

262. Odeur et constitution XIX<sup>1)</sup>Sur des homologues et analogues de la *p*-hydroxyphényl-1-butanone-3  
(«cétone de framboise»)

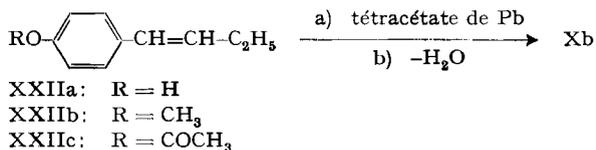
par M. Winter

(6 X 61)

NOMURA & NOZAWA<sup>2)</sup> ont été sauf erreur les premiers à préparer et examiner la *p*-hydroxyphényl-1-butanone-3 (I). Chose curieuse, ces auteurs trouvèrent à cette substance uniquement une saveur brûlante. Bien des années plus tard, SCHINZ & SEIDEL<sup>3)</sup> ont isolé cette même cétone I du jus de framboise. Son odeur et sa saveur de framboise, remarquablement caractéristiques, nous ont incités à en préparer une série d'analogues et d'homologues pour en examiner les propriétés organoleptiques. Dans le tableau I figurent les substances préparées et examinées. Nous les avons classées en 6 groupes (A à F) selon leurs similitudes de constitution.

Toutes les *phényl-1-butanones-3* substituées ont été préparées par réduction catalytique des styrylcétone correspondantes obtenues par condensation acide ou alcaline entre le phénolaldéhyde et la cétone voulus<sup>4) 5) 6)</sup>. La 3-hydroxystyryl-méthylcétone a également été obtenue par condensation alcaline, contrairement aux indications de MCGOOKING & SINCLAIR<sup>5)</sup>.

Synthèse de la *p*-hydroxyphényl-1-butanone-2 (Xa) et de son éther méthylique Xb: Pour obtenir Xb, nous avons préparé le *p*-méthoxyphényl-1-butène-1<sup>7)</sup> (XXIIb) à partir de l'aldéhyde anisique.



Par oxydation au tétracétate de plomb et déshydratation du glycol formé, on obtient directement la cétone Xb<sup>8)</sup>. La déméthylation de Xb en phénol Xa est très difficile. Nous avons alors essayé de préparer ce phénol à partir du *p*-hydroxybenzaldéhyde. Par réaction avec un grand excès de magnésien du bromure de propyle, on obtient directement le *p*-hydroxyphényl-1-butène-1 (XXIIa), après décomposition en milieu fortement acide. Ce produit a été oxydé en cétone Xa

<sup>1)</sup> Communication XVIII: Helv. 42, 2111 (1959).

<sup>2)</sup> H. NOMURA & F. NOZAWA, Chem. Zbl. 1921, I, 1017.

<sup>3)</sup> H. SCHINZ & C. F. SEIDEL, Helv. 44, 278 (1961); Helv. 40, 1839 (1957).

<sup>4)</sup> C. D. HARRIES, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 3180 (1891).

<sup>5)</sup> A. MCGOOKIN & D. J. SINCLAIR, J. chem. Soc. 1928, 1170.

<sup>6)</sup> K. IWAMOTO, Chem. Zbl. 1927, I, 2730.

<sup>7)</sup> En appliquant le schéma de synthèse décrit par JEANNE LEVY & Mme DVOLEITZKA-GOMBINSKA, Bull. Soc. chim. France [4] 49 1765 (1931).

<sup>8)</sup> A. BUZAS & C. DUFOUR, Bull. Soc. chim. France [5] 17, 139 (1950).

Tableau 1  
*p*-Hydroxyphényl-1-butanone-3 et quelques-uns de ses analogues et homologues

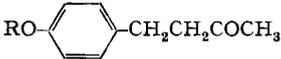
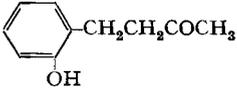
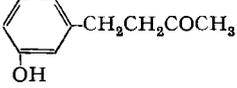
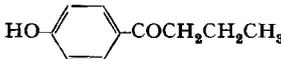
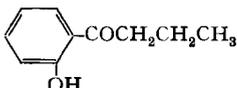
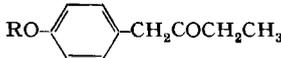
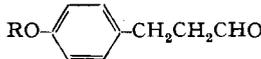
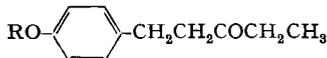
Groupe	Désignation	Formule	Evaluation organoleptique <sup>a)</sup>	
			odeur	goût
	I	 R = H	++	+++
A	II III IV V VI	R = CH <sub>3</sub> - R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - R = n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> - R = CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> - R = CH <sub>3</sub> CO-	++ + - + ++	++ + 0 + ++
B	VII VIII	 	- -	+ -
C	IXa IXb Xa Xb XIa	   R = H R = CH <sub>3</sub>	- - - - -	- - 0 - -
D	XIIa XIIb XIIc XIIIa XIIIb	 R = H R = CH <sub>3</sub> R = COCH <sub>3</sub>  R = H R = CH <sub>3</sub>	+ - - + 0	+ - - + +

Tableau 1 (suite)

Groupe	Désignation	Formule	Evaluation organoleptique <sup>a)</sup>	
			odeur	goût
E	XIVa		+	+
	XIVb	R = H	-	0
		R = CH <sub>3</sub>	0	0
	XV		0	0
	XVI		-	-
F	XVII		-	+
	XVIII		-	-
	XIX		-	+
	XX		-	-
	XXI		-	+
<sup>a)</sup> Echelle d'évaluation: + + + caractère framboise puissant + + caractère framboise affaibli + vaguement framboise 0 caractère fruité, sans note framboise - ni framboise ni fruité				

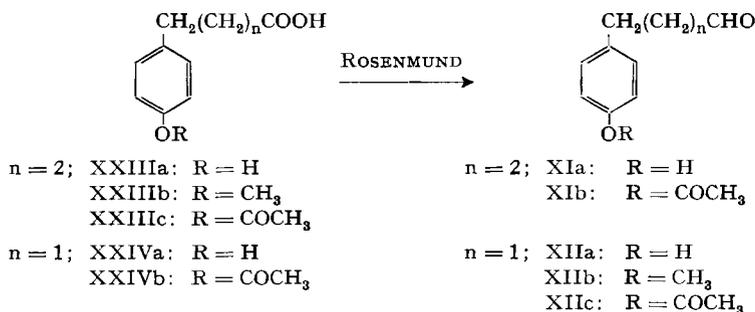
par l'acide perphthalique. L'oxydation de l'acétate XXIIc par le procédé utilisé avec l'éther XXIIb a aussi fourni de la cétone Xa en faible rendement.

