273. Über 9,11-ungesättigte 16α-Methylallopregnene

Über Steroide 160. Mitt.[1])

von **L. Ehmann, K. Heusler, Ch. Meystre, P. Wieland, G. Anner** und **A. Wettstein**

(9. X. 59)

In der vorangehenden Mitteilung[1]) haben wir über die Herstellung von 16α-Methyl-17α-hydroxy-allopregnan-20-onen aus Δ^{16}-20-Ketonen (z. B. I und III) berichtet, die aus verschiedenen Sapogeninen, insbesondere aus Hecogenin leicht zugänglich sind. Die erhaltenen neuen Verbindungen sollten als Zwischenprodukte zur Herstellung von 16α-Methylcorticoiden dienen. Da auch in dieser Verbindungsklasse die 9-fluorierten Produkte, z. B. das Dexamethason (9α-Fluor-16α-methyl-prednisolon[2])), grosse praktische Bedeutung besitzen, untersuchten wir die Methoden zur Gewinnung 9,11-ungesättigter Verbindungen aus den früher beschriebenen 11-oxygenierten 16α-Methyl-Derivaten[1]), um so auf geeigneter Stufe die 9,11-Halogenhydrin-Gruppe einführen zu können.

Der einfachste Weg für die Umwandlung einer 11-Keto-Gruppe in eine 9,11-Doppelbindung besteht in der Reduktion der Oxogruppe mit einem komplexen Leichtmetallhydrid, z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, und anschliessender Abspaltung der gebildeten 11β-Hydroxyl-Gruppe. Während der Reduktion müssen allerdings die anderen Oxogruppen in 3- und/oder 20-Stellung durch Ketalisierung[3]) oder Semicarbazonbildung[4]) vorübergehend geschützt werden. Die Einführung und Spaltung der Schutzgruppen macht also zwei weitere Reaktionsstufen notwendig. Der Einfluss der 16α-Methyl-Gruppe auf die Reaktionsfähigkeit der Seitenkette, insbesondere der 20-Oxo-Gruppe, erschwert die direkte Übertragung der bei 16-unsubstituierten Verbindungen erprobten Verfahren.

Es ist uns nun gelungen, die Umwandlung der 11-Oxo-Gruppe unserer 16α-Methylallopregnan-Verbindungen in eine 9,11-Doppelbindung auf zwei Wegen ohne zusätzliche Reaktionsstufen zum Schutz der 20-Oxo-Gruppe durchzuführen.

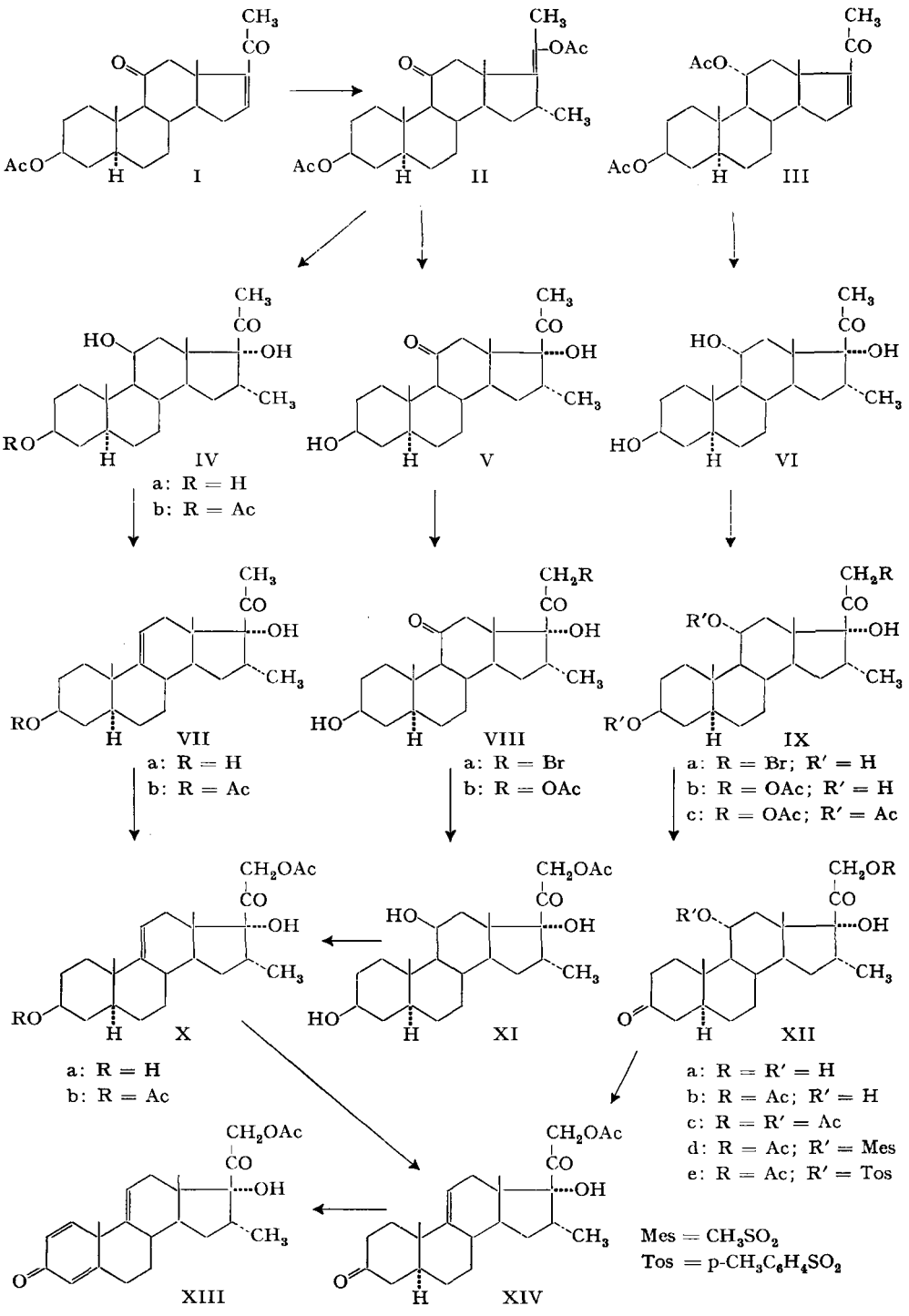
In dem aus dem Δ^{16}-20-Keton (I) durch direkte Acetylierung des primären 1,4-Anlagerungsproduktes von Methylmagnesiumjodid leicht und in fast quantitativer

[1]) 159. Mitt.: K. Heusler, J. Kebrle, Ch. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner & A. Wettstein, Helv. **42**, 2043 (1959).

