

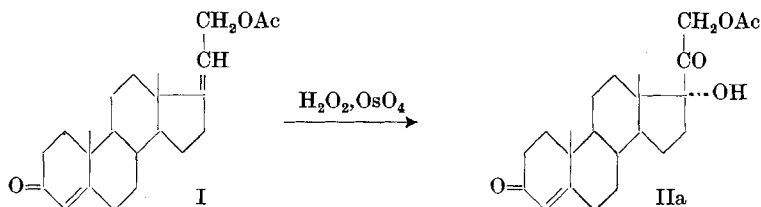
39. Über Steroide.

104. Mitteilung¹⁾).Zum Aufbau der Dioxyaceton-Seitenkette in der Steroidreihe²⁾

von J. Heer und K. Miescher.

(21. XII. 50.)

Kürzlich berichteten *K. Miescher & J. Schmidlin*³⁾ über einen neuen Weg zum Aufbau der natürlichen β -ständigen Dioxyaceton-Seitenkette von Steroiden, nach welchem sich z. B. $\Delta^4;17$ -3-Keto-21-acetoxy-pregnadien (I) mittels Wasserstoffsuperoxyd und katalytischer Mengen von Osmiumtetroxyd direkt in *Reichstein's* Substanz S-acetat (IIa) überführen lässt.



I wird verhältnismässig leicht aus Dehydro-3 β -androsteron gewonnen. Damit gehen die neue Synthese zur Herstellung der Substanz S, wie schon die beiden bekannten Verfahren von *Reichstein*⁴⁾ und ebenso das erste Cortisonverfahren von *Sarett*⁵⁾, alle von 17-Keto-steroiden aus. Andererseits bilden 20-Keto-pregnane die Ausgangsverbindungen für die Synthesen von *Julian*⁶⁾, *Gallagher*⁷⁾, *Wagner*⁸⁾ und für das „Cyanhydrinverfahren“ von *Sarett*⁹⁾. 20-Keto-pregnane sowie die entsprechenden 20,21-Ketole sind heute unter Vermeidung der 17-Keto-Stufe durch Abbau von Gallensäuren nach *Meystre, Wettstein & Miescher*¹⁰⁾ direkt zugänglich, einem Verfahren, das ja insbesondere für die technische Herstellung des Cortisons dient.

¹⁾ 103. Mitt., *Helv.* **34**, 354 (1951).

²⁾ Teilweise vorgetragen von *K. Miescher* anlässlich einer Tagung über Steroid-Nomenklatur in der *Ciba Foundation*, London (30. Mai bis 1. Juni 1950).

³⁾ *K. Miescher & J. Schmidlin*, *Helv.* **33**, 1840 (1950).

⁴⁾ *J. von Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **23**, 1114 (1940); *T. Reichstein & J. von Euw*, *Helv.* **23**, 1258 (1940); *J. von Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 1140 (1941).

⁵⁾ *L. H. Sarett*, *J. Biol. Chem.* **162**, 601 (1946).

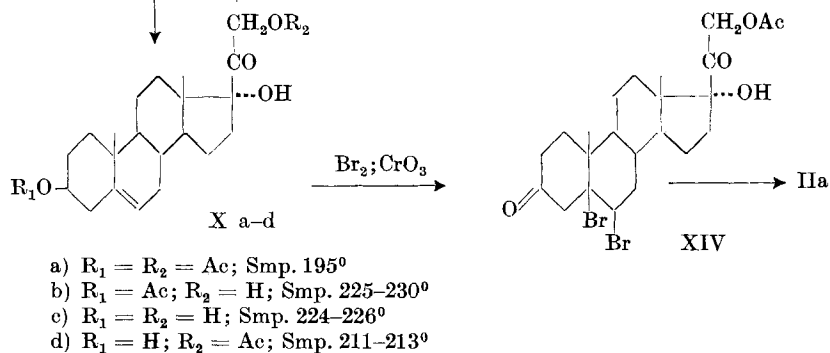
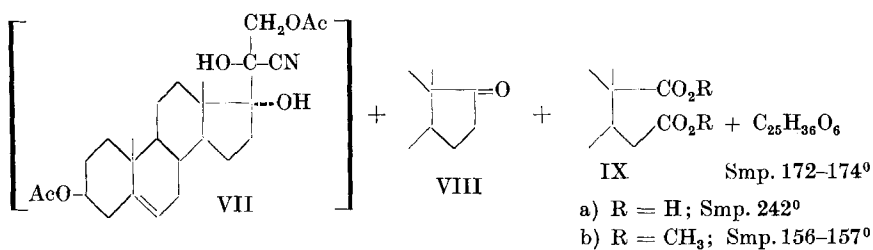
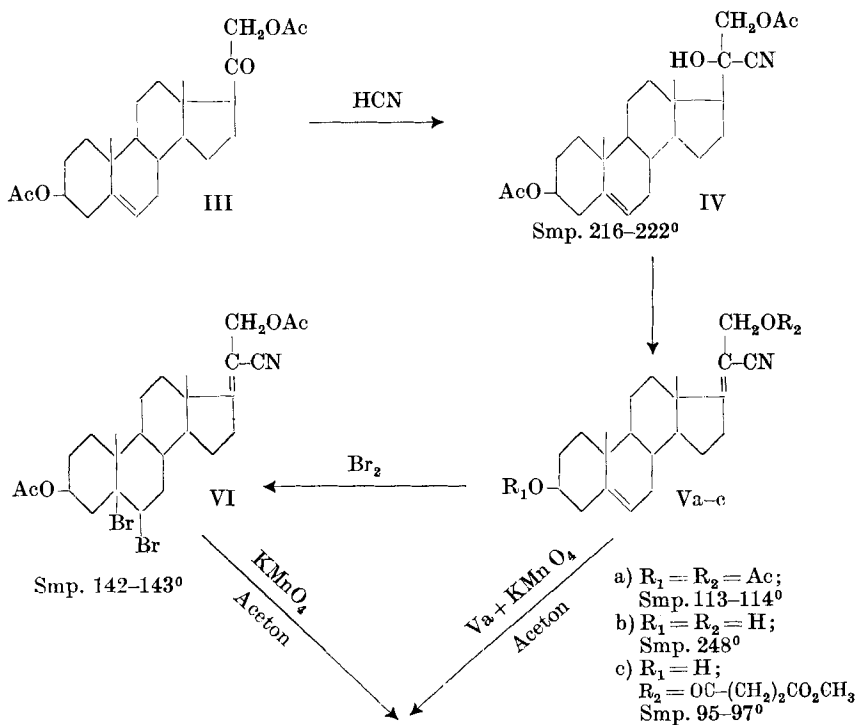
⁶⁾ *P. Julian & Mitarbeiter*, *Am. Soc.* **72**, 362, 367 (1950).