*Synthèse du p-hydroxyphényl-4-butanal (XIa) et du p-hydroxyphényl-3-propanal (XIIa):* Nous avons préparé d'abord XXIIIa par réduction de l'acide p-méthoxybenzoyl-3-propionique<sup>9)</sup> selon WOLFF-KISHNER-MINLON<sup>10)</sup>. Le produit de réaction est un mélange où prédomine l'acide phénolique XXIIIa. La facilité avec laquelle cette désalcoylation alcaline a lieu nous paraît assez remarquable, surtout quand

<sup>9)</sup> L. F. FIESER & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 58, 2314 (1936).

<sup>10)</sup> HUANG-MINLON, J. Amer. chem. Soc. 71, 3301 (1949).

on la compare avec la scission alcaline de l'anisole<sup>11)</sup>, par exemple. Il semble que le milieu réactionnel de MINLON (diétylène-glycol-KOH) soit spécialement favorable à la désalcoylation alcaline des éthers phénoliques.



En réduisant l'acétoxyacide XXIIIc selon ROSENMUND-SAYTZEFF, on a obtenu l'acétoxyaldéhyde XIb. Ce dernier a été isolé sous forme de sa semicarbazone, qui fournit par hydrolyse alcaline modérée la semicarbazone de l'aldéhyde XIa. La mise en liberté de l'aldéhyde a été tentée par différentes méthodes<sup>12) 13)</sup>; la meilleure consiste à chauffer le dérivé avec un mélange de formol et d'acide formique ou d'acides pyruvique et acétique.

L'aldéhyde XIIa est préparé de façon analogue à partir de l'acide p-acétoxyphényl-3-propionique. Nous avons aisément obtenu l'acétoxyaldéhyde XIIc qui, par saponification alcaline modérée, donne l'aldéhyde XIIa. Cet aldéhyde, une huile visqueuse et incolore, est lui aussi très instable. Il n'a pas été possible d'obtenir à l'analyse des valeurs correctes de C et de H, même après deux distillations du produit sous azote. Par contre, l'aldéhyde a pu être caractérisé par sa semicarbazone, facile à obtenir pure. L'instabilité d'autres p-hydroxyphényl-alcanals a déjà été signalée par quelques auteurs<sup>14) 15)</sup>. Le méthoxyaldéhyde XIIb a été synthétisé par hydrogénation de l'aldéhyde p-méthoxycinnamique<sup>16)</sup>. Il est beaucoup plus stable que XIIa. Sa déméthylation ne donne qu'une faible fraction phénolique, très hétérogène.

Les propriétés organoleptiques des substances préparées (v. tableau I) ont été déterminées par un groupe de six personnes, comme suit<sup>17)</sup>: l'odeur, sur touche imprégnée de la substance à 100% ou diluée, et l'arôme, par dégustation d'une solution dans du sirop de sucre acidulé (à des concentrations de l'ordre de 10<sup>-4</sup> à 10<sup>-6</sup>).

<sup>11)</sup> R. STOERMER & B. KAHLERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 1812 (1901); la réaction effectuée à 180–200° fournit 11,6% de phénol après 15 h.

<sup>12)</sup> Voir HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie 7/1, p. 474 (édition de 1954).

<sup>13)</sup> St. GOLDSCHMIDT & W. L. C. VEER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 65, 796 (1946); Chem. Abstr. 41, 3059 (1947).

<sup>14)</sup> C. SCHÖPF, EVA BRASS, E. JACOBI, W. JORDE, W. MOCNIK, L. NEUROTH & W. SALZER, Liebigs Ann. Chem. 544, 30 (1940).

<sup>15)</sup> K. LANGHELD, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 2360 (1909).

<sup>16)</sup> D. VORLAENDER & K. GIESELER, J. prakt. Chem. [2] 121, 237 (1929).

<sup>17)</sup> L'auteur remercie très vivement le Département Arômes de FIRMENICH & CIE, et notamment MM. C.-A. VODOZ, W. D. GRAHAM, P. DIETRICH, P. DOLDER et L. SOETET† de l'exécution de ces tests.

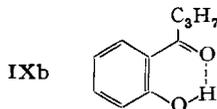
*Groupe A:* Ici nous comparons avec I, les phénoléthers et le phénylacétate. On constate que tous les représentants odorants de ce groupe ont encore un caractère framboisé. Les intensités olfactives et gustatives diminuent dans l'ordre  $I > II$ ,  $VI > III > V \gg IV$ , le pentyléther IV étant pratiquement inodore et sans saveur. Il est intéressant de constater que le méthyléther II possède encore environ 50% de la puissance organoleptique de I; son odeur est à la fois framboisée, anisée et verte. Les propriétés olfactives particulières de II ont déjà été signalées dans la littérature<sup>18</sup>).

*Groupe B:* Le phénol I est comparé ici à ses deux isomères de position VII (ortho) et VIII (méta). Les propriétés organoleptiques de ces isomères deviennent extrêmement différentes de I: l'odeur de VII et de VIII est très faible (vaguement aromatique et phénolique); à la dégustation, VII est très faiblement framboisé, mais VIII ne l'est pas du tout. A forte dose, les deux substances donnent une faible note brûlante, comme l'ont déjà constaté NOMURA & NOZAWA<sup>2</sup>). En conclusion, la position réciproque des deux groupes osmophores  $-OH$  et  $-CH_2-CH_2COCH_3$  sur le noyau benzénique semble être déterminante pour les propriétés organoleptiques, qui sont donc exaltées de façon extraordinaire par la localisation en position para. Il est intéressant de rappeler que dans la série des crésols l'odeur diminue également dans l'ordre  $p > o > m$ <sup>19</sup>).

*Groupe C:* Dans ce groupe on compare avec I, les isomères obtenus en faisant varier l'emplacement du carbonyle dans la chaîne latérale. Aucun des 3 isomères IXa, Xa et XIa ne dégage de note framboisée.

Ainsi, les résultats obtenus jusqu'ici permettent d'émettre l'hypothèse que le caractère framboisé est exalté par deux conditions structurales: a) position para des substituants hydroxyle et oxobutyle, et b) position  $\gamma$  (par rapport au noyau benzénique) de la fonction carbonyle.