[2]) G. E. Arth, J. Fried, D. B. R. Johnston, D. R. Hoff, L. H. Sarett, R. H. Silber, H. C. Stoerk & C. A. Winter, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3161 (1958); E. P. Oliveto, R. Rausser, L. Weber, A. L. Nussbaum, W. Gebert, C. T. Coniglio, E. B. Hershberg, S. Tolksdorf, M. Eisler, P. I. Perlman & M. M. Pechet, *ibid.* **80**, 4431 (1958).

[3]) R. Antonucci, S. Bernstein, M. Heller, R. Lenhard, R. Littell & J. H. Williams, J. org. Chemistry **18**, 70 (1953); R. Antonucci, S. Bernstein & R. H. Lenhard, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2956 (1954).

[4]) N. L. Wendler, Huang-Minlon & M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3818 (1951); R. Joly, G. Nominé & J. Jolly, Bull. Soc. chim. France **1956**, 837; R. E. Jones & S. A. Robinson, J. org. Chemistry **21**, 586 (1956); E. P. Oliveto, R. Rausser, L. Weber, E. Shapiro, D. Gould & E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1736 (1956).


I
II
III
IV
a: R = H
b: R = Ac
V
VI
VII
a: R = H
b: R = Ac
VIII
a: R = Br
b: R = OAc
IX
a: R = Br; R′ = H
b: R = OAc; R′ = H
c: R = OAc; R′ = Ac
X
a: R = H
b: R = Ac
XI
XII
a: R = R′ = H
b: R = Ac; R′ = H
c: R = R′ = Ac
d: R = Ac; R′ = Mes
e: R = Ac; R′ = Tos
XIII
XIV
Mes = CH3SO2
Tos = p-CH3C6H4SO2

Ausbeute zugänglichen Enolacetat II[1]) liegt die 20-Keto-Gruppe bereits in geschützter Form vor. Da allgemein Estergruppen mit Natriumborhydrid nicht reduziert werden, ist der Schutz der 20-Keto-Gruppe als Enolacetat unter der Voraussetzung genügend, dass während der Reduktion keine Verseifung eintritt[5]). In der Tat gelang die Reduktion von II mit Natriumborhydrid zum 11β-Hydroxy-enolacetat, das nicht isoliert, sondern direkt mit Persäure oxydiert und zum 3β,11β,17α-Trihydroxyketon IVa hydrolysiert wurde. Im Gegensatz zu der früher[1]) beschriebenen, isomeren 11α-Hydroxy-Verbindung VI lieferte IVa bei der Acetylierung erwartungsgemäss ein Monoacetat, IVb.

Bekanntlich kann die 11-Keto-Gruppe auch durch katalytische Hydrierung zu einer 11β-Hydroxyl-Gruppe reduziert werden[6]). Da die 20-Keto-Gruppe durch die 16α-Methyl-Gruppe bis zu einem gewissen Grade abgeschirmt wird[1]), schien es interessant, die katalytische Hydrierung eines 11,20-Diketons zu versuchen. Beim 21-Acetoxydiketon VIIIb, welches aus dem Diketon V über das 21-Bromketon VIIIa leicht hergestellt werden konnte, gelang es denn auch, selektiv die 11-Keto-Gruppe mit Platin in Eisessig zu reduzieren, ohne dass hier ein Schutz der 20-Keto-Gruppe nötig gewesen wäre. Es entstand so Verbindung XI.

Die Abspaltung der 11β-Hydroxyl-Gruppe in XI war aus verschiedenen Gründen nicht ganz einfach: Einmal sollte die 21-Acetoxy-Gruppe erhalten und auch die freie 3β-Hydroxyl-Gruppe unverändert bleiben, damit sie später leicht zum 3-Keton oxydiert werden konnte. Schliesslich musste darauf Rücksicht genommen werden, dass die 17α-Hydroxyl-Gruppe bei unseren 16α-Methyl-Verbindungen leichter abgespalten wird als bei den 16-unsubstituierten Verbindungen, da das *trans*-ständige Wasserstoffatom in 16-Stellung nunmehr tertiär gebunden ist. Von den bekannten Abspaltungsmethoden[7]) liess sich keine befriedigend auf unsere Verbindung XI anwenden; hingegen gelang es mit Perchlorsäure in Tetrahydro-furan, die 11β-Hydroxyl-Gruppe selektiv zu eliminieren. Das erhaltene Monoen Xa konnte leicht zum Diacetat Xb acetyliert oder mit Bromsuccinimid zum 3-Keton XIV dehydriert werden.

In analoger Weise liess sich die 11β-Hydroxyl-Gruppe auch im 21-Desoxyketon IVb unter Bildung des Monoens VIIb abspalten, welches zur freien 3β-Hydroxy-Verbindung VIIa verseift wurde. Bei der Bromierung von VIIb wurden 2 Mol. Brom aufgenommen[8]), doch erhielten wir überraschenderweise aus dem rohen Bromierungsprodukt mit Lithiumacetat in Dimethylformamid unter gleichzeitiger De-

[5]) Die Reduktion von Ketonen mit Natriumborhydrid ohne gleichzeitige Verseifung von Estergruppen ist bereits mehrfach beschrieben worden (vgl. z. B. H. J. RINGOLD, B. LÖKEN, G. ROSENKRANZ & F. SONDHEIMER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 816 (1956)). Kürzlich konnten wir zeigen, dass unter geeigneten Bedingungen diese Reaktion auch in Gegenwart einer Enolacetatgruppe durchgeführt werden kann (K. HEUSLER, P. WIELAND & A. WETTSTEIN, Helv. **42**, 1586 (1959)).