⁷⁾ *B. H. Koechlin, D. L. Garmaise, T. H. Kritchewsky & T. F. Gallagher*, *Am. Soc.* **71**, 3262 (1949).

⁸⁾ *R. B. Wagner & J. A. Moore*, *Am. Soc.* **72**, 5301 (1950).

⁹⁾ *L. H. Sarett*, *Am. Soc.* **70**, 1454 (1948); **71**, 2443 (1949).

¹⁰⁾ *Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein & K. Miescher*, *Helv.* **27**, 1815 (1944); *Ch. Meystre & A. Wettstein*, *Helv.* **30**, 1256 (1947).



In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob sich nicht nach *Sarett* zu gewinnende Δ^{17} -20-Cyano-21-acyloxy-pregnene analog unserem früheren Verfahren¹⁾ ohne Anwendung von Osmiumtetroxyd direkt hydroxylieren lassen. Als besonders leicht zugängliche Modellschubstanz diente $\Delta^{5:17}$ -3 β ,21-Dioxy-20-cyano-pregnadien-diacetat (Va), welches in ausgezeichnete Ausbeute aus Δ^5 -3 β ,21-Dioxy-20-keto-pregnen-diacetat (III) über das Cyanhydrin IV durch Abspaltung von Wasser erhalten wurde. Bromierung führte Va in das gut kristallisierende und ziemlich beständige Δ^{17} -3 β ,21-Dioxy-5,6-dibromo-20-cyano-pregnen-diacetat (VI) über.

Oxydation mit Kaliumpermanganat.

Nachdem erste Versuche gezeigt hatten, dass das 5,6-Dibromid VI von wasserfreiem Wasserstoffsuperoxyd allein nicht angegriffen und zugesetztes Osmiumtetroxyd nicht katalytisch, sondern in stöchiometrischem Verhältnis verbraucht wurde, worauf wir später noch zurückkommen werden, wandten wir uns der Oxydation mit Kaliumpermanganat zu. In der Tat erhielten wir damit in Aceton-Lösung nach Entbromung der Reaktionsprodukte in 45–50 proz. Ausbeute ein Kristallinat, welches sich als identisch erwies mit dem von *Reichstein*²⁾ erstmals dargestellten Δ^5 -3 β ,17 α ,21-Trioxy-20-keto-pregnen-diacetat-(3,21) (Xa). Daneben isolierten wir etwas Dehydro-3 β -androstern-acetat (VIII) und die Δ^5 -3 β -Acetoxy-ätiobiliensäure (IXa), die wir durch ihren Dimethylester IXb³⁾ näher charakterisierten. Schliesslich führte die chromatographische Auftrennung der neutralen Mutterlaugen zu einer weiteren, mit Xa isomeren Verbindung vom Smp. 172–174° und der Formel C₂₅H₃₆O₆. Die Oxydation der bromfreien Verbindung Va in Aceton ergab in ähnlicher Ausbeute die gleichen Endstoffe. Bemerkenswerterweise wird also die z. B. gegen Chromsäure „träge“ semicyclische Doppelbindung an C₁₇ in Konjugation zur Nitrilgruppe⁴⁾ von Permanganat schneller angegriffen als die Doppelbindung in 5,6-Stellung.

