosylat	109–110°	–196°
7-Chlorcholesterylbenzoat	168°	–122°

Die englischen Autoren<sup>4</sup> fanden für das gleiche 7-Chlorcholesterylbenzoat, dargestellt aus 7-Oxycholesterylbenzoat mit  $\text{PCl}_3$ , einen Schmelzpunkt von 150° und eine Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = -119^\circ$ .

Bei der Bromierung des Cholesterylbenzoats mit freiem Brom konnten wir in geringer Menge neben dem 7-Monoderivat noch ein x,7-Dibromcholesterylbenzoat, prismatische Plättchen, Zersp. 141–142°,  $[\alpha]_D^{20} = -163^\circ$  (2%ig in  $\text{CHCl}_3$ ) isolieren, das nach der HBr-Abspaltung ebenfalls ein 7-Dehydroderivat lieferte.

Bei geeigneter Reaktionsführung der Bromierung mit Brom erhält man ein Reaktionsprodukt, welches sich von demjenigen mit Bromsuccinimid erhaltenen in keiner Weise unterscheidet. Durch Kristallisation aus Isopropyläther erhält man die 7-Bromcholesterylester in schönen weißen Nadeln. Auch die Ausbeuten an 7-Brom-ester stehen denjenigen nach der Bromsuccinimidmethode erhaltenen in keiner Weise nach.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die direkte photochemische Bromierung der Cholesterylester ausschließlich zu 7-Bromcholesterylesteren führt. Nach der INGOLDSCHEN Systematik dürfte hier ein SR2-Mechanismus vorliegen.

Es ist eine gut bekannte Tatsache, daß Cholesterin oder dessen Ester mit Brom einerseits aus Eisessig oder Äther das schön kristallisierte Dibromid<sup>5,6</sup> mit HCl andererseits das Hydrochlorid<sup>7</sup> geben. Dieses für Olefine charakteristische Verhalten des Cholesterins dürfte die Ursache gewesen sein, daß eine Substitution in der Allylstellung ( $\text{C}_7$ -Atom) durch direkte Bromierung gar nicht in Erwägung gezogen wurde. Es sind gerade 60 Jahre her, seit REINITZER<sup>8</sup> durch Einwirken von Brom auf Cholesterylacetat das 5,6-Dibromcholesterylacetat erhielt.

<sup>1</sup> H. B. HEMBEST und E. R. H. JONES, *Nature* 158, 169 (1946), Brit. P. 574432, U. P. 2442091.

<sup>2</sup> J. A. KEVERLING BUISMAN, W. STEVENS und J. VAN DER VLIET, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 66, 83 (1947).

<sup>3</sup> (2%ig in  $\text{CHCl}_3$ )

<sup>4</sup> A. E. BIDE, H. B. HEMBEST, E. R. H. JONES, R. W. PEEVERS und P. A. WILKINSON, *J. Chem. Soc. London* 1783 (1948).

<sup>5</sup> A. WINDAUS, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* 39, 518 (1906).

<sup>6</sup> A. REINITZER, *Mh. Chem.* 9, 421 (1888).

<sup>7</sup> E. MAUTHNER, *Mh. Chem.* 27, 305 (1906). – E. WAGNER, *Bioch. Z.* 261, 64 (1933).

Ich möchte es nicht unterlassen, Frl. G. BLASCHKE und E. ALBRECHT für ihre tatkräftige Mitarbeit zu danken.

H. SCHALTEGGER

Aus der wissenschaftlichen Forschungsabteilung der Dr. A. Wander AG., Bern, den 4. Mai 1949.

### Summary

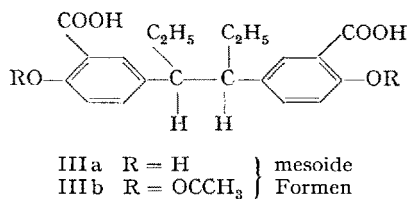
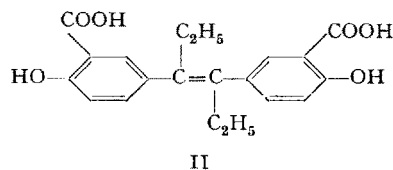
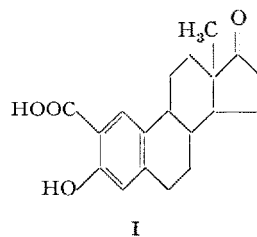
In the past years the 7-bromo-cholesteryl esters were obtained indirectly by using *N*-bromosuccinimide.

It has now become possible to obtain directly from cholesteryl esters in carbon tetrachloride the corresponding 7-bromo-compounds by a simple method using bromine and light, with a yield of 60% of the theoretical amount, while with the dark reaction the dibromcholesterol known for about 60 years is produced.