[6]) A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 713 (1944); J. VON EUW, A. LARDON & T. REICHSTEIN, Helv. **27**, 821 (1944).

[7]) Wegen der freien Hydroxylgruppe in 3-Stellung kann weder mit Phosphoroxychlorid noch mit Thionylchlorid gearbeitet werden; auch die elegante Methode der Firma UPJOHN (vgl. engl. Patent Nr. 790452) versagte in unserem Fall.

[8]) Die Bromierung eines 9,11-ungesättigten Pregnens in 21-Stellung wurde kürzlich auch von J. ELKS, G. H. PHILLIPS & W. F. WALL, J. chem. Soc. London **1958**, 4001 beschrieben.

bromierung in guter Ausbeute das 3,21-Diacetat Xb, welches mit dem aus XI durch Wasserabspaltung und Acetylierung erhaltenen Diacetat identisch war.

Wesentlich einfacher gestaltete sich die Einführung der 9,11-Doppelbindung bei den Derivaten des aus III leicht zugänglichen 11α,17α-Dihydroxy-ketons VI[1]). Die Bromierung von VI lieferte das Bromketon IXa, welches mit Natriumacetat in Dimethylformamid[9]) in das Acetoxyketon IXb übergeführt wurde. Dieses bildete bei der Acetylierung leicht das Triacetat IXc. Die selektive Dehydrierung der 3β-Hydroxyl-Gruppe in IXb mit N-Bromacetamid bereitete keine Schwierigkeiten[10]). Durch Verseifung der Mutterlaugen der so erhaltenen Verbindung XIIb konnten noch weitere Mengen Oxydationsprodukt in Form des freien Triols XIIa gewonnen und durch selektive Veresterung wieder in das 21-Monoacetat XIIb umgewandelt werden. Daneben entstanden kleine Mengen des auch durch Acetylierung von XIIb erhältlichen 11α,21-Diacetats XIIc.

Zur Einführung der 9,11-Doppelbindung wurde nun das 21-Monoacetat XIIb in das 11α-Mesylat XIId oder das 11α-Tosylat XIIe übergeführt. Diese Sulfonsäureester lieferten bei der Behandlung mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid[11]) – eine Methode, die sich bisher zur Abspaltung von Bromwasserstoffsäure aus α-Bromketonen ausserordentlich gut bewährt hat[12]) – das 9,11-ungesättigte Keton XIV in fast quantitativer Ausbeute. Das Produkt ist mit dem aus der 11-Keto-Verbindung I über das 11β-Hydroxy-derivat XI erhaltenen Keton XIV identisch.

Das $\Delta^{9,11}$-Keton XIV konnte unter Anwendung unserer früher beschriebenen Methode[13]) leicht mit Selendioxyd zum 1,4-Dien XIII dehydriert werden, dessen Umwandlung in Dexamethason bereits bekannt[2]) ist.

Experimenteller Teil[14])

3β-Acetoxy-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (IVb). Zu einer Lösung von 800 mg kristallisiertem $\Delta^{17,20}$-3β,20-Diacetoxy-16α-methyl-allopregnen-11-on (II)[1]) in 40 ml abs. Tetrahydro-furan gaben wir unter Rühren und Wasserkühlung eine Lösung von 35 mg Natriumborhydrid in 0,5 ml Wasser, spülten mit 10 ml Tetrahydro-furan nach und liessen 8 Tage bei Zimmertemperatur rühren. Am 4. und 6. Tag wurde mit je 100 mg Natriumborhydrid versetzt. Dann gossen wir auf 300 ml halbgesättigte Kochsalzlösung, extrahierten dreimal mit 200 ml Äther und wuschen die ätherischen Lösungen zweimal mit 100 ml 6-proz. Kochsalzlösung. Die Lösung des Rückstandes der getrockneten und eingedampften organischen Lösungen in 4 ml abs. Äther wurde mit 3 ml 1,4-m. Phtalmonopersäure-Lösung in Äther versetzt. 3 Tage später versetzten

[9]) R. JOLY, J. WARNANT & G. NOMINÉ, Bull. Soc. chim. France **1957**, 330.

[10]) Vgl. dazu z. B. O. MANCERA, J. ROMO, F. SONDHEIMER, G. ROSENKRANZ & C. DJERASSI, J. org. Chemistry **17**, 1066 (1952); E. P. OLIVETO, H. L. HERZOG, M. A. JEVNIK, H. E. JORGENSON & E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3651 (1953).

[11]) Die Reaktion, welche ohne Lithiumchloridzusatz an einfachen Sulfonsäureestern vor kurzem von H. R. NACE (Chemistry & Ind. **1958**, 1629) beschrieben wurde, verläuft hier ausserordentlich rasch und einheitlich.

[12]) R. P. HOLYSZ, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4432 (1953).

[13]) CH. MEYSTRE, H. FREY, W. VOSER & A. WETTSTEIN, Helv. **39**, 734 (1956); vgl. auch S. A. SZPILFOGEL, T. A. P. POSTHUMUS, M. S. DEWINTER & D. A. VAN DORP, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **75**, 475 (1956).

[14]) Die Smp. sind entweder im Ölbad oder unter dem Mikroskop bestimmt. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 21, aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt, diente Methylenchlorid als Lösungsmittel. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen. Die optischen Drehungen wurden, wenn nichts anderes vermerkt, in Chloroformlösung unter Verwendung eines 1-dm-Rohres bestimmt.

wir mit 50 ml Äther und extrahierten mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit 20 ml n. Natronlauge und dreimal mit 20 ml Wasser. Die wässerigen Lösungen wurden noch zweimal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt, worauf wir die ätherischen Lösungen vereinten, trockneten und eindampften. Zur siedenden Lösung des Rückstandes in 32 ml Methanol gaben wir eine durch Einblasen von Stickstoff von Sauerstoff befreite Lösung von 400 mg Kaliumcarbonat in 8 ml Wasser. Nach $2^1/_2$stündigem Kochen im Stickstoffstrom unter Rückfluss wurde abgekühlt, auf 125 ml 6-proz. Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Den farblosen, kristallinen Rückstand der zweimal mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften Chloroformlösungen liessen wir über Nacht mit 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid stehen. Dann wurde im Wasserstrahlvakuum eingedampft, in Xylol gelöst, erneut im Wasserstrahlvakuum eingedampft, diese Operation noch einmal wiederholt und an 24 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Aus den mit Benzol und Benzol-Essigester-(4:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielten wir 360 mg 3β-Acetoxy-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (IVb) vom Smp. 202,5–204°. Mehrmaliges Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther-Gemisch erhöhte den Smp. auf 206,5–209,5°. $[\alpha]_D^{27} = -9°$ (c = 1,442). Charakteristische Banden des IR.-Spektrums: 2,75 μ + 2,85 μ (Hydroxyl); 5,77 μ (Acetat); 5,84 μ + 5,90 μ (20-Keton) und 8,10 μ (Acetat).