Behandelte man dagegen Va mit Kaliumpermanganat in 90-proz. Essigsäure, so wurde die Doppelbindung an C₅ schneller angegriffen als die semicyclische an C₁₇. Neben wenig schwerlöslichem Kristallinat, offenbar einem Gemisch von Cyanhydrinen, isolierten wir aus dem öligen Reaktionsgut zwei isomere Verbindungen der Formel C₂₆H₃₅O₅N, welche Silberdiammin-Lösung nicht reduzierten und mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr zeigten. Wir verzichteten auf eine weitere Untersuchung dieser Endstoffe.

¹⁾ K. *Miescher* & J. *Schmidlin*, loc. cit.

²⁾ H. G. *Fuchs* & T. *Reichstein*, *Helv.* **24**, 804 (1941).

³⁾ A. *Wettstein*, H. *Fritzsche*, F. *Hunziker* & K. *Miescher*, *Helv.* **24**, 353 E (1941).

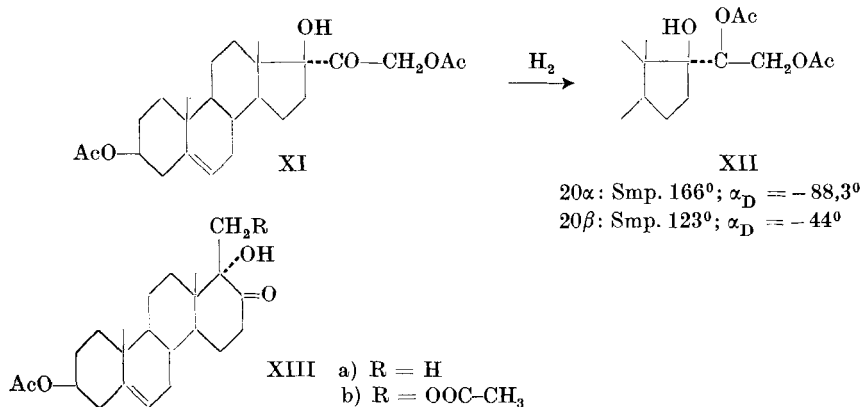
⁴⁾ Vgl. hiezu auch hinten die Oxydation von XVIb zu IIa.

Oxydierten wir das Dibromid VI in Essigsäure, so erhielten wir neben wenig Dehydro-3 β -androsteron-acetat-dibromid und etwas öligler Carbonsäure unbekannter Struktur ein schwerlösliches stickstoffhaltiges Kristallinat. Dieses Dibrom-cyanhydrin ($C_{26}H_{37}O_6NBr_2$) schmolz bei 158° und liess sich durch vorsichtige Behandlung mit Zink in Eisessig in das bromfreie Cyanhydrin vom Smp. 162° überführen, welches beim Schmelzen Blausäure abspaltete und in die beschriebene, zu Xa isomere Verbindung vom Smp. 172–174° überging. Letztere entstand auch direkt aus dem Dibrom-cyanhydrin durch gleichzeitige Abspaltung von Brom und Cyanwasserstoff bei der Behandlung mit Natriumjodid in siedendem Aceton.

Es fällt auf, dass nach der Oxydation von VI mit Kaliumpermanganat in Essigsäure sich das primär entstehende Cyanhydrin bzw. sein Dibromid fassen und anschliessend in die neue Verbindung vom Smp. 172–174° überführen lässt. Bei der analogen Oxydation von VI sowie auch von Va in Aceton wandelte sich aber das auch hier als Zwischenprodukt anzunehmende Cyanhydrin VII, bzw. dessen Dibromid offenbar unter Abspaltung von Blausäure sofort in das Ketol-diacetat Xa um.

Zur Konstitution des isomeren Ketol-diacetates $C_{25}H_{36}O_6$.

Diese Verbindung vom Smp. 172–174° reagiert nicht mit Semi-carbazid und nur träge mit *Girard*-Verbindung T, reduziert dagegen Silberdiammin-Lösung ebenso stark wie Xa. Während aber letzteres bei alkalischer Verseifung Triol-on Xc ergibt, wurde das Isomere bei dieser Behandlung zerstört. Wir vermuteten zuerst, dass ihm die Konstitution eines noch unbekannten, in 17-Stellung zu Xa isomeren Ketol-diacetates XI mit 17 β -Hydroxylgruppe zukomme. Tatsächlich führte seine Reduktion mittels Platin und Wasserstoff zu einem Tetrol-diacetat der Formel $C_{25}H_{38}O_6$, welches wir mit Chromsäure



wieder in das Ausgangsketon zurückverwandeln, anderseits mit Acetanhydrid in ein Triacetat (vom Smp. 174–175° und der Drehung $\alpha_D = +25^\circ$) überführen konnten. Zum gleichen Triacetat gelangten wir auch durch Reduktion des isomeren Ketol-diacetates mittels Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgende Acetylierung.