Notre synthèse de IXa nous a fourni également son isomère ortho IXb (voir partie expérimentale). Comme la p-hydroxybutyrophenone IXa est inodore, l'isomère IXb devrait l'être également suivant l'hypothèse émise plus haut. Or, en fait, IXb est fortement odorant (odeur phénolique, salicylique). Ceci s'explique par la structure particulière de cette substance, qui favorise la formation d'un nouveau



système cyclique, par le jeu d'une liaison hydrogène interne. Le point d'ébullition et la valeur du  $t_R$  en chromatographie à l'état gazeux, extrêmement bas l'un et l'autre par rapport à ceux de IXa, sont bien en accord avec une chélation. Probablement pour la même raison, l'o-nitrophenol est fortement odorant, tandis que ses

<sup>18</sup>) T. IMAKI, K. KOIKE, S. SHIMIZU & S. TAKEI, Chem. Abstr. 43, 1743d (1949); J. agr. chem. Soc. Japan 20, 289 (1944). Ces auteurs décrivent l'odeur de II comme semblable à un parfum chinois «shen hsiang». Plus récemment, il a été trouvé que II, et davantage encore l'acétate VI, possèdent la propriété d'attirer certains insectes (voir Chem.-Ztg. 84, 496 (1960)).

<sup>19</sup>) R. W. MONCRIEFF, The Chemical Senses, p. 183, John Wiley & Sons, New York 1946.

isomères para et méta sont presque inodores<sup>20)</sup>. Dans notre règle, stipulant que parmi les phénols monosubstitués l'isomère para a les propriétés olfactives les plus puissantes, un cas fait donc exception: celui des phénols portant en ortho un substituant apte à établir une liaison d'hydrogène interne stable avec l'hydrogène du groupe phénolique. De telles substances ont des propriétés olfactives nettement accrues.

*Groupe D:* Ici, I est comparé à ses homologues inférieur (XIIa) et supérieur (XIIIa) ainsi qu'à quelques éthers et esters de ceux-ci (XIIb, XIIc et XIIIb). Comme on pouvait s'y attendre, on constate que XIIa et XIIIa possèdent effectivement un caractère framboisé, mais beaucoup plus faible que I. XIIIa, très instable, est difficile à juger exactement. Comme dans le groupe A, le caractère framboisé des éthers et esters est encore atténué.

*Groupe E:* Ce groupe comprend quelques homologues de la «cétone de framboise», avec une chaîne aliphatique ramifiée. Seule la méthylbutanone XIV manifeste encore une faible note framboisée. Les substances à chaîne latérale, même ramifiée, de plus de 7 atomes de carbone (XVI) sont pratiquement inodores et insipides.

*Groupe F:* Dans cette série, nous examinons quelques phényl-1-butanones-3 portant divers substituants osmophores sur le noyau benzénique en position para. Toutes ces substances ont des odeurs aromatiques agréables. En substituant un groupe éthyle (composé XVIII) au groupe méthyle de XVII, on renforce notablement l'intensité olfactive; ceci rappelle tout à fait la paire vanilline-éthylvanilline. La zingéronne possède outre sa saveur brûlante bien connue<sup>21)</sup> une faible note framboisée. La *p-t*-butylphényl-1-butanone-3 a, elle aussi, une saveur faiblement framboisée. Il est intéressant de constater que la (*p*-hydroxy-*m*-méthoxy-phényl)-1-butène-1-one-3 et son homologue éthoxy sont nettement odorants (note vanillée), alors que la plupart des autres hydroxyphényl-butène-1-ones-3 (par exemple la *p*-hydroxyphényl-1-butène-1-one-3) sont inodores.

Ce travail nous amène donc à conclure que la structure de la *p*-hydroxyphényl-1-butanone-3 est tout à fait spécifique pour la saveur et l'odeur de framboise.

### Partie expérimentale

Les F. ont été pris dans un bloc en cuivre; ils ne sont pas corrigés. Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire analytique (direction: D<sup>r</sup> M. STOLL) et au laboratoire de micro-analyse de l'E.P.F., Zurich (direction: W. MANSER).

Les conditions de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse sont les suivantes: phase stationnaire: 40% d'huile de silicone sur Célite lavé à l'acide; longueur de la colonne: 2,4 m; température: 226–227°; débit de He, 58 ml/min. Les valeurs  $t_R$ , relatives, se réfèrent à la *p*-hydroxyphényl-1-butanone-3 ( $t_R = 1$ ).

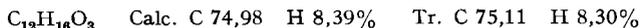
**1. Synthèses dans le groupe A.** – a) *p*-Méthoxyphényl-1-butanone-3 (II). Cette substance est déjà décrite dans la littérature<sup>2)</sup>. Notre préparation (alcoylation du sel de sodium de I en milieu aqueux avec du sulfate de méthyle) montre les constantes physiques suivantes: Eb. 87–89°/0,025 Torr;  $n_D^{25} = 1,042$ ;  $n_D^{20} = 1,5172$ ;  $t_R = 0,91$ . Le produit utilisé pour les tests organoleptiques est préalablement purifié *via* sa semicarbazone (II-semicarbazone, F. 168–169°).

b) *p*-Éthoxyphényl-1-butanone-3 (III). A une solution d'éthylate de sodium (7 g de Na dans 100 ml de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) sont ajoutés 5 g d'iodure de sodium, puis 49,2 g de I (0,3 mole) et 50 g de

<sup>20)</sup> R. W. MONCRIEFF, *loc. cit.*<sup>19)</sup>, p. 201.

<sup>21)</sup> H. NOMURA, *J. chem. Soc.* 111, 769 (1917).

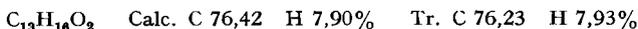
bromure d'éthyle. On chauffe 24 h à reflux, sépare en phénol et fraction neutre et distille cette dernière; Eb. 85–86°/0,01 Torr;  $d_4^{22} = 1,019$ ;  $n_D^{19,8} = 1,5121$ ;  $t_R = 1,13$ ; rendement 52 g (90%).



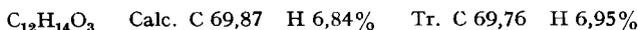
c) *p*-Pentylxyphényl-1-butanone-3 (IV). Ce phénoléther est préparé d'une manière analogue à celle décrite sous 1 b), par réaction avec le bromure de pentyle-1. L'éther IV distille de 113–114°/0,04 Torr; rendement 64 g à partir de 49,2 g de I (91%);  $d_4^{28,5} = 0,9727$ ;  $n_D^{30} = 1,4972$ ;  $t_R = 2,95$ .



d) *p*-Allyloxyphényl-1-butanone-3 (V). Cette substance est préparée comme décrit sous 1 b), avec le chlorure d'allyle. On obtient 57,2 g de V à partir de 49,2 g de I; rendement 92,6%; Eb. 104,5–107,5°/0,1 Torr;  $t_R = 1,48$ .