$C_{24}H_{38}O_5$ (406,54) Ber. C 70,90 H 9,42% Gef. C 70,85 H 9,29%

3β,11β,17α-Trihydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (IVa). – a) Aus IVb: Zu einer siedenden Lösung von 275 mg des Triolmonoacetates IVb in 12 ml Methanol gaben wir eine durch Einblasen von Stickstoff von Sauerstoff befreite Lösung von 150 mg Kaliumcarbonat in 3 ml Wasser. Nach 1stündigem Kochen im Stickstoffstrom unter Rückfluss wurde auf 50 ml 6-proz. Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der Rückstand der zweimal mit 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschenen, getrockneten und im Vakuum eingedampften Chloroform-Lösungen wurde mehrmals aus einem Chloroform-Alkohol-Äther-Gemisch umgelöst. Das so erhaltene 3β,11β,17α-Trihydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (IVa) schmolz bei 241,5–252°. $[\alpha]_D^{26} = +41°$ (c = 0,8781 in Feinsprit). IR.-Spektrum in Nujol: Charakteristische Banden bei 2,74 μ (schwach) und 2,97 μ (Inflexion bei 2,92 μ) (Hydroxyle) und 5,90 μ (Keton).

$C_{22}H_{36}O_4$ (364,51) Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,63 H 9,82%

b) Aus II: Zu einer Lösung von 4 g kristallisiertem $\Delta^{17,20}$-3β,20-Diacetoxy-16α-methyl-allopregnen-11-on (II) in 150 ml abs. Tetrahydro-furan gaben wir unter Rühren eine Lösung von 500 mg Natriumborhydrid in 2 ml Wasser, spülten mit 50 ml Tetrahydro-furan nach und liessen 9 Tage bei Zimmertemperatur rühren. Am 3. Tag wurde mit weiteren 500 mg und am 5. und 8. Tag mit je 200 mg Natriumborhydrid versetzt. Dann gossen wir auf 1 l 6-proz. Kochsalzlösung, extrahierten dreimal mit Äther und wuschen die ätherischen Lösungen zweimal mit 6-proz. Kochsalzlösung. Der Rückstand der getrockneten und eingedampften ätherischen Lösungen wurde in 25 ml Äther gelöst und mit 22 ml m. Phtalmonopersäure-Lösung in Äther versetzt. 3 Tage später versetzten wir mit 200 ml Äther, extrahierten mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit 80 ml n. Natronlauge und dreimal mit 80 ml Wasser. Die wässerigen Lösungen wurden noch zweimal mit 200 ml Äther ausgeschüttelt, worauf wir die ätherischen Lösungen vereinten, trockneten und eindampften. Zur siedenden Lösung des Rückstandes in 160 ml Methanol gaben wir eine durch Einblasen von Stickstoff von Sauerstoff befreite Lösung von 2 g Kaliumcarbonat in 40 ml Wasser. Nach $2^1/_2$stündigem Kochen im Stickstoffstrom unter Rückfluss wurde abgekühlt, auf 650 ml 6-proz. Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit 250 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Lösungen wurden noch zweimal mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Umlösen des kristallinen Rückstandes aus einem Methylenchlorid-Methanol-Äther-Gemisch unter Verwendung von 100 mg Carboraffin erhielten wir 2,26 g des 3β,11β,17α-Trihydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-ons (IVa) vom Smp. 241,5–244,5°. Mit dem unter a) beschriebenen Präparat wurde keine Erniedrigung des Smp. beobachtet.

$\Delta^{9,11}$-3β-Acetoxy-16α-methyl-17α-hydroxy-allopregnen-20-on (VIIb). 400 mg 3β-Acetoxy-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (IVb) lösten wir in 10 ml Tetrahydro-furan, setzten 0,1 ml Eisessig und 0,1 ml 70-proz. Perchlorsäure zu und kochten 1 Std. am Rückflusskühler. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingeengt. Den Rückstand schüttelten wir mit Äther aus, wuschen die Äther-Lösung mit verd. Sodalösung und Wasser, trockneten und dampften sie im

Vakuum ein. Die erhaltenen 380 mg wurden dann an 12 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit Benzol-Pentan-(1:1)-Gemisch eluierten Fraktionen liessen sich beim Umkristallisieren aus Äther-Pentan-Gemisch 280 mg der 9,11-Dehydro-Verbindung VIIb gewinnen. Die erhaltenen Prismen schmolzen bei 180–182°.