Nun sind aber durch die Arbeiten von *Serini & Logemann*¹⁾ sowie von *Koechlin & Reichstein*²⁾ die beiden Δ^5 -3 β ,17 β ,20 α (bzw. 20 β), 21-Tetraoxy-pregnen-triacetate-(3,20,21) (XII) bereits bekannt. Wie der Vergleich ihrer Schmelzpunkte und Drehungen mit demjenigen unseres Triacetates ergibt, ist letzteres mit keinem der beiden bekannten Triacetate identisch, und es scheiden somit Formeln XI und XII für unsere neuen Verbindungen aus.

Unsere bisherigen Ergebnisse lassen noch keine Schlüsse auf die Konstitution des isomeren Ketol-diacetates und seiner Abkömmlinge zu. Wir glauben aber, dass sie keine Cyclopenteno-phenanthrenstruktur mehr aufweisen. Vielleicht stellen sie Hydrochrysenderivate (gemäss Formel XIIIb) dar, die durch Ringerweiterung des Steroid-5-Ringes unter Retro-Pinakolinumlagerung entstanden sind, ähnlich wie Δ^5 -3 β ,17a-Dioxy-17a-methyl-D-homo-androsten-17-on (XIIIa) aus Δ^5 -3 β ,17 β -Dioxy-pregnen-20-on³⁾.

Darstellung von Substanz S.

Totale Verseifung des Diacetats Xa und nachfolgende partielle Acetylierung führte zum 21-Monoacetat Xd. Sein Dibromid liess sich mit Chromsäure zum entsprechenden 3-Keton XIV oxydieren, das durch Entbromung in das Acetat von *Reichstein's* Substanz S (IIa) überging.

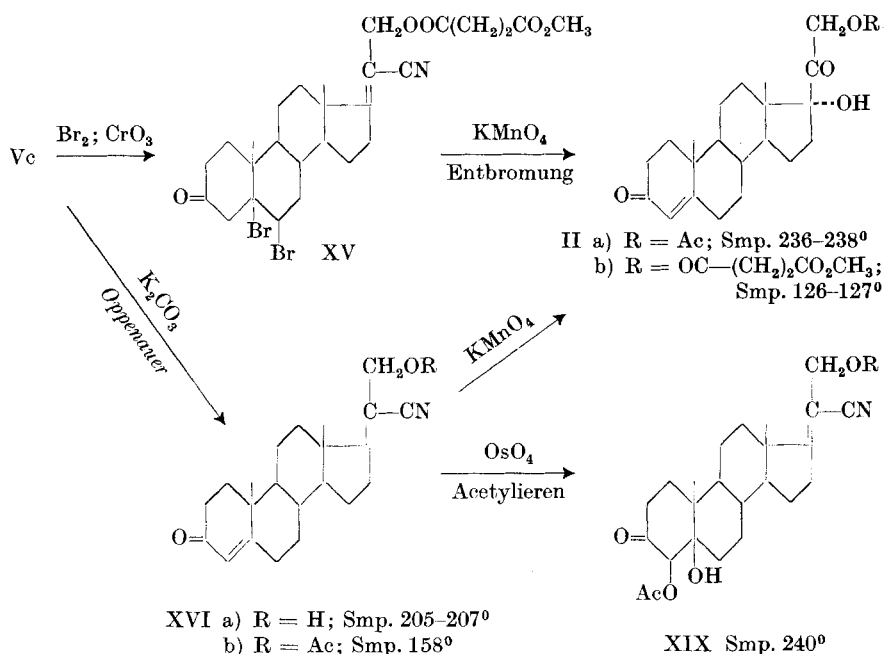
Wir gelangten schliesslich auch über andere Zwischenstufen von der Cyanoverbindung Va zu Substanz S. Das durch totale Verseifung dieses Diacetats gewonnene freie Diol Vb wurde in das 21-Monosuccinat und letzteres mittels ätherischem Diazomethan in den Succinat-methylester Vc verwandelt. Nach Schutz der Doppelbindung an C₅ mit Brom oxydierten wir mittels Chromsäure in Eisessig zum 3-Keton XV. Das ölige Rohprodukt wurde der Behandlung mit Kaliumpermanganat in Aceton unterworfen und anschliessend entbromt. Wir erhielten so den Methylester des 21-Succinates von Substanz S (IIb), das mit konz. Schwefelsäure die charakteristische blaurote Färbung zeigte. Durch alkalische Hydrolyse und anschliessende Acetylierung wurde S-acetat (IIa) erhalten.

¹⁾ *A. Serini, W. Logemann & W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).

²⁾ *B. Koechlin & T. Reichstein*, Helv. **26**, 1328 (1943).