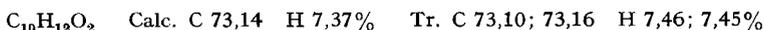
e) *p*-Acétoxyphényl-1-butanone-3 (VI). A 49,2 g de I dans 100 ml de benzène on ajoute par petites portions 28,6 g de chlorure d'acétyle. Après 24 h de réaction (25–30°) l'acétate est isolé par voie habituelle. Rendement: 56,4 g (91%); Eb. 107,5–109°/0,06 Torr;  $d_4^{20} = 1,096$ ;  $n_D^{22} = 1,5078$ ;  $t_R = 1,37$ .



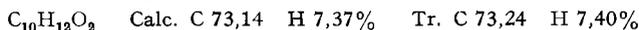
**2. Synthèses dans le groupe B.** – a) *o*-Hydroxyphényl-1-butanone-3 (VII). L'*o*-hydroxystyryl-méthyl-cétone est préparée par condensation alcaline de l'aldéhyde salicylique avec l'acétone<sup>4</sup>); rendement: 96%, F. (corr.) 136–137° (cristaux jaune-clair). 25 g d'*o*-hydroxystyryl-méthyl-cétone dans 150 ml de  $C_2H_5OH$  sont hydrogénés en présence de 7 g de catalyseur de nickel (contenant 20% de Ni sur terre d'infusoires); température 20°. Après absorption d'environ 80% du volume théorique d'hydrogène, la vitesse de réduction diminue fortement (environ 1/20 de la vitesse initiale). On filtre du catalyseur, concentre et distille. Fraction 1: Eb. 50–117°/0,005 Torr, 3,95 g; fraction 2: Eb. 113–117°/0,005 Torr, 17,16 g.

La première fraction est un mélange contenant, à côté de VII, son isomère cyclique, l'hydroxy-2-méthyl-2-chromanone, et l'éther déshydraté, le méthyl-2-chromène<sup>22</sup>). Ce dernier est aisément reconnaissable à son odeur aromatique-basique caractéristique.

La redistillation de la fraction 2 fournit de nouveau une première fraction partiellement plus volatile et une fraction 2, Eb. 117–118°/0,003 Torr;  $d_4^{19} = 1,108$ ;  $n_D = 1,5411$ ; huile incolore, visqueuse. En solution éther-éther de pétrole à –30°, on obtient peu à peu une cristallisation partielle; après deux recristallisations: F. 50–51° (corr.); réaction au  $FeCl_3$ : vert, puis jaune,  $t_R = 0,77$ . La fraction huileuse (hydroxy-2-méthyl-2-chromanone) et le produit cristallisé VII correspondent, selon l'analyse, à un produit  $C_{10}H_{12}O_2$ .



b) *m*-Hydroxyphényl-1-butanone-3 (VIII). La *m*-hydroxystyryl-méthyl-cétone se prépare également par condensation alcaline entre le *m*-hydroxybenzaldéhyde et l'acétone, contrairement aux indications de MCGOOKIN & SINCLAIR<sup>5</sup>). A 22,1 g de *m*-hydroxybenzaldéhyde, dissous dans 92 ml d'acétone, on ajoute une solution de 8,5 g de NaOH dans 42 ml d'eau (excès en NaOH 0,7%), tout en refroidissant légèrement (température maximum 30°). Ensuite on maintient 14 h entre 17–20°. Traitement ultérieur: aciduler avec de l' $H_2SO_4$ , extraire à l'éther, neutraliser la solution étherée par lavages à l'hydrogencarbonate et à l'eau, et concentrer. Le produit brut (28 g) donne par distillation 10,4 g de produit cristallisé; Eb. 161–170°/0,08 Torr; par recristallisation dans de l'éther acétique—éther de pétrole, on obtient la styrylcétone pure: F. 97–98°. Par réduction catalytique (analogue à 2a)) et recristallisation dans éthanol-eau, on obtient la cétone VIII pure (cristaux blancs); F. 87–88°;  $t_R = 0,99$ .



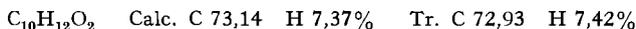
**3. Synthèses dans le groupe C.** – a) *p*- et *o*-Hydroxybutyrophénones (IXa et IXb). 96,7 g de butyrate de phényle sont traités avec 90 g d' $AlCl_3$  dans 100 ml de  $CS_2$  d'une façon analogue à celle de MILLER & HARTUNG<sup>23</sup>). On obtient 88 g de phénols, mélange des isomères IXa et IXb

<sup>22</sup>) W. BAKER & J. WALKER, J. chem. Soc. 1935, 646.

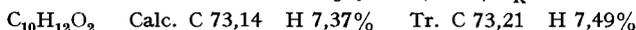
<sup>23</sup>) E. MILLER & W. H. HARTUNG, Organic Syntheses 13, 90 (1933).

qui sont aisément séparés par distillation: fr. 1: Eb. 67–68°/0,01 Torr, 36 g (= IXb); fr. 2: Eb. 121°/0,01 Torr, 47 g (= IXa).

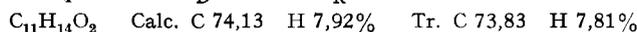
IXb est purifié par recristallisation dans alcool-eau. A –15° on obtient des cristaux incolores, très solubles dans l'hexane, F. 10–11°;  $d_4^{19,2} = 1,074$ ;  $n_D^{20,5} = 1,5390$ ;  $t_R = 0,58$ . Réaction au  $FeCl_3$ : rouge-violet (très intense).



IXa est recristallisé dans le mélange benzène-hexane. On obtient des cristaux blancs, F. 93–94°, peu solubles dans l'hexane; réaction au  $FeCl_3$ : jaune (faible);  $t_R = 1,18$ .