### Über Carbonsäuren von natürlichen und körperfremden Östrogenen

Bei unseren Versuchen, wasserlösliche Derivate der Östrogene herzustellen, haben wir auch vor längerer Zeit untersucht, ob die biologische Wirksamkeit durch die Einführung der Carboxylgruppe in natürliche oder synthetische Östrogene beeinflusst wird.

Es wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:



Die Carboxylierung gelingt leicht und in teilweise guter Ausbeute durch die Anwendung der vor längerer Zeit beschriebenen Methode von S. MARASSE<sup>1</sup>. Die Konstitution der aus Diäthylstilböstrol und Hexöstrol

<sup>1</sup> Friedl. Fortschritte Teerfarbenfabr. 3, 821 (1893); 4, 152 (1894–97).

dargestellten Verbindungen ist eindeutig; die zwei Carboxylgruppen sind in Orthostellung zum phenolischen Hydroxyl in das Molekül eingetreten. Beim Östron hingegen wäre noch eine zweite Formel möglich. Wir halten aber die obenstehende für wahrscheinlich, weil nach umfassenden Versuchen an Modellschubstanzen die Carboxylgruppe nur dann zwischen phenolisches Hydroxyl und C-haltigen Rest eintritt, wenn keine andere freie Orthostellung zur Verfügung steht.

Die Prüfung auf östrogene Wirksamkeit bei Ratten verlief bei den Carbonsäuren II und III bis zu Dosen von 100 µg, bei I sogar bis 150 µg negativ.

Wegen des nahen Zusammenhanges mit der Salizylsäure wurden auch einige bakteriologische Prüfungen vorgenommen. Die Hemmung auf die Säurebildung aus Glukose wurde nach der Methode von A. FLEMING<sup>1</sup> an a) *B. Shiga Kruse disenteriae*, b) *B. Coli* und c) *Staphylococcus Oxford* untersucht. II und III zeigten erst in 10<sup>-2</sup>molarer Konzentration an a und b Hemmung. Auch von Salizylsäure ist die gleiche Konzentration nötig. Gegen c sind sowohl II als auch III und Salizylsäure bis zu Konzentrationen von 10<sup>-2</sup> nicht wirksam.

Auch konnte in keinem einzigen Fall eine nennenswerte bakteriostatische Wirksamkeit festgestellt werden.

### Experimenteller Teil

#### Dicarbonsäure des Hexöströls

6,0 g Hexöströl wurden mit 30 g wasserfreiem Kaliumcarbonat innig vermischt, in den Autoklaven eingebracht, 40 atü CO<sub>2</sub> kalt aufgebracht und 12 Stunden auf 260° erhitzt. Zur Aufarbeitung löste man das Reaktionsprodukt in Wasser, filtrierte unverändertes Hexöströl (ca. 2 g) ab und ätherte einmal aus. Die wässrige Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers wurden 5,0 g (d. i. 63% d. Th.) Hexöströldicarbonsäure vom Äquivalentgewicht 184 (ber.: 179) erhalten.

Durch Umlösen aus Eisessig wurde die Säure in Form feiner Nadeln vom Schmelzpunkt 283–285° erhalten. Die Säure gibt mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung Blaufärbung.

#### Acetylierung

0,50 g rohe Hexöströldicarbonsäure wurden mit 13 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 0,9 cm<sup>3</sup> Phosphorsäure erhitzt, bis – nach kurzer Zeit – klare Lösung eintrat. Nach Stehen über Nacht, entsprechender Aufarbeitung und Umlösen der rohen Kristalle aus Alkohol wurden 0,28 g, d. i. 45% d. Th., Diacetat erhalten. Bei der Schmelzpunktsbestimmung im Apparat nach KOFLER beobachtet man im polarisierten Licht bei 240° Umwandlung der Kristalle in eine isotrope Form, die bis 350° nicht schmilzt.

#### Dicarbonsäure des Diäthylstilböstrols

2,5 g Diäthylstilböstrol wurden mit 25 g (10fache Menge!) Kaliumcarbonat und CO<sub>2</sub> unter Druck bei 200°, wie beim Hexöströl beschrieben, carboxyliert. Es resultierten 0,96 g rohe Dicarbonsäure, d. i. 27% d. Th.; Äquivalentgewicht 183 (ber.: 178).