³⁾ Vgl. *C. W. Shoppee & D. A. Prins*, Helv. **26**, 185, 201 (1943); *M. W. Goldberg, R. Aeschbacher & E. Hardegger*, Helv. **26**, 680 (1943).

Oxydierten wir Vc nach *Oppenauer* und verseiften das Rohprodukt alkalisch, so entstand das schön kristallisierte $\Delta^{4,17}$ -3-Keto-21-oxy-20-cyano-pregnadien (XVIa). Diese Verbindung, bzw. deren Acetat XVIb, unterscheidet sich von dem von *Miescher & Schmidlin* verwendeten Ausgangsmaterial nur durch die 20-Cyanogruppe. Behandlung von XVIb mit Kaliumpermanganat in Aceton führte ebenfalls zu Substanz S-acetat¹⁾, jedoch unter Bildung von ziemlich viel Carbonsäure. Ganz allgemein ist nämlich die $\Delta^{4,3}$ -Ketogruppe gegenüber verdünnt-alkoholischer Permanganat-Lösung viel empfindlicher als die $\Delta^{5,3}$ -Acetoxygruppe²⁾.



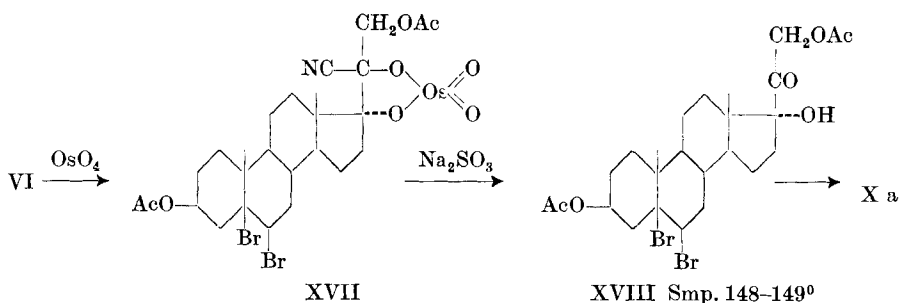
Oxydation mit Osmiumtetroxyd.

Verbindung Xa liess sich auch aus dem Dibromid VI nach dem Verfahren von *Sarett* über das Osmiat XVII herstellen. Die Abspaltung des Osmiums verlief unter milden Bedingungen bei Zimmertemperatur und führte zum 5,6-Dibromid XVIII. Entbromung lieferte schliesslich Xa. Die Bildung eines isomeren Ketol-diacetats konnte nicht beobachtet werden.

¹⁾ Nach dem Verfahren von *Sarett* wird dagegen aus XVIb keine Substanz S gewonnen, wie nachher beschrieben wird.

²⁾ Unveröffentlichte Versuche von A. Wettstein; vgl. auch *Helv.* **18**, 993 (1935)

Überraschend verlief die Anlagerung von Osmiumtetroxyd an das 3-Keton XVIb in benzolischer Lösung. Während ohne Pyridin erst nach langem Stehen eine Reaktion eintrat, so fiel nach Zusatz von Pyridin innert kurzer Zeit ein dunkler Niederschlag aus. Aufspaltung mittels Natriumsulfit-Lösung und nachfolgende Acetylierung des Reaktionsproduktes ergab eine sehr schwer lösliche Verbindung vom Smp. 240° und der Formel $C_{26}H_{35}O_6N$, der wir in Anbetracht ihrer UV.-Absorption die Konstitution XIX zuschreiben.



In der folgenden Tabelle 1 sind die Daten der UV.-Spektren von Substanz XIX und zum Vergleich diejenigen der Substanzen XVI und Va zusammengestellt (Lösungsmittel Alkohol). Va weist eine α, β -ungesättigte Nitrilgruppe und XVIa zudem eine α, β -ungesättigte Ketongruppierung auf.

Tabelle 1.

Substanz	$\lambda_{\max.}$	log. ϵ
XIX	225	4,02
XVI	236	4,68
Va	224	4,02

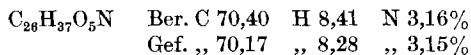
Daraus ergibt sich eindeutig, dass beim Übergang von XVI in XIX nicht die 17,20-Doppelbindung, sondern diejenige in 4,5-Stellung hydroxyliert wurde. Offenbar ist die zur Ketogruppe konjugierte Doppelbindung auch gegenüber Osmiumtetroxyd in Gegenwart von Pyridin reaktionsfähiger als die ditertiäre Doppelbindung an C₁₇. Das gleiche trifft auch zu für die 5-Doppelbindung in der entsprechenden Δ^5 -3-Acetoxy-Verbindung Va, so dass hier nur der beschriebene Weg über das 5,6-Dibromid verbleibt.