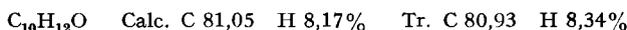


b) *p*-Méthoxyphényl-1-butanone-2 (Xb). Le *p*-méthoxyphényl-propyl-carbinol, préparé selon LEVY & Mme DVOLEITZKA<sup>7)</sup>, est déshydraté par distillation en présence de 2<sup>0</sup>/<sub>00</sub> d'acide naphtylsulfonique (40 Torr, temp. du bain 170–205°). Le *p*-méthoxyphényl-1-butène-1 (XXIIb) distille à 121,5°/15 Torr; F. 16–17,5°;  $d_4^{19} = 0,9752$ ;  $n_D^{20} = 1,5519$ . 40,9 g de XXIIb sont traités avec du minium sec selon BUZAS & DUFOUR<sup>8)</sup>; on obtient 32,1 g de produit distillant de 132–143,5°/13 Torr. 30,7 g donnent, par réaction avec le chlorhydrate de semicarbazide, 34,9 g de semicarbazone, F. 149–150° après recristallisation. 10,12 g de dérivé sont scindés en présence d'acide oxalique. La butanone Xb formée est entraînée à la vapeur d'eau. On obtient 6 g de Xb, Eb. 86,5°/0,05 Torr;  $d_4^{20} = 1,045$ ;  $n_D^{20} = 1,5190$ ;  $t_R = 0,85$ .

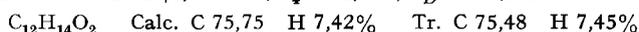


c) *p*-Hydroxyphényl-1-butanone-2 (Xa). En essayant de déméthyliser le phénoléther Xb selon les méthodes de PREY<sup>24)</sup> ou d'ADAMS & MATHIEU<sup>25)</sup>, nous n'avons obtenu que des traces du phénol Xa. Ce dernier est alors préparé par la voie suivante:

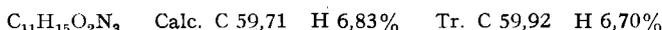
*p*-Hydroxyphényl-1-butène-1 (XXIIa): 62 g de *p*-hydroxybenzaldéhyde (0,5 mole) dans 1 l d'éther sont ajoutés à une solution de GRIGNARD préparée avec 36,5 g de Mg (1,5 mole) et 185 g de bromure de propyle (1,5 mole) dans 400 ml d'éther. Il se forme un précipité coloré important qui bloque l'agitateur. L'introduction terminée, on maintient l'ébullition pendant 60 h. Le mélange hétérogène est décomposé avec de la glace et ensuite avec de l'acide sulfurique à 20%. Par le traitement habituel de la phase étherée on obtient 80 g de fraction phénolique. Par distillation, on sépare ensuite 39,4 g de XXIIa brut; Eb. 108–112°/0,01 Torr; F. 80–83°. Le produit est purifié par traitement avec une solution de  $NaHSO_3$  (séparation de très peu de *p*-hydroxybenzaldéhyde) et ensuite recristallisé dans le mélange benzène-éther de pétrole; F. 87,5–89°; cristaux incolores et inodores.



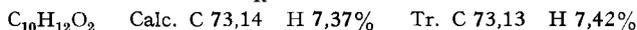
Acétate XXIIc: Eb. 82–83°/0,01 Torr;  $d_4^{17} = 1,030$ ;  $n_D^{18,5} = 1,5351$ .



Préparation de Xa: 7,4 g de XXIIa (50 mmoles) dans 622 ml d'éther sont mis en présence à –10° avec 60 mmoles d'acide perchthalique. Après 118 h, 93% de la théorie en peracide sont consommés. On verse dans un excès de solution de  $Na_2CO_3$  et obtient après traitement habituel 4,42 g de substance brute à aspect visqueux; distillation: Eb. 114–132°/0,02 Torr, 1,8 g; résidu: masse amorphe. Par redistillation on obtient 1,7 g de produit cristallisé; Eb. 162–173°/9 Torr. Cette fraction est traitée avec une solution de semicarbazide. Obtenu: 1,15 g de dérivé, F. 161–162°, après quatre cristallisations dans du méthanol-eau.



1,03 g de semicarbazone de Xa sont dissous dans 15 ml d'acide acétique et traités avec une solution concentrée de  $NaNO_2$  selon GOLDSCHMIDT & VEER<sup>13)</sup>. On obtient 610 mg (80%) de produit brut cristallisant complètement; Eb. 118–120°/0,02 Torr; après recristallisation dans un mélange benzène-hexane, F. 49,5–50,5°;  $t_R = 0,97$ .



d) *p*-Hydroxyphényl-4-butanol (XIa). – Acide *p*-hydroxyphényl-4-butyrique (XXIIIa): 65 g d'acide *p*-méthoxybenzoyl-3-propionique (préparé selon FIESER & HERSHBERG<sup>9)</sup>), F. 146–148°,

<sup>24)</sup> V. PREY, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 537 (1942).

<sup>25)</sup> R. ADAMS & J. MATHIEU, J. Amer. chem. Soc. 70, 2120 (1948).

130 g de KOH (87%), 60 g de  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (85%) et 1000 g de diéthylèneglycol sont chauffés 4 h dans un ballon avec réfrigérateur descendant, température du bain 200–220°<sup>10)</sup>. On verse le tout dans 1500 ml d'eau, acidule avec HCl conc., extrait quatre fois à l'éther et lave les extraits à neutralité. On obtient 56 g de produit brut, cristallisant lentement mais incomplètement. Après une première cristallisation dans du benzène + éther, on obtient 32 g (57%) de substance entièrement cristallisée. Après 4 recristallisations, F. 105–107°. Réaction au  $\text{FeCl}_3$ : faiblement jaune.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$  Calc. C 68,02 H 7,27

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  Calc. C 66,65 H 6,71 H act. 1,11% Tr. C 66,18 H 6,32 H act. 0,91%

Il s'agit donc bien de l'acide *p*-hydroxyphényl-4-butyrique (XXIIIa). On obtient le même acide en chauffant à reflux 40 g d'acide *p*-méthoxyphényl-4-butyrique dans du  $\text{CH}_3\text{COOH-HBr}$  aq. (48%) 1:2,5. Après 8 h de réaction, la scission de l'éther est encore incomplète; la réaction est achevée par un chauffage à reflux de 3 jours. – Par réaction avec l'anhydride acétique et la pyridine, on obtient le *dérivé acétylé* XXIIIc; Eb. 160°/0,03 Torr; F. 64–65,5° après 4 recristallisations dans de l'éther-hexane.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$  Calc. C 64,85 H 6,35% Tr. C 64,94 H 6,65%