$C_{24}H_{36}O_4$ (388,52) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,25 H 9,38%

$\Delta^{9,11}$-3β,17α-Dihydroxy-16α-methyl-allopregnen-20-on (*VIIa*). 350 mg des Acetats VIIb wurden in 20 ml Methanol mit 400 mg Kaliumcarbonat und 1 ml Wasser 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die eingeengte Lösung schüttelten wir mit 150 ml Essigester aus, wuschen die Essigester-Lösung mit Wasser, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und gab 210 mg Blättchen vom Smp. 237–248°. IR.-Spektrum in Nujol: 2,93 μ + 3,01 μ (Hydroxyl); 5,92 μ (20-Keton). Für die Analyse wurde die Substanz 1 Std. bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{22}H_{34}O_3$ (346,49) Ber. C 76,26 H 9,89% Gef. C 76,15 H 9,91%

3β,17α-Dihydroxy-16α-methyl-21-brom-allopregnan-11,20-dion (*VIIIa*). 30 g 3β,17α-Dihydroxy-16α-methyl-allopregnan-11,20-dion (V) wurden in 450 ml einer 0,7-proz. Salzsäure-Chloroform-Lösung suspendiert und 5 Min. gerührt. Dann wurden innerhalb 1 Std. 165 ml einer Brom-Lösung, die 4,65 ml Brom enthielt, unter weiterem Rühren zugetropft. Am Ende versetzten wir die gebildete Kristall-Suspension mit 600 ml Äther, nutschten die Kristalle ab und wuschen sie mit Äther. So wurden 30,83 g des Bromids VIIIa vom Smp. 231–237° (Zers.) erhalten. Die Mutterlaugen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus Äther noch 5,24 g des Bromids VIIIa vom Smp. 205–210° (Zers.).

3β,17α-Dihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-allopregnan-11,20-dion (*VIIIb*). 14,8 g des Bromids VIIIa vom Smp. 231–237° (Zers.) und 10 g wasserfreies Natriumacetat wurden 2 Std. unter Stickstoff in 100 ml Dimethylformamid bei 60° gerührt. Das Gemisch versetzten wir dann mit Essigester, wuschen die Essigester-Lösung mit Wasser, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Aceton-Äther-Gemisch umkristallisiert und gab 8,52 g der 21-Acetoxy-Verbindung VIIIb vom Smp. 214–219°. $[\alpha]_D^{28,3} = +72{,}4°$ (c = 1,2434). IR.-Spektrum: 2,77 μ (Hydroxyl); 5,71 μ und 5,77 μ (21-Acetoxy-20-keton); 5,85 μ (11-Keton).

$C_{24}H_{36}O_6$ (420,52) Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,63 H 8,42%

3β,11β,17α-Trihydroxy-21-acetoxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (*XI*). 2 g Platinoxyd wurden in einem Gemisch von 400 ml Eisessig und 4 g Oxalsäure vorhydriert. Zu dieser Suspension gaben wir 10 g 3β,17α-Dihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-allopregnan-11,20-dion (VIIIb) und hydrierten bei 25°. Nach 58 Std. war die Hydrierung zu Ende. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Zugabe von etwas Chloroform wieder in Lösung gebracht. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum bei 25° vom Chloroform befreit und dann mit Wasser versetzt, wobei sich allmählich Kristalle ausschieden. Diese wurden abgenutscht und mit Methanol und Äther gewaschen. Die Mutterlaugen dampften wir auf weiteren Wasserzusatz im Vakuum ein, lösten den Rückstand in Essigester auf, wuschen die Essigesterlösungen mit verd. Sodalösung und Wasser, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand sowie die oben erhaltenen Kristalle wurden aus Aceton-Äther-Gemisch umkristallisiert, wobei 7,08 g der 11β-Hydroxy-Verbindung XI vom Smp. 226–235° erhalten wurden. IR.-Spektrum in Nujol: 2,87 μ mit Schulter bei 2,82 μ (Hydroxyl); 5,78 μ mit Schulter bei 5,74 μ (21-Acetoxy-20-keton). Für die Analyse wurde 1 Std. bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{24}H_{38}O_6$ (422,54) Ber. C 68,22 H 9,07% Gef. C 68,39 H 9,08%

$\Delta^{9,11}$-3β,17α-Dihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-allopregnen-20-on (*Xa*). 500 mg der 11β-Hydroxy-Verbindung XI wurden in 15 ml Tetrahydro-furan und 15 ml Äther gelöst. Die Lösung versetzten wir mit 0,6 ml 70-proz. Perchlorsäure und kochten sie 2 Std. unter Rückfluss. Die Lösung wurde dann mit Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand kristallisierten wir aus Methanol, dann aus Aceton und erhielten 300 mg Blättchen. Diese schmolzen bei 175° und kristallisierten dann wieder zu Prismen, die endgültig bei 200° geschmolzen waren. IR.-Spektrum: 2,75 μ (Hydroxyl); 5,70 μ und 5,76 μ (21-Acetoxy-20-keton); 8,14 μ (Acetyl). Für die Analyse wurde 1 Std. bei 130° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{24}H_{36}O_5$ (404,53) Ber. C 71,25 H 8,97% Gef. C 71,23 H 8,78%

$\Delta^{9,11}$-3β,21-Diacetoxy-16α-methyl-17α-hydroxy-allopregnen-20-on (Xb). – a) Aus Xa: 70 mg der 9,11-Dehydro-Verbindung Xa wurden 1 Std. mit 0,2 ml Pyridin und 0,4 ml Acetanhydrid auf 60–70° erwärmt. Dann wurde nach Wasserzusatz im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nahmen wir in Äther auf, schüttelten die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, Wasser, verd. Sodalösung und Wasser aus, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Äther-Pentan umkristallisiert und ergab Verbindung Xb in Form von Nadeln vom Smp. 163–165°. $[\alpha]_D^{29,4} = +210°$ (c = 1,0283). IR.-Spektrum: 2,77 μ (Hydroxyl); 5,71 μ und 5,78 μ (21-Acetoxy-20-keton + 3-Acetat); 8,14 μ (Acetyl).

$C_{26}H_{38}O_6$ (446,56) Ber. C 69,93 H 8,58% Gef. C 69,72 H 8,21%

b) Aus VIIb: 220 mg des Acetats VIIb wurden in 3 ml einer 0,7-proz. Salzsäure-Chloroform-Lösung 5 Min. gerührt. Dann wurde eine Lösung von 0,06 ml Brom in 4 ml Chloroform innerhalb von 15 Min. zugetropft und weitere 45 Min. gerührt. Die Lösung versetzten wir dann mit Äther, wuschen mit Wasser, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Das kristalline Bromid wurde ohne weitere Reinigung mit einer Lösung von 800 mg Lithiumacetat in 5 ml Dimethylformamid 3 Std. auf 60–70° erwärmt. Die Lösung verdünnten wir mit Äther, wuschen die Ätherlösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde 1 Std. bei 60° mit 0,4 ml Pyridin und 0,8 ml Acetanhydrid nachacetyliert. Die Lösung versetzten wir wiederum mit Äther, wuschen sie mit verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser, trockneten und dampften sie im Vakuum ein. Die erhaltenen 220 mg Rückstand wurden dann an 6 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den Benzol-Fraktionen konnte beim Umkristallisieren aus Äther-Pentan-Gemisch die 9,11-Dehydro-21-acetoxy-Verbindung Xb (60 mg) vom Smp. 163–165° erhalten werden; Misch-Smp. mit der unter a) beschriebenen Verbindung ohne Depression.