Experimenteller Teil¹⁾

Δ^5 -3 β ,20,21-Trioxy-20-cyano-pregnen-diacetat-(3,21) (IV). In eine Lösung von 100 g Δ^5 -3 β ,21-Dioxy-20-keto-pregnen-diacetat (III), 100 g wasserfreier Blausäure und 100 cm³ Dioxan leitete man bei 30° Ammoniak bis zur beginnenden Aus-

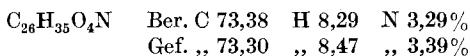
¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

scheidung von Kristallen ein. Nach einigem Stehen wurden die schönen Nadeln des Cyanhydrins IV abgenutscht und mit Methanol gewaschen. Zur Analyse wurde es aus Aceton-Methanol umkristallisiert und die bei 216—222° schmelzende Verbindung 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet.



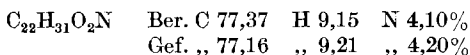
$$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +27^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,139 \text{ in Alkohol})$$

$\Delta^{5;17}$ -3 β ,21-Dioxy-20-cyano-pregnadien-diacetat (Va). Zu einer bei 0° bereiteten Lösung von 33 cm³ Phosphoroxychlorid in 140 cm³ Pyridin gab man 56 g fein pulverisiertes Cyanhydrin IV und rührte 40 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Methanol umkristallisiert und das Mutterlaugenprodukt nachacetyliert. Das erhaltene reine Va schmolz bei 113—114°.

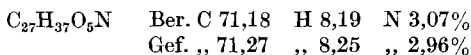


$$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -44^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,018 \text{ in Alkohol})$$

Erhitzte man 3,2 g Va in einer Lösung von 1,5 g Kaliumcarbonat in 5 cm³ Wasser und 20 cm³ Methanol, so fiel nach kurzer Zeit das freie $\Delta^{5;17}$ -3 β ,21-Dioxy-20-cyano-pregnadien (Vb) aus. Die schönen Nadeln schmolzen, aus Aceton-Methanol umkristallisiert, bei 248° unter Zersetzung.

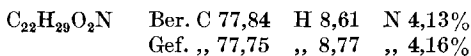


Zur Darstellung des 21-Monosuccinyl-methylesters Vc versetzten wir eine Lösung von 17 g Vb (1/20 Mol) in 170 cm³ Pyridin portionenweise im Verlauf von 8 Stunden mit 5 g Bernsteinsäure-anhydrid (1/20 Mol) und liessen die Mischung 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann verdünnten wir die klare Lösung mit 1 Liter Äther und zogen den entstandenen Halbester mittels eiskalter verdünnter Sodalösung aus. Die weitere Aufarbeitung ergab neben 5,1 g Ausgangsmaterial 16,9 g saure Reaktionsprodukte. Letztere wurden mittels überschüssigem ätherischem Diazomethan verestert und aus einer Mischung von 60 cm³ Methanol und 20 cm³ Wasser umgelöst. Das anfallende Kristallisat enthält augenscheinlich Kristallwasser und schmolz unscharf zwischen 75—85°. Zur Analyse wurde eine Probe aus wenig Methanol umkristallisiert. Nach kurzem Stehen im Eiskasten schied sich der 21-Succinat-methylester des $\Delta^{5;17}$ -3 β ,21-Dioxy-20-cyano-pregnadiens (Vc) in Form kleiner Nadeln vom Smp. 95—97° (Sintern ab 85°) aus.



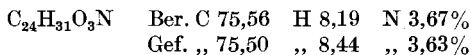
$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -40^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 1,062 \text{ in Alkohol})$$

$\Delta^{4;17}$ -3-Keto-21-oxy-20-cyano-pregnadien-acetat (XVIIb). Aus einem Gemisch von 280 cm³ Toluol und 30 cm³ Cyclohexanon destillierten wir zuerst 60 cm³ ab und gaben hierauf 4,5 g des obigen Succinat-methylesters Vc sowie eine Lösung von 2 g Aluminiumisopropylat in 20 cm³ Toluol zu. Dann wurde das Gemisch eine halbe Stunde gelinde gekocht und nach Versetzen mit 20 cm³ gesättigter *Seignette*-Salzlösung mit Wasserdampf destilliert. Nach üblicher Aufarbeitung gewannen wir 4,4 g harziges Reaktionsprodukt. Letzteres wurde mittels einer Lösung von 5 g Kaliumcarbonat in 20 cm³ Wasser und 50 cm³ Methanol verseift. Nach kurzer Zeit fielen aus der abgekühlten Lösung die kleinen Nadeln des $\Delta^{4;17}$ -3-Keto-21-oxy-20-cyano-pregnadiens (XVIIa) aus, die, aus Aceton-Methanol umgelöst, bei 205—207° schmolzen.



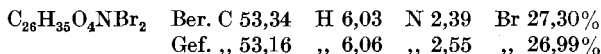
$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +76^{\circ} \pm 4^{\circ} \quad (c = 0,980 \text{ in Chloroform})$$

Acetylierung von XVIa mittels Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur lieferte das Acetat XVIb vom Smp. 158° (aus Methanol).