*p*-Acétoxyphényl-4-butanal (XIb): On prépare le chlorure de l'acétoxy-acide XXIIIc en laissant réagir 9,19 g de XXIIIc dans 20 ml de benzène avec 3,5 ml de  $\text{SOCl}_2$  à 60–80° pendant 3 h. Ensuite on élimine sous vide l'excès de  $\text{SOCl}_2$  et on réduit directement selon ROSENMUND-SAYTZEFF<sup>26)</sup> en présence de 50 ml de xylène, 4 g de catalyseur Pd-BaSO<sub>4</sub> et 0,05 ml de poison (quinoléine-soufre); température 108–140°; durée 3½ h; dégagement d'HCl: 84% de la théorie. Le produit de réaction est traité de façon habituelle (lavages avec NaHCO<sub>3</sub>) et le produit brut (9,24 g, test aux halogènes positif) est distillé: Eb. 117–120°/0,02 Torr, 5,24 g (résidu de 4 g). Les 5,24 g fournissent 4,42 g de semicarbazone de XIb, F. 153,5–155° (corr.) après 4 recristallisations dans l'alcool et l'eau.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$  Calc. C 59,30 H 6,51 N 15,96% Tr. C 59,40 H 6,71 N 16,14%

*Hydrolyse alcaline de la semicarbazone de XIb*: 2,38 g de semicarbazone dans 25 ml d'alcool sont chauffés à reflux pendant 5 min en présence de 2,4 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 30 ml d'H<sub>2</sub>O. Par refroidissement de la solution homogène, la semicarbazone de XIa cristallise; rendement 1,68 g (84%); F. 152–153,5°. En recristallisant dans l'alcool, on obtient nettement deux formes de cristaux, et les points de fusion varient entre 153 et 169°. L'analyse d'un échantillon fondant à 154,5–156° correspond au *p*-hydroxyphényl-4-butanal:

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3$  Calc. C 59,71 H 6,83 N 18,99% Tr. C 59,88 H 6,94 N 18,71%

*Hydrolyse acide de la semicarbazone de XIa*: 1,22 g de dérivé, 0,85 ml de formol et 2 ml d'HCOOH sont chauffés 2 min sous azote sur le bain-marie, puis versés sur 20 ml d'eau. On extrait le tout à l'éther acétique, lave l'extrait avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> et avec de l'eau, et ajoute quelques cristaux d'hydroquinone comme antioxydant avant de le concentrer. On distille le concentrat sous azote: Eb. 130–132°/0,09 Torr; 0,248 g (27%);  $t_R = 1,08$ . Par traitement habituel avec du semicarbazide, on obtient de nouveau la semicarbazone de XIa. Aucun échantillon n'est analysé, vu les résultats décevants obtenus avec l'homologue inférieur XIIa. Des essais faits avec d'autres méthodes d'hydrolyse des semicarbazones<sup>12)</sup><sup>13)</sup> donnent des résultats moins bons.

**4. Synthèses dans le groupe D.** – a) *p*-Hydroxyphényl-3-propanal (XIIa). – L'acide *p*-hydroxycinnamique, préparé selon ZINCKE<sup>27)</sup> (F. 199°, déc.), est réduit en solution alcoolique (catalyseur Ni) en *acide p*-hydroxyphényl-3-propionique (XXIVa). Le produit brut (F. 125–127°) est directement acétylé selon LESSER & GAD<sup>28)</sup>. L'*acide p*-acétoxy-hydrocinnamique (XXIVb) obtenu est recristallisé dans le mélange benzène-éther de pétrole; F. 93,5–95,5°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$  Calc. C 63,36 H 5,81% Tr. C 63,59 H 5,78%

<sup>26)</sup> HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie 7/1, p. 285 (1954).

<sup>27)</sup> TH. ZINCKE & FR. LEISSE, Liebigs Ann. Chem. 322, 220 (1902).

<sup>28)</sup> R. LESSER & G. GAD, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 233 (1926).

A partir de 3,9 g de XXIV b on prépare le chlorure d'acide, qui est réduit selon ROSENMUND-SAYTZEFF comme décrit sous 3d): dégagement de 89% de la théorie en HCl. Traitement ultérieur comme décrit sous 3d). La moitié du *p*-acétoxyphényl-3-propanal (XIIc) brut obtenu est transformée en semicarbazone; rendement: 1,4 g; après 3 recristallisations dans l'alcool, F. 153–154,5°. C'est bien la *semicarbazone de XIIc*.

$C_{12}H_{15}O_3N_3$  Calc. C 57,68 H 6,07 N 16,86% Tr. C 57,81 H 6,04 N 16,67%

L'autre moitié du produit brut de la réduction selon ROSENMUND est distillée; Eb. 106–108°/0,03 Torr, 1,175 g (résidu 0,2 g, cire); odeur douce, fine; après redistillation, le XIIc est analysé;  $t_R = 1,06$ .

$C_{11}H_{12}O_3$  Calc. C 68,74 H 6,30% Tr. C 68,64 H 6,49%

Pour préparer le *p*-hydroxyphényl-3-propanal (XIIa), 7,59 g de XIIc sont chauffés 40 min sur le bain-marie en solution méthanolique aqueuse de  $Na_2CO_3$ . Le produit brut isolé après traitement habituel est fractionné: fr. 1: 119°/0,04 Torr, 0,27 g; fr. 2: 119–122°/0,04 Torr, 3,43 g; fr. 3: 122–150°/0,04–0,2 Torr, 0,49 g. La fr. 2 est redistillée (500 mg de résidu!), et le cœur du distillat, analysé;  $t_R = 0,77$ .

$C_9H_{10}O_2$  Calc. C 71,97 H 6,71% Tr. C 70,31; 70,25 H 7,17; 7,34%

*Semicarbazone de XIIa*: 300 mg de XIIa distillé, mis en réaction avec du semicarbazide, ont livré 270 mg de semicarbazone; après 3 recristallisations dans l'acétate d'éthyle, F. 149,5–150,5°.

$C_{10}H_{13}O_2N_3$  Calc. C 57,95 H 6,32 N 20,23% Tr. C 57,82 H 6,28 N 20,40%

b) *p*-Méthoxyphényl-3-propanal (XIIb). – L'aldéhyde *p*-méthoxycinnamique est préparé par condensation de l'aldéhyde anisique avec l'éthanal selon VORLAENDER & GIESELER<sup>16</sup>). En laissant monter la température du mélange à 42° (au lieu de la maintenir à 5–10° selon VORLAENDER), on obtient un rendement sensiblement plus élevé en aldéhyde *p*-méthoxycinnamique; Eb. 107–113°/0,05 Torr; F. 59–59,5° (recristallisé dans alcool-eau); semicarbazone F. 198–198,5°.