3β,11α,17α-Trihydroxy-16α-methyl-21-brom-allopregnan-20-on (IXa). 6,50 g 3β,11α,17α-Trihydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (VI)[1]) wurden in 65 ml einer 0,2-n. Chlorwasserstofflösung in Chloroform, welche ca. 2% Alkohol enthielt, suspendiert und unter Rühren innert 15 Min. mit 44 ml einer 0,422-m. Bromlösung in Chloroform versetzt. Dabei trat für kurze Zeit fast vollständige Lösung ein; bald darauf begann sich aber das schwerlösliche Bromketon IXa abzuscheiden. Nach 3 Std. wurde das Reaktionsgemisch in 500 ml Petroläther gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Das rohe 21-Bromid IXa kann aus wässerigem Methanol oder Aceton umkristallisiert werden. Eine so gewonnene Probe schmolz bei 217–219° (Zers.).

3β,11α,17α-Trihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-allopregnan-20-on (IXb). Das oben erhaltene rohe Bromid IXa wurde in 32,5 ml Dimethylformamid suspendiert und nach Zugabe von 5,0 g pulverisiertem, wasserfreiem Natriumacetat 2 Std. bei 80° unter Feuchtigkeitsausschluss in einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen versetzten wir mit 150 ml Methylenchlorid, wuschen die Lösung dreimal mit Wasser und extrahierten die wässerigen Extrakte nochmals mit Methylenchlorid. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und schliesslich bei 0,05 Torr bei 60° vom Dimethylformamid befreit (Rückstand 8,7 g). Das erhaltene 3β,11α,17α-Trihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-allopregnan-20-on (IXb) kristallisierte aus Äther in grossen, ätherhaltigen Kristallen, welche bei 74–80° opak wurden, bei 126–130° teilweise schmolzen, wieder erstarrten und schliesslich bei 167–168° definitiv schmolzen. Aus Acetonitril oder Aceton erhielten wir direkt eine hochschmelzende Form vom Smp. 217–218°. $[\alpha]_D^{27,5} = +15°$ (c = 0,7316). IR.-Spektrum: Banden bei 2,77 μ (mit Schulter bei 2,85 μ) (Hydroxyl); 5,71 μ und 5,77 μ (21-Acetoxy-20-keton).

$C_{24}H_{38}O_6$ (422,54) Ber. C 68,22 H 9,07% Gef. C 68,19 H 8,92%

Triacetat IXc. Die Verbindung IXb bildete bei der Acetylierung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid das 3β,11α,21-Triacetoxy-17α-hydroxy-16α-methyl-allopregnan-20-on (IXc), welches aus Essigester umkristallisiert bei 186–187° schmolz.

$C_{28}H_{42}O_8$ (506,62) Ber. C 66,38 H 8,36 O 25,27% Gef. C 66,25 H 8,25 O 25,07%

11α,17α-Dihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-allopregnan-3,20-dion (XIIb). – a) Aus IXb: Zur Dehydrierung wurde vorteilhaft das rohe 21-Acetoxy-triol IXb verwendet. 8,7 g dieses oben beschriebenen Präparates wurden in 90 ml Aceton gelöst und bei 0–5° nach Zugabe einer Lösung von 5,0 g N-Bromacetamid in 45 ml Wasser 3 Std. im Dunkeln stehengelassen. Dann wurde mit einer Lösung von 10 g Natriumsulfit in 150 ml Wasser versetzt und dreimal mit Methylenchlorid

extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Durch zweimalige Kristallisation aus Aceton-Äther erhielten wir 4,16 g reines 3-Keton XIIb vom Smp. 176–178°. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxyd wurden nach Elution öliger Anteile mit Benzol und Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch mit Benzol-Essigester-(2:1)- und -(1:1)-Gemischen noch weitere 500 mg 3-Keton XIIb eluiert.

Eine aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 184–186°. $[\alpha]_D^{27} = +34{,}1°$ (c = 1,289). IR.-Spektrum: Banden bei 2,76 μ (mit Schulter bei 2,85 μ) (Hydroxyl); 5,71 μ und 5,78 μ (21-Acetoxy-20-keton) und 5,84 μ (3-Keton).

$C_{24}H_{36}O_6$ (420,53) Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,27 H 8,39%

b) Aus XIIa: 645 mg des weiter unten beschriebenen Triols XIIa wurden in 5,0 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0,19 ml Essigsäureanhydrid 2 Tage bei +5° stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde dann in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Kristallisation aus Äther erhielten wir 444 mg reines 21-Monoacetat XIIb vom Smp. 179–182°; Misch-Smp. mit der oben beschriebenen Verbindung ohne Erniedrigung.

Diacetat XIIc. Durch Acetylierung von XIIb mit Pyridin-Essigsäureanhydrid erhielten wir das 11α,21-Diacetoxy-16α-methyl-17α-hydroxy-allopregnan-3,20-dion (XIIc), welches aus Äther umkristallisiert bei 175–177° schmolz. $[\alpha]_D^{23,8} = +19{,}8°$ (c = 0,8574). IR.-Spektrum: Banden bei 2,76 μ (Hydroxyl); 5,71 μ und 5,77 μ (21-Acetoxy-20-keton + 11-Acetat); 5,82 μ (3-Keton).