Die Säure fiel bei mehreren Ansätzen amorph an. Versuche, sie unter Verwendung der verschiedensten Lösungsmittel kristallisiert zu erhalten, führten nicht zum Ziel. Diese Säure wurde daher über den Methylster gereinigt. Dabei wurden 0,16 g Ester, der aus der Rohsäure mit Diazomethan dargestellt worden war (Smp. 160–166°) mit 20 cm<sup>3</sup> n/2 alkoholischer Kalilauge (ca. 10 Mol) bei Zimmertemperatur verseift. Die rohe Säure war kristallin und zeigte einen Schmelzpunkt (KOFLER) von 255–260° (SINTERN 245°). Nach Umkristallisieren aus Eisessig und Trocknen über Kalilauge bei 100° wurden 0,07 g reine Diäthylstilböstroldicarbonsäure vom Smp. 270–275° erhalten.

#### Carbonsäure des Östrons

0,148 g Östron wurden mit 1,4 g Kaliumcarbonat und CO<sub>2</sub> bei 230° 14 Stunden wie oben carboxyliert. Die in weißen Flocken ausfallende Säure wurde in einer Ausbeute von 0,053 g, d. i. 31% d. Th. erhalten.

Nach Umlösen aus Äther-Petroläther zeigte die Säure einen Schmp. von 245–250° (Zersp.). Äquivalentgewicht: 310 (ber.: 314).

<sup>1</sup> A. FLEMING, Brit. Med. J. 627 (1947).

Der mit Diazomethan in der üblichen Weise dargestellte Ester zeigte nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther den Schmp. 171–173°.

F. WESSELY, K. BENEDIKT und H. BENDER

II. Chemisches Laboratorium und medizinisch-chemisches Institut der Universität Wien, den 28. April 1949.

### Summary

Preparation of carboxylic acids derived from stilboestrol, hexoestrol, and oestron is described. The acids have neither oestrogenic nor bacteriostatic properties.

### Zur Frage der Leistungsspezifität abnormer Induktoren

Ich habe früher<sup>1</sup> eine Anzahl abnormer Gewebsinduktoren mit deutlicher leistungsspezifischer Wirkung auf die Gastrula des als Wirtstier verwendeten Molchs *Triton taeniatus* veröffentlicht. Seither habe ich versucht, durch sukzessive, auf verschiedenem Wege vorgenommene Weiterfraktionierung der Gewebe die Natur der in ihnen enthaltenen aktiven Faktoren zu analysieren. Besonders habe ich mich dabei dem Leber- und Nierengewebe vom Meerschweinchen zugewandt, die sich bei meinen früheren Versuchen als verschiedenartig leistungsspezifische Induktoren erwiesen haben.

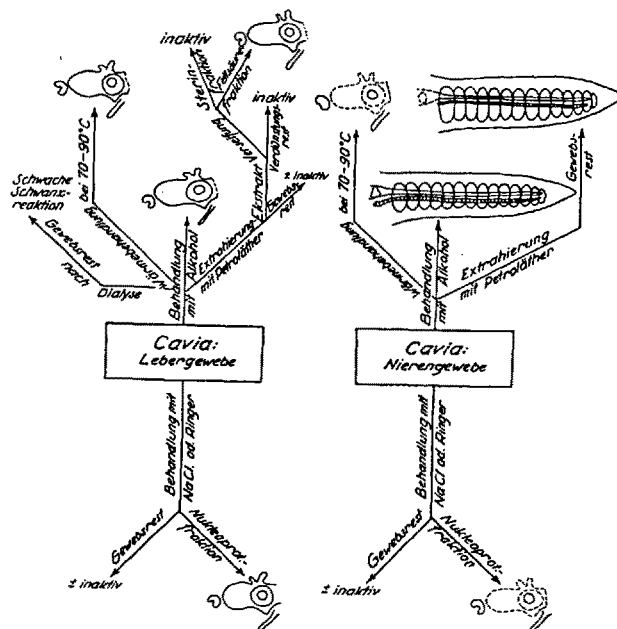


Abb. 1. Schematische Darstellung über die Induktionsleistungen der auf verschiedene Weise hergestellten Fraktionen von Leber und Niere des Meerschweinchens. Nähere Erklärung im Text.

Die Hauptpunkte meiner Befunde lassen sich in einem Schema zusammenfassen (Abb. 1). Aus diesem ist zu ersehen, daß mit Alkohol behandelte Meerschweinchenleber, mein typisch archenzephaler<sup>2</sup> Induktor, bei Extraktion mit Petroläther seine Aktivität mehr oder minder einbüßt und danach nur noch ausnahms-

<sup>1</sup> S. TOIVONEN, Ann. Zool. Soc. «Vanamo» 6, 5 (1938); Ann. Acad. Sci. Fenn., Ser. A, 55, 6 (1940).

<sup>2</sup> F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie (Basel 1945).