25,03 g d'aldéhyde *p*-méthoxycinnamique dans 100 ml d'alcool sont réduits catalytiquement en présence de 6 g de Ni. Après consommation d'un équivalent d'hydrogène, la réduction continue à vitesse réduite. Elle est interrompue après une absorption de 111% de la théorie. Après traitement habituel, le produit est distillé. Fr. 1: Eb. 89–93°/0,05 Torr, 18,01 g; fr. 2: Eb. 93–104,5°/0,05 Torr, 2,38 g; résidu 2,24 g. La fr. 1 représente le *p*-méthoxyphényl-3-propanal (XIIb) cherché;  $t_R = 0,69$ .

*Semicarbazone de XIIb*: F. 137,5–139,5°, après recristallisation dans méthanol.

$C_{11}H_{15}O_2N_3$  Calc. C 59,71 H 6,83 N 18,99% Tr. C 59,74 H 6,73 N 19,16%

*Essais de préparation de XIIa à partir de XIIb*: plusieurs essais d'hydrolyse suivant des méthodes habituelles ne donnent pas le résultat voulu. Les produits phénoliques obtenus avec des rendements de 5–20% sont des mélanges, en grande partie résinifiés.

c) *p*-Hydroxyphényl-1-pentanone-3 (XIIIa). 11,0 g de *p*-hydroxystyryl-éthyl-cétone, F. 114–115°, sont réduits catalytiquement dans 100 ml de  $C_2H_5OH$  avec 10 g de catalyseur au Ni. Après consommation de 92% du volume théorique d'hydrogène, la réduction se ralentit très fortement. Par traitement habituel et distillation, on obtient une fraction de cœur, éb. 140–142°/0,06 Torr, de 6,65 g, qui cristallise entièrement. Après recristallisation dans le mélange benzène-éther de pétrole F. 85–86°;  $t_R = 1,34$ .

$C_{11}H_{14}O_2$  Calc. C 74,13 H 7,92% Tr. C 73,94 H 8,08%

2,4-Dinitrophénylhydrazone de XIIIa, forme orange, stable: F. 203–204°; recristallisée dans  $CH_3COOH$ . Suivant les conditions expérimentales, on obtient parfois une forme jaune, instable, F. à partir de 147°, qui se transforme lentement en la forme orange. Analyse de la forme stable:

$C_{17}H_{18}O_5N_4$  Calc. C 56,98 H 5,06 N 15,64% Tr. C 56,63 H 4,93 N 15,53%

d) *p*-Méthoxyphényl-1-pentanone-3 (XIIIb). 5,7 g de XIIIa sont chauffés à reflux pendant 24 h en présence de 1,4 g de NaOH, 5,0 g de sulfate de méthyle et 57 ml d'eau. Obtenu 3,04 g d'une fraction neutre distillant à 148,5–149°/9,5 Torr;  $d_4^{18} = 1,032$ ;  $n_D^{20} = 1,5139$ ;  $t_R = 1,20$ .

$C_{12}H_{16}O_2$  Calc. C 74,98 H 8,39% Tr. C 74,91 H 8,55%

**5. Synthèses dans le groupe E.** – a) *p*-Hydroxyphényl-1-méthyl-2-butanone-3 (XIVa). La *p*-hydroxyphényl-1-méthyl-2-butène-1-one-3 est préparée en abandonnant à température am-

biente un mélange de 61 g de p-hydroxybenzaldéhyde, 122 g de méthyléthylcétone et 20 ml d'HCl conc. Après 2½ jours une masse cristalline s'est déposée. On dilue avec plusieurs volumes d'eau et on filtre; rendement 98 g (100%) de cristaux imprégnés de peu d'huile. Une recrystallisation dans de l'alcool fournit des cristaux jaune pâle, F. 108,5–110,5°. 47,1 g de cette styrylcétone sont hydrogénés dans 150 ml de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH avec 12 g de catalyseur au Ni. La réaction est arrêtée à 106% de la théorie. Par traitement habituel on obtient 43 g d'une huile visqueuse faiblement jaunâtre, Eb. 118–119°/0,005 Torr;  $d_4^{19,5} = 1,073$ ;  $n_D^{20} = 1,5331$ ;  $t_R = 1,14$ .

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 74,13 H 7,92% Tr. C 74,23 H 8,04%

b) *Méthyléther XIVb*. 17,8 g de XIVa sont étherifiés avec du sulfate de méthyle en milieu alcalin méthanolique aqueux. Obtenu: 12,6 g de phénoléther, Eb. 92–93°/0,05 Torr;  $d_4^{18,5} = 1,020$ ;  $n_D^{15,5} = 1,5150$ ;  $t_R = 1,02$ .

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 74,98 H 8,39% Tr. C 74,87 H 8,44%

c) *p-Hydroxyphényl-1-méthyl-4-pentanone-3 (XV)*. – *p-Hydroxystyryl-isopropyl-cétone*: 61 g de p-hydroxybenzaldéhyde, 61 g de méthyl-isopropyl-cétone, 80 g de NaOH dans 100 ml d'H<sub>2</sub>O et 550 ml d'alcool éthylique sont chauffés 5 h à reflux et abandonnés ensuite 5 jours à 20°. Après traitement habituel on obtient 76,5 g de phénol brut. On purifie par distillation (Eb. 159–167°/0,03 Torr) et recrystallise dans l'acétate d'éthyle-éther de pétrole; F. 81,5–82,5°.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 75,76 H 7,42% Tr. C 75,50 H 7,63%

11,54 g de cette cétone sont hydrogénés comme décrit sous 5a). On obtient XV sous forme d'un produit visqueux, incolore, Eb. 131–134°/0,05 Torr;  $d_4^{19,5} = 1,051$ ;  $n_D^{20} = 1,5250$ , cristallisant lentement d'une solution d'éther-éther de pétrole; F. 73–74°;  $t_R = 1,40$ .

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 74,98 H 8,39% Tr. C 74,84 H 8,39%

d) *p-Hydroxyphényl-1-méthyl-5-hexanone-3 (XVI)*. Synthèse analogue à 5c) par condensation de la méthylisobutylcétone avec le p-hydroxybenzaldéhyde. La styrylcétone brute est directement hydrogénée. A partir de 63,5 g de p-hydroxybenzaldéhyde on obtient 67,9 g de XVI, Eb. 152–155°/0,06 Torr, huile visqueuse jaune pâle, cristallisant lentement à –30°. Recrystallisation dans un mélange d'éther-éther de pétrole et alcool-eau; F. 41,5–42,5°, cristaux blancs;  $t_R = 2,12$ .