$C_{26}H_{38}O_7$ (462,56) Ber. C 67,51 H 8,28% Gef. C 67,24 H 8,20%

11α,17α,21-Trihydroxy-16α-methyl-allopregnan-3,20-dion (XIIa). Eine Lösung von 2,0 g 11α,17α-Dihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-3,20-dion XIIb in 75 ml Methanol wurde durch kurzes Aufkochen von gelöstem Sauerstoff befreit, unter Stickstoff abgekühlt, mit einer Lösung von 2,0 g Kaliumhydrogencarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann setzten wir 1,2 ml Eisessig zu, dampften die klare Lösung im Wasserstrahlvakuum bis fast zur Trockne ein, verrührten den Rückstand mit 100 ml Wasser und filtrierten ab. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid-Aceton erhielten wir 1,32 g reines Triol XIIa in Nädelchen vom Smp. 227–231°. $[\alpha]_D^{23,3} = +16{,}8°$ (c = 0,3569 Chloroform-Äthanol 1:1). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,83 μ, 2,93 μ und 3,05 μ (Hydroxyl); 5,84 μ und 5,88 μ (3- und 20-Keton).

$C_{22}H_{34}O_5$ (378,49) Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,82 H 8,98%

In analoger Weise konnte auch die Mutterlauge des bei der N-Bromacetamid-Oxydation erhaltenen Ketons XIIb verseift werden. Durch Kristallisation aus Methanol-Äther konnte aus dem erhaltenen Öl das schwerlösliche Triol XIIa leicht abgetrennt werden.

$\Delta^{9,11}$-16α-Methyl-17α-hydroxy-21-acetoxy-allopregnen-3,20-dion (XIV). – a) Über das Mesylat XIId: 7,77 g des Acetoxydiketons XIIb wurden in 78 ml abs. Pyridin gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 7,8 ml Methansulfosäurechlorid versetzt. Nach 6stündigem Stehen bei 0° gossen wir das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser, extrahierten mehrmals mit Essigester, wuschen mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Wasser, verdünnter Sodalösung und Wasser und dampften die getrockneten Extrakte im Wasserstrahlvakuum ein. Das erhaltene ölige Mesylat XIId[15]) wurde in 80 ml einer 10-proz. Lösung von wasserfreiem Lithiumchlorid in Dimethylformamid gelöst und 2 Std. unter Stickstoff bei 100° gerührt. Dann gossen wir in 300 ml eiskalte 0,5-n. Salzsäure und extrahierten dreimal mit je 300 ml Methylenchlorid-Methanol-(4:1)-Gemisch. Die Extrakte wurden mit 0,5-n. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit verd. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und schliesslich bei 0,05 Torr vom Dimethylformamid befreit. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Aceton-Äther erhielten wir 7,48 g reines Monoen XIV vom Smp. 209–213°. Aus der Mutterlauge schieden sich weitere 273 mg eines etwas weniger reinen Monoens ab. $[\alpha]_D^{27} = +41{,}3°$ (c = 1,139). IR.-Spektrum: Banden bei 2,76 μ (Hydroxyl); 5,70 μ und 5,77 μ (21-Acetoxy-20-keton); 5,82 μ (3-Keton). Eine aus Aceton-Äther kristallisierte Probe schmolz bei 216–221° und wurde vor der Analyse 1 Std. bei 130° getrocknet.

$C_{24}H_{34}O_5$ (402,51) Ber. C 71,61 H 8,51% Gef. C 71,77 H 8,12%

[15]) Das Mesylat konnte nicht gereinigt werden, da bereits auf Silicagel Abspaltung zum Monoen XIV eintrat.

bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann verdünnten wir mit 120 ml Methylenchlorid, wuschen mit n. Salzsäure und Wasser und extrahierten die Waschlösungen einmal mit Methylenchlorid nach. Der Rückstand der getrockneten Methylenchloridextrakte (5,38 g) lieferte aus Methylenchlorid-Äther 3,36 g reines 11α-Tosylat XIIe vom Smp. 141–143° (Zers.). Aus der Mutterlauge schieden sich weitere 294 mg etwas unreineres Tosylat ab. Eine nochmals aus Methylenchlorid-Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 144–146° (Zers.). $[\alpha]_D^{25,8} = +39{,}8°$ (c = 1,507). IR.-Spektrum: Banden bei 2,77 μ (Hydroxyl); 5,70 μ und 5,77 μ (21-Acetoxy-20-Keton); 5,83 μ (3-Keton); 8,19 μ und 9,13 μ (Tosylat).

$C_{31}H_{42}O_8S$ (574,71) Ber. C 64,78 H 7,37 S 5,58% Gef. C 64,97 H 7,18 S 5,73%

673 mg kristallisiertes Tosylat XIIe wurden in 7 ml 10-proz. Lithiumchloridlösung in Dimethylformamid 2 Std. bei 80° gerührt, wobei sich das Monoen bereits nach kurzer Zeit in Kristallen abschied. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch in 70 ml Wasser gegossen, der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Durch Kristallisation aus Aceton-Äther erhielten wir 454 mg reines Monoen XIV vom Smp. 209–213°, welches mit der über das Mesylat XIId bereiteten Verbindung keine Depression des Smp. gab.

b) Über das Tosylat XIIe: 2,90 g des Acetoxydiketons XIIb wurden in 24 ml Methylenchlorid und 6 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2,70 g p-Toluolsulfosäurechlorid über Nacht

c) Aus Xa: 160 mg $\Delta^{9,11}$-3β,17α-Dihydroxy-16α-methyl-21-acetoxy-allopregnen-20-on (Xa) wurden in 8 ml Methylenchlorid und 0,4 ml Pyridin gelöst. Die Lösung versetzten wir mit 200 mg N-Bromsuccinimid und liessen sie 16 Std. bei 20° stehen, worauf wir nach Zugabe von mehr Methylenchlorid mit verdünnter Natriumthiosulfatlösung, Wasser, verdünnter Salzsäure und Wasser wuschen, trockneten und im Vakuum eindampften. Der Rückstand wurde an 3 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den eingedampften Benzolfraktionen wurde durch Umlösen aus Aceton das 3-Keton XIV erhalten, das mit dem oben erhaltenen XIV keine Erniedrigung des Smp. gab.