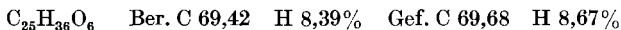


$$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +82^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 1,043 \text{ in Alkohol})$$

Δ^{17} -3 β ,21-Dioxy-20-cyano-5,6-dibromo-pregnen-diacetat (VI). Zu einer Lösung von 21,2 g Diacetat Va und 5 g Natriumacetat in 200 cm³ Eisessig tropfte man unter Rühren 50 cm³ einer 16-proz. Brom-Eisessig-Lösung. Hernach goss man vorsichtig und unter Rühren Wasser zu. Das kristallinisch anfallende Dibromid VI wurde zur Analyse aus wässrigem Aceton umkristallisiert und schmolz dann bei 142–143°.

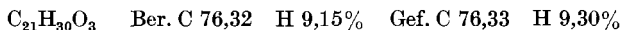


Oxydation von VI mit Kaliumpermanganat in Aceton-Lösung. Zu einer auf 16–18° gehaltenen Mischung von 2,9 g VI und 1,5 g Kaliumpermanganat in 50 cm³ über Kaliumpermanganat destilliertem Aceton tropfte man innert 7 Minuten und unter gutem Rühren 10 cm³ Wasser. Nach Ablauf von 30 Minuten zerstörten wir den während der Reaktion gebildeten Braunstein mittels einiger Tropfen Wasserstoffsuperoxyd und verdünnter Schwefelsäure und nahmen die Reaktionsmischung in Äther und Wasser auf. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen und dann eingedampft. Der ölige Rückstand zeigte keine Neigung zur Kristallisation und wurde in 50 cm³ Aceton mit Hilfe von 2 g Natriumjodid entbromt. Wir gewannen so ein halogenfreies Kristallisat, das aus Methanol, dann aus Aceton umgelöst platte Nadeln vom Smp. 195° ergab. Das Δ^6 -3 β ,17 α ,21-Trioxo-20-keto-pregnen-diacetat-(3,21) (Xa) reduzierte erwartungsgemäss Silberdiammin-Lösung.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 1,035 \text{ in Chloroform})$$

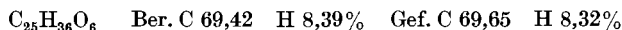
Das Filtrat von Xa ergab nach dem Eindampfen einen harzigen Rückstand, aus welchem nach der Behandlung mit *Girard's* Reagens T 160 mg Keton isoliert werden konnten. Letzteres kristallisierte aus Aceton-Petroläther in kleinen Nadelchen vom Smp. 171–172°. Sie stellten das Dehydro-3 β -androsteron-acetat VIII dar und zeigten in der Mischprobe mit authentischem Material keine Schmelzpunktserniedrigung.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +18^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 0,802 \text{ in Alkohol})$$

Den nichtketonischen Anteil (500 mg) chromatographierten wir an insgesamt 10 g Aluminiumoxyd, welches auf drei Säulen zu 5 g, 3 g und 2 g verteilt war. Beginnend bei der längsten Säule liessen wir die Substanzen sowie die Eluierungslösungen der Reihe nach durch alle drei Säulen passieren, um sie dann jeweils nach der dritten Säule einzudampfen. Mit dieser „kaskadenartigen“ Chromatographie wurde bei einer verhältnismässig kleinen Gesamtmenge Aluminiumoxyd eine raschere — somit schonendere — und bessere Auftrennung unseres Gemisches erzielt.

Mittels 80 cm³ Hexan-Benzol 1:1 eluierten wir eine Substanz, welche aus wenig Methanol in platten Nadeln vom Smp. 172–174° kristallisierte und Silberdiammin-Lösung genau wie Xa reduzierte.



$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10^\circ \pm 4^\circ \quad (c = 1,34 \text{ in Chloroform})$$

Bei der Elution mit 60 cm³ Benzol-Äther 1:1 wurde ein weiterer Anteil von Xa in Form von Nadeln vom Smp. 190–192° erhalten.

Schliesslich ergab die Aufarbeitung der Sodauszüge (siehe oben) eine Carbonsäure, die nach Behandlung mit ätherischem Diazomethan und nachfolgender Entbromung mittels 1 g Natriumjodid in 10 cm³ Aceton den Δ^6 -3 β -Acetoxy-ätiobiliensäure-dimethylester

(IXb) vom Smp. 156—157° lieferte. Die Mischprobe mit früher¹⁾ erhaltenem Material ergab völlige Identität.