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 75,68 H 8,80% Tr. C 75,39 H 9,01%

**6. Synthèses dans le groupe F.** – a) *(p-Hydroxy-m-méthoxy-phényl)-1-butanone-3 (XVII)*. Cette substance est préparée selon NOMURA et coll.<sup>29)</sup> et cristallisée dans alcool + eau; F. 41–42°;  $t_R = 1,40$ .

b) *(p-Hydroxy-m-éthoxy-phényl)-1-butanone-3 (XVIII)*. – Préparée de la même manière que XVII, à partir de l'éthylvanilline, la *(p-hydroxy-m-éthoxy-styryl)-méthyl-cétone* cristallise dans l'acétate d'éthyle + éther de pétrole en aiguilles jaune pâle, F. 99–100°, et sublime (70°/0,01 Torr) en aiguilles blanches, F. 99–100°. Les deux formes sont nettement odorantes (la (p-hydroxy-m-méthoxy-styryl)-méthyl-cétone est tout à fait inodore).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> Calc. C 69,88 H 6,84% Tr. C 69,65 H 6,89%

L'hydrogénation habituelle de la styrylcétone aboutit à XVIII; Eb. 133–135°/0,25 Torr; F. 42–43° (alcool + eau);  $t_R = 1,66$ ; semicarbazone F. 127,5–128,5°.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> Calc. C 69,20 H 7,74% Tr. C 69,05 H 7,78%

c) *3,4-Méthylènedioxybenzyl-acétone (XIX)*. Ce corps est préparé selon NOMURA & NOZAWA<sup>3)</sup> et cristallisé dans un mélange alcool-eau; F. 50–51°;  $t_R = 1,25$ .

d) *p-Isopropylphényl-1-butanone-3 (XX)*. – *p-Isopropylstyryl-méthyl-cétone*: A 29,6 g (0,2 mole) de p-isopropylbenzaldéhyde et 30 ml d'acétone sont ajoutés à 2° 1 g de NaOH dans 10 ml d'eau (+100 mg d'hydroquinone comme antioxydant). On abandonne 22 h à la température de 0 à –2°. Ensuite on acidule avec 2 ml de CH<sub>3</sub>COOH, ajoute 150 ml d'eau, extrait à l'éther et fait les lavages habituels. Distillation: fr. 1: 61–64°/0,1 Torr, 0,33 g; fr. 2: 102–114°/0,1–0,15 Torr, 16,29 g; résidu 15 g. Un cœur de la fr. 2 est analysé: Eb. 105°/0,07 Torr;  $n_D^{22} = 1,5720$ ;  $d_4^{22,5} = 0,9811$ .

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O Calc. C 82,88 H 8,56% Tr. C 82,81 H 8,68%

<sup>29)</sup> H. NOMURA & S. TSURUMI, Chem. Zbl. 1927, II, 809.

12,95 g de styrylcétone dans 50 ml d'alcool sont hydrogénés en présence de 20 g de catalyseur au Ni. Après une consommation d'hydrogène de 103% de la théorie, la réduction est interrompue. Traitement habituel et distillation: Eb. 134–137°/8 Torr, 11,54 g;  $n_D^{20} = 1,5049$ ;  $d_4^{20,2} = 0,9530$ .

$C_{13}H_{18}O$  Calc. C 82,02 H 9,53% Tr. C 82,06 H 9,54%

e) *p-t-Butylphényl-1-butanone-3* (XXI). La *p-t*-butylstyryl-méthyl-cétone est obtenue à partir du *p-t*-butylbenzaldéhyde (préparé selon TCHITCHIBABINE et coll.<sup>30</sup>), par condensation avec l'acétone. 5,07 g de cétone non saturée dans 40 ml d'alcool sont hydrogénés en présence du catalyseur au Ni. Arrêt de la réduction à 110% de la théorie. Après traitement habituel le produit est fractionné: fr. 1: 76–78°/0,01 Torr, 0,11 g; fr. 2: 77–80°/0,01 Torr, 4,87 g, liquide visqueux;  $d_4^{19,2} = 0,9464$ ;  $n_D^{20} = 1,5047$ ;  $t_R = 1,16$ .

$C_{14}H_{20}O$  Calc. C 82,30 H 9,87% Tr. C 82,19 H 9,75%

*Semicarbazone de XXI*: F. 170–171,5° (recristallisée dans alcool + eau).

$C_{16}H_{23}ON_3$  Calc. C 68,93 H 8,87% Tr. C 69,08 H 8,79%

L'auteur remercie MM. R. FIRMENICH et M. STOLL de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

#### SUMMARY

Structural analogues and homologues of the raspberry ketone, 4-(*p*-hydroxyphenyl)-2-butanone, have been prepared. A systematic study of their organoleptic properties reveals that the structure of 4-(*p*-hydroxyphenyl)-2-butanone is highly specific with respect to the raspberry flavour; even small structural changes diminish to varying degrees the raspberry flavour.

There is some evidence that amongst monosubstituted phenols the *p*-isomers display the strongest smell and taste. Exceptions to this hypothetical rule are discussed.

Laboratoires de Recherches (Direction: Dr M. STOLL)  
FIRMENICH & CIE, Genève

<sup>30</sup>) TCHITCHIBABINE, S. ELGASINE & V. LENGOLD, Bull. Soc. chim. France [IV] 43, 238 (1928).

## 263. 18-Oxygenierte Derivate des Hydrocortisons<sup>1)</sup>

Über Steroide, 182. Mitteilung<sup>2)</sup>

von P. Wieland, K. Heusler und A. Wettstein

(6. X. 61)

In den letzten Jahren ist es mehrfach gelungen, die Wirkung der natürlich vorkommenden Glucocorticoide durch Einführung geeigneter Substituenten oder durch Dehydrierung zu verstärken, beziehungsweise zu modifizieren. Auch das natürlich vorkommende Aldosteron stellt in gewissem Sinne eine 18-oxygenierte Modifikation des Corticosterons dar.

Mit Ausnahme des von uns beschriebenen *d,l*-17 $\alpha$ -Hydroxy-aldosterons<sup>3)</sup> (18-Oxohydrocortison) ist jedoch noch kein 18-oxygeniertes Derivat des Hydrocortisons

<sup>1)</sup> XXII. Mitteilung über Synthesen in der Aldosteron-Reihe. XXI. Mitteilung siehe J. SCHMIDLIN & A. WETTSTEIN, Helv. 44, 1596 (1961).

<sup>2)</sup> 181. Mitteilung siehe <sup>1)</sup>.

<sup>3)</sup> P. WIELAND, K. HEUSLER & A. WETTSTEIN, Helv. 43, 617 (1960).