$\Delta^{1;4;9,11}$-16α-Methyl-17α-hydroxy-21-acetoxy-pregnatrien-3,20-dion (XIII). In einem Schnellrührkolben vom Typ MORTON à 500 ml wurden 2,00 g $\Delta^{9,11}$-16α-Methyl-17α-hydroxy-21-acetoxy-allopregnen-3,20-dion (XIV) in 80 ml gereinigtem und durch mehrmaliges Destillieren über Selendioxyd stabilisiertem Amylenhydrat unter Erwärmen gelöst. Nach Zusatz von 1,0 ml reinem, über Chromtrioxyd destilliertem Eisessig und 0,2 ml Quecksilber liessen wir unter stetem Durchleiten von trockenem Stickstoff und intensivem Rühren bei siedendem Amylenhydrat innerhalb von 10 Std. eine Lösung von 2,64 g Selendioxyd in 50 ml über Selendioxyd stabilisiertem Amylenhydrat zutropfen. Das Reaktionsgemisch verfärbte sich dabei nach und nach tief braunschwarz; es wurde noch weitere 50 Std. unter stetem intensivem Rühren in einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach ca. 22 Std. liess sich in einer Probe des Reaktionsgemisches mittels Dünnschicht-Chromatographie auf Silicagel[16]) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisen. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, mit 200 ml Essigester verdünnt, und das ausgeschiedene Selen zusammen mit dem zugesetzten Quecksilber durch Filtration durch eine Schicht von 3 g eisenarmem Norit entfernt. Die Filterschicht wurde anschliessend mit 500 ml frischem Essigester ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate schüttelten wir nacheinander mit gesättigter Kochsalz-, mit Natriumjodid-, Natriumthiosulfat- und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schliesslich mit Wasser aus und dampften die über Natriumsulfat getrocknete Essigesterlösung ein. Der dunkelbraune, schmierige Rückstand (2,0 g, $\varepsilon_{239\,m\mu} = 11\,200$) wurde in 100 ml Benzol gelöst und an einer Säule von 60 g Silicagel, mit 15% Wasser beladen, chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol und Benzol-Essigester-(19:1)-Gemisch gewannen wir aus dem Eindampfrückstand durch Anreiben mit Methanol 14 mg eines Nebenprodukts, das bei 205–211° schmolz ($\varepsilon_{227\,m\mu} = 8850$). Durch Eluieren mit Benzol-Essigester-(9:1)-Gemisch erhielten wir ca. *1 g Eindampfrückstand* und daraus durch Umkristallisieren aus wenig Methanol 0,7 g $\Delta^{1;4;9,11}$-16α-Methyl-17α-hydroxy-21-acetoxy-pregnatrien-3,20-dion (XIII), das bei 210–211° schmolz. $\varepsilon_{240\,m\mu} = 15700$. Das Produkt ist im Papierchromatogramm einheitlich; Rf = 0,4–0,5 im System Formamid/Cyclohexan-Benzol und Rf = 0,78–0,87 im System Formamid/Benzol.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und optischen Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Drs. H. GYSEL, W. PADOWETZ, E. GANZ, R. ZÜRCHER und R. ROMETSCH ausgeführt.

[16]) E. STAHL, Chemiker Zeitg. **82**, 323 (1958).

SUMMARY

Reduction of the 11-keto to the 11β-hydroxyl group in the 16α-methylated allopregnanes II and VIIIb has been accomplished. In the case of the 20-enol acetate II, sodium borohydride was used, whereas in the case of the 11,20-diketone VIIIb, prepared in a conventional manner from II, selective catalytic hydrogenation was employed.

The 11β-hydroxyl group was eliminated in compounds IVb and XI by treatment with perchloric acid in tetrahydro-furan. In the 11α-series the 9,11-double bond was introduced in nearly quantitative yield by treatment of the 11α-mesylate XIId or 11α-tosylate XIIe (prepared from VI by bromination, acetoxylation, dehydrogenation with N-bromo-acetamide and esterification of the 11α-hydroxyl group) with lithium chloride in dimethylformamide.

Selenium dehydrogenation of XIV gave the $\Delta^{1;4;9,11}$-triene XIII.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel,
Pharmazeutische Abteilung

---

274. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene

127. Mitteilung[1])

Über die Inhaltsstoffe der *Asa foetida* II. Farnesiferol B und C

von **L. Caglioti, H. Naef, D. Arigoni** und **O. Jeger**

(10. X. 59)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe wurde die Isolierung der isomeren Farnesiferole A, B und C, $C_{24}H_{30}O_4$, aus den schwerflüchtigen Bestandteilen des *Asa-foetida*-Harzes beschrieben und für das Farnesiferol A die Strukturformel I gesichert[1]). Nachfolgend berichten wir über Versuche, die zur Konstitutionsaufklärung der Isomeren B und C führten.

1. Konstitution und Konfiguration des Farnesiferols B

Die UV.-Absorptionskurve des Farnesiferols B weist Maxima bei 326, 298, 252 und 242 mμ, log ε = 4,18, 3,93, 3,48 bzw. 3,60 auf, deren Lagen mit denjenigen des Isomeren A praktisch übereinstimmen. Auch das charakteristische IR.-Spektrum des Isomeren B, in welchem eine für nicht assoziierte Hydroxylgruppen (3590 cm^{-1}) sowie mehrere für Cumarinderivate typische Banden (1726, 1605 und 1100 cm^{-1}) (Chloroform) auftreten, liess nahe strukturelle Beziehungen zwischen den beiden Isomeren vermuten. Diese spektroskopischen Befunde führten zur Arbeitshypothese, dass im Farnesiferol B ein weiterer Äther des Umbelliferons mit einer neuen C_{15}-Komponente vorliege. In der Tat gelang es auch, bei der säurekatalysierten Hydrolyse das Umbelliferon zu isolieren; dagegen waren alle Versuche, aus dem Hydrolysenprodukt die nicht aromatische Komponente des Äthers zu fassen, erfolglos.

Eine erste Auskunft über die Struktur dieses Teils der Molekel lieferten die folgenden einfachen Versuche: die vierte, bei der Hydrolyse nicht erfasste Sauerstoff-

[1]) 126. Mitt.: Helv. **41**, 2278 (1958).