$C_{23}H_{34}O_6$ Ber. C 67,95 H 8,43% Gef. C 67,92 H 8,38%

Oxydation von Va mit Kaliumpermanganat in Aceton-Lösung. Zu einer auf 18° gehaltenen Lösung von 2,10 g Δ^5 ; 17- β ,21-Dioxy-20-cyano-pregnadien-diacetat (Va) in 50 cm³ Aceton rührten wir 1,6 g Kaliumpermanganat ein. Nach Ablauf von 20 Minuten arbeiteten wir wie im vorhergehenden Beispiel auf und erhielten 300 mg Δ^5 -3 β -Acetoxy- Δ^5 -bilitensäure (IXa) vom Smp. 242° und 1,73 g neutrales Harz. Aus der Säure wurde durch Veresterung mit ätherischem Diazomethan der bei 156—157° schmelzende Dimethylester IXb gewonnen, während das neutrale Harz nach unserer „Kaskaden-chromatographie“ an 4 Säulen zu 20 g, 10 g, 5 g und 2,5 g Aluminiumoxyd gereinigt wurde.

Mit 160 cm³ Benzol wurde eine kristalline Substanz eluiert, die nach Umlösen aus Methanol bei 172—174° schmolz und in der Mischprobe sich als identisch erwies mit dem oben erhaltenen isomeren Ketol-diacetat $C_{25}H_{36}O_6$ vom Smp. 172—174°.

Mit 120 cm³ Äther und 120 cm³ Aceton löste sich das Δ^5 -3 β ,17 α ,21-Trioxy-20-keto-pregnen-diacetat-(3,21) (Xa) ab, welches nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Methanol bei 195° schmolz.

Die vereinigten Mutterlaugen lieferten nach der Behandlung mit Girard's Reagens T rohes Dehydro- β -androsteron-acetat (VIII) vom Smp. 166—168°.

Oxydation von Va mit Kaliumpermanganat in Eisessig-Lösung. Eine Lösung von 2,1 g Δ^5 ; 17- β ,21-Dioxy-20-cyano-pregnadien-diacetat (Va) in 50 cm³ Eisessig wurde mit 1,2 g Kaliumpermanganat versetzt und unter tropfenweiser Zugabe von 10 cm³ Wasser 30 Minuten bei 15—19° gerührt. Nach Zerstörung des Braunsteins mittels Wasserstoffsuperoxyd goss man die Reaktionslösung in viel Wasser und nahm das anfallende Öl in Äther auf. Wir schüttelten die Ätherlösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser aus, wobei sich 200 mg Kristalle vom Smp. 155—164° (unter Zersetzung) ausschieden, die positive Berlinerblau-Reaktion zeigten.

Nach dem Eindampfen des ätherischen Filtrates reinigten wir den harzigen Rückstand an 3 Säulen zu 16 g, 8 g und 4 g Aluminiumoxyd. Mit 260 cm³ Hexan-Benzol 1:1 und anschliessend mit 80 cm³ Benzol eluierten wir ein Kristallisat, welches nach Umlösen aus Methanol bei 148—150° schmolz.

$C_{26}H_{35}O_5N$ Ber. C 70,71 H 7,99 N 3,17%
Gef. „ 70,82 „ 7,99 „ 3,30%

Mit 160 cm³ Äther wurden hierauf Nadeln abgelöst, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 224—226° schmolzen. Sie zeigten, ebenso wie das Kristallisat vom Smp. 148—150°, keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan und reduzierten Silberdiammin-Lösung nicht.

$C_{26}H_{35}O_5N$ Ber. C 70,71 H 7,99 N 3,17%
Gef. „ 70,72 „ 7,98 „ 3,13%

Oxydation von VI mit Kaliumpermanganat in Eisessig-Lösung. Ein Gemisch von 2,9 g Δ^{17} -3,21-Dioxy-5,6-dibromo-20-cyano-pregnen-diacetat (VI) und 1,2 g Kaliumpermanganat in 50 cm³ Eisessig wurde bei 15—20° unter gutem Rühren tropfenweise mit 10 cm³ Wasser versetzt. Bald schieden sich Braunstein und ein Kristallisat aus der Reaktionslösung ab. Nach 20 Minuten zersetzten wir den Braunstein mittels einiger Tropfen Wasserstoffsuperoxyd und filtrierten das farblose Kristallisat ab. Eine Probe wurde zur Analyse aus Aceton umgelöst. Die Nadeln schmolzen bei 158° unter Zersetzung und gaben die typische Berlinerblau-Reaktion.

$C_{26}H_{37}O_6NBr_2$ Ber. C 50,41 H 6,02 N 2,26 Br 25,80%
Gef. „ 50,19 „ 5,74 „ 2,30 „ 25,72%

$[\alpha]_D^{23} = -40^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,042 in Dioxan)

¹⁾ A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker & K. Miescher, Helv. 24, 353 E (1941).

Es handelt sich also offenbar um ein Cyanhydrin-dibromid. Eine Mischung von 1,15 g desselben, 3 g Natriumjodid und 50 cm³ Aceton erwärmten wir eine halbe Stunde auf dem Wasserbad. Unter Ausscheidung von Jod ging das schwerlösliche Ausgangsmaterial in Lösung. Nach Entfärbung mittels Natriumthiosulfat-Lösung fällte man die acetonische Lösung mit Wasser und gewann so platte Nadeln vom Smp. 172–174°. Die Mischