

3.785 mg Sbst.: 8.670 mg CO₂, 1.745 mg H₂O. — 8.115 mg Sbst. verbr. 5.24 ccm n/100-NaOH. — 0.238 mg Sbst. in 4.910 mg Campher (Rast, K = 36): Δt = 12.2.

C₈H₈O₃. Ber. C 63.16, H 5.34, Mol.-Gew. 152.
Gef. „ 62.47, „ 5.16, Äquiv.-Gew. 154.8, „ 143.

Die Substanz nimmt in H₂O begierig Br auf, gibt eine sehr starke, dunkelblaue Reaktion nach Folin-Denis und eine blaßviolette FeCl₃-Reaktion, die ins Grünliche umschlägt. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich um *p*-Oxy-phenylessigsäure. Mit Benzoylchlorid in wäßr. NaOH bildete sich eine Benzoylverbindung der Zusammensetzung C₁₅H₁₂O₄ mit dem Schmp. 154⁰.

3.835 mg Sbst.: 9.880 mg CO₂, 1.685 mg H₂O.

C₁₅H₁₂O₄. Ber. C 70.29, H 5.12. Gef. C 70.26, H 4.92.

Substanz III (Abschnitt 7): Nach Abtrennung der Substanz IV kristallisierte die Substanz III in Nadelrosetten aus H₂O aus. Schmp. 53⁰ (Berl). Die Analyse ergab C 66.81%, H 6.30%, Mol.-Gew. (Rast) 129.4, Äquiv.-Gew. (titr.) 122.3. Die Substanz nahm bei der katalytischen Hydrierung 1.98 Mol. H₂ auf, berechnet auf ein Mol.-Gew. von 124.06 (C₇H₈O₂). Es könnte sich um eine Dihydro-benzoessäure handeln.

Substanz IV (Abschnitt 7): Die Substanz schmolz nach Umkristallisieren aus H₂O bei 118.5⁰ (Berl), der Mischschmelzpunkt mit Benzoesäure (122⁰) ergab keine Erniedrigung.

3.890 mg Sbst.: 9.800 mg CO₂, 1.760 mg H₂O. — 5.610 mg Sbst. verbr. 4.67 ccm n/100-NaOH.

C₇H₈O₂ (122). Ber. C 68.83, H 4.95.

Gef. „ 68.71, „ 5.06, Äquiv.-Gew. 122.7.

Wir haben Hrn. Dr. E. F. Möller für die Austestung sämtlicher Präparate, dem Werk Elberfeld der I. G. Farbenindustrie A. G. für die Aufarbeitung von Hefe in größerem Maßstabe und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung zu danken.

217. Friedrich Galinsky:

Eine neue Bildungsweise des Testosterons aus Androstendiol und des Androstendions aus Dehydro-androsteron.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 15. August 1941.)

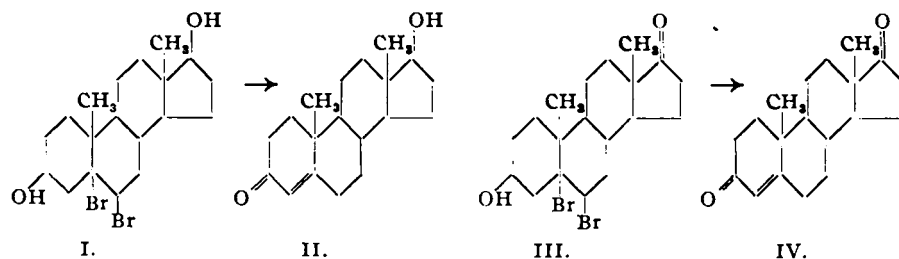
In einer kürzlich erschienenen Arbeit¹⁾ konnte ich zeigen, daß bei der Bromwasserstoff-Abspaltung mit Kollidin aus Cholesterindibromid Cholestenon als Hauptprodukt gebildet wird. Diese Reaktion, der eine innermolekulare Wasserstoffverschiebung bei der HBr-Abspaltung zugrunde liegt, hat also dasselbe Ergebnis wie eine Oxydation des Cholesterins zum Cholestenon. Da zahlreiche Steroidhormone und physiologisch wirksame Stoffe der Sterinreihe im Ring A Cholestenon-Struktur besitzen, war es von Interesse, die HBr-Abspaltung mit Kollidin bei den Dibromiden einiger ungesättigter Alkohole der Sterinreihe zu versuchen, deren Oxydation zu Hormonen und Wirkstoffen führt.

In der Androstanreihe sind es Δ⁵-Androsten-diol-(3.17) und *trans*-Dehydro-androsteron, die für Versuche in dieser Richtung in Betracht kamen.

¹⁾ B. 74, 1048 [1941].

Die partielle Oxydation von Androstendiol zu Testosteron mit Chromsäure haben zuerst A. Butenandt und G. Hanisch²⁾ sowie L. Ruzicka und A. Wettstein³⁾ durchgeführt, wobei die 17-Hydroxylgruppe durch Veresterung geschützt werden mußte. Ebenfalls mit dem Monoester gelang es R. V. Oppenauer⁴⁾ durch Oxydation mit Aceton und Aluminiumbutylat Testosteron zu erhalten. Direkt, ohne Umweg über den Monoester, konnten S. Kuwada und T. Joyama⁵⁾ Androstendiol durch Oxydation mit Aceton unter Verwendung von Aluminiumphenolat zu Testosteron oxydieren.

Beim Erhitzen von Androstendioldibromid (I) mit Kollidin wurde nun ein Stoffgemisch erhalten, aus dem durch Girard-Trennung Testosteron (II) erhalten werden konnte. Die Ausbeute an dem Hormon beträgt 25—30% d. Theorie.



Sie wird dadurch beeinträchtigt, daß die HBr-Abspaltung beim Androstendioldibromid verwickelter verläuft als beim Cholesterindibromid, es entstehen dabei mindestens 4 Verbindungen, von denen außer Testosteron noch Androstendiol identifiziert wurde. Es ist nicht weiter überraschend, daß bei der HBr-Abspaltung auch Ausgangsmaterial gebildet wird. Schon beim Cholesterindibromid wurde bei verschiedenen HBr-Abspaltungsreaktionen Cholesterin zurückerhalten⁶⁾. Auch bei der HBr-Abspaltung aus Cholesterindibromid mit Kollidin konnte ich als Nebenprodukt Cholesterin erhalten. Ich werde auf diese interessante Reaktion, über deren Mechanismus man noch keine Aussage machen kann, in einer späteren Untersuchung zurückkommen.

Aus Dehydro-androsteron wurde das physiologisch hochaktive Androstendion bereits durch vorsichtige Oxydation mit Chromsäure⁷⁾, dann durch Oxydation nach Oppenauer⁴⁾, und durch biochemische Oxydation⁸⁾ hergestellt. Bei der Einwirkung von Kollidin auf das Dehydro-androsteron-dibromid (III) konnte eine Verbindung gewonnen werden, die erwartungsgemäß mit Androstendion (IV) identisch war. Die Reaktion verläuft hier in ähnlicher Weise wie die bei der HBr-Abspaltung aus Cholesterindibromid, die Ausbeute (50—60%) ist etwa die gleiche wie die an Cholesteron.

²⁾ B. **68**, 1859 [1935]; Ztschr. physiol. Chem. **237**, 89 [1935].

³⁾ Helv. chim. Acta **18**, 1264 [1935]; L. Ruzicka, A. Wettstein u. H. Kägi, Helv. chim. Acta **18**, 1478 [1935].

⁴⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **56**, 137 [1937].

⁵⁾ C. **1938** II, 1612.

⁶⁾ A. Windaus u. H. Lüders, Ztschr. physiol. Chem. **100**, 183 [1920]; E. Dane u. Y. Wang, Ztschr. physiol. Chem. **248**, I [1937].

⁷⁾ L. Ruzicka u. A. Wettstein, Helv. chim. Acta **18**, 986 [1935]; A. Butenandt u. H. Kudszus, Ztschr. physiol. Chem. **237**, 75 [1935].

⁸⁾ L. Mamoli u. A. Verzellone, B. **71**, 1686 [1938].

Beschreibung der Versuche.

HBr-Abspaltung aus Androstendioldibromid (I).

0.25 g Androstendiol wurden in 8 ccm Chloroform gelöst und mit 0.14 g Brom in 2 ccm Chloroform versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter 10 mm bei mäßiger Temperatur abdestilliert und das Dibromid mit 3 ccm Kollidin 45 Min. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit Äther versetzt, das Kollidinhydrobromid (nach dem Trocknen 0.37 g, ber. 0.39 g) abfiltriert, die äther. Lösung eingedampft und das Kollidin bei 10 mm abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 0.01 mm destilliert.

Bei 140—150° (Luftbad) ging als Sublimat (0.07 g) ein Stoff über, der nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser und nochmaliger Sublimation im Hochvakuum (130°, Luftbad) bei 154—155° schmolz. Die Verbindung erwies sich trotz fast gleichen Schmelzpunkts als nicht identisch mit Testosteron, sie gab auch im Gegensatz zu diesem eine intensive Blaufärbung mit Trichloressigsäure, was auf *allo*-Struktur im Ring A hindeutet⁹⁾.

Als Hauptteil ging bei 170—180° Luftbadtemperatur ein grünliches Öl über, das glasig erstarrte (0.15 g). Diese Fraktion, die ein Gemisch mehrerer Verbindungen darstellte, ließ sich durch Umlösen nicht zerlegen, wohl führte aber die Girard-Trennung¹⁰⁾ leicht zur Trennung des Stoffgemisches. 0.13 g der Hauptfraktion wurden zu diesem Zweck in 4 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 0.22 g Girard-Reagens P und 0.34 ccm Eisessig versetzt, 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei alles in Lösung ging, und dann noch 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nun wurde in 60 ccm Eiswasser, das 0.28 g Soda enthielt, gegossen und die schwach essigsäure Lösung mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand (0.03 g) schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol und Hochvakuum-Sublimation bei 183—184° und zeigte im Gemisch mit Androstendiol keine Erniedrigung des Schmelzpunkts.

Die wäbr. Lösung wurde dann mit *n*-HCl eben kongosauer gemacht und nach 15 Min. ausgeäthert. Es wurden so 0.038 g einer Verbindung erhalten, die sofort kristallisierte und nach Umlösen aus reinem Äther bei 152—153° schmolz. Die Mischprobe (Schmp. 153°) erwies die Identität mit Testosteron (II). Die wäbr., kongosaure Lösung wurde nach 1 Stde. erneut mit Äther ausgezogen, es wurden dabei noch 0.017 g fast reines Testosteron erhalten.

Um die Identität mit Testosteron weiter zu sichern, wurde die Verbindung mit Benzoylchlorid in Pyridin¹¹⁾ benzyliert. Das Benzoat zeigte den Schmelzpunkt des Testosteronbenzoats (192—193°; Mischprobe).

Die wäbr. Lösung wurde nun mit Salzsäure stärker angesäuert (bis zur Normalität) und nach einigen Stunden ausgeäthert. Es wurden dabei 0.032 g eines Stoffs erhalten, der ohne weitere Reinigung höher schmolz als Testosteron und Androstendion (unscharf um 180°).

HBr-Abspaltung aus Dehydro-androsteron-dibromid (III).

0.302 g Dehydro-androsteron wurden in 7 ccm Chloroform gelöst und mit 0.173 g Brom in 3 ccm Chloroform versetzt. Nach Entfernung des Chloro-

⁹⁾ O. Rosenheim, *Biochem. Journ.* **23**, 47 [1928]; R. Schönheimer u. E. A. Evans jr., *Journ. biol. Chem.* **114**, 567 [1936].

¹⁰⁾ A. Girard, *Helv. chim. Acta* **19**, 1095 [1936].

¹¹⁾ L. Ruzicka, A. Wettstein u. H. Kägi, *Helv. chim. Acta* **18**, 1482 [1935].

forms im Vak. hinterblieben 0.47 g Dibromid, das nun mit 3 ccm Kollidin 30 Min. am Rückflußkühler erhitzt wurde. Dann wurde mit Äther versetzt und das Kollidinhydrobromid (0.41 g; ber. 0.43 g) abfiltriert. Nach Abdestillieren des Äthers und des Kollidins bei 10 mm wurde der Rückstand bei 0.01 mm destilliert. Bei 150—180° Luftbadtemp. gingen 0.28 g Destillat über. Durch Umlösen aus wenig Äther wurden daraus 0.16 g noch nicht ganz reines Produkt erhalten, das nach weiterem Umlösen aus Hexan bei 172—173° schmolz und im Gemisch mit Androstendion (IV) keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigt.

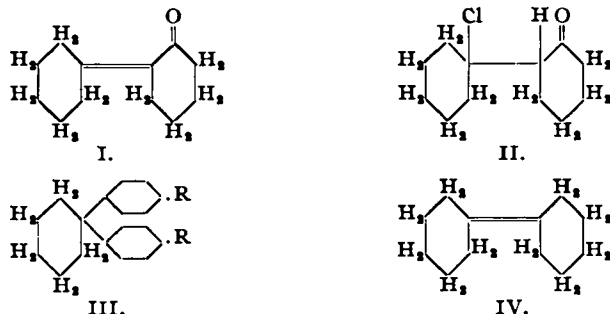
218. Erich Ziegler und Hanna Meralla: Über die Kondensation von Cyclohexyliden-cyclohexanon mit Dimethylanilin in Gegenwart von Aluminiumchlorid.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Graz.]

(Eingegangen am 28. Juli 1941.)

In zwei Mitteilungen berichten Ch. Courtot und V. Oupéroff¹⁾ über die Kondensation aromatischer, gemischter und hydroaromatischer Ketone mit tertiären aromatischen Aminen in Gegenwart von Aluminiumchlorid. Unter anderem fanden sie, daß Cyclohexanon in Gegenwart von Aluminiumchlorid mit Dimethylanilin bei 10—20° Cyclohexyliden-cyclohexanon (I) liefert, bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40—50° als Reaktionsprodukt aber *p,p'*-Tetramethyldiamino-diphenyl-(1.1)-cyclohexan (III, R = N(CH₃)₂) entsteht. Die genannten Autoren äußern sich darüber nicht, ob die Entstehung von III über das offenbar zunächst sich bildende Cyclohexyliden-cyclohexanon (I) als Zwischenprodukt erfolgt.

Im Hinblick auf die Feststellung von A. Zinke und Mitarbb.²⁾, daß bei der Kondensation von Cyclohexyliden-cyclohexanon (I) mit Phenol in Gegenwart geringer Mengen Aluminiumchlorid neben einem harzigen Produkt



p,p'-Dioxy-diphenyl-(1.1)-cyclohexan (III, R = OH) entsteht, ist die Feststellung von Interesse, ob Dimethylanilin mit I analog zu reagieren vermag. Zinke und Mitarb. nehmen an, daß Cyclohexyliden-cyclohexanon (I) mit Phenol in Gegenwart von Aluminiumchlorid zunächst ein Additionsprodukt bildet, das infolge der β -Stellung des Carbonyls zum Phenolrest unter Ersatz des Cyclohexanon-Komplexes durch Oxyphenyl gespalten wird. Ganz ähnlich

¹⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **191**, 214 [1930] (C. **1930** II, 1984).

²⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **191**, 416 [1930] (C. **1930** II, 2650).

³⁾ A. Zinke, F. Hanus u. E. Ziegler, Journ. prakt. Chem. [2] **156**, 169 [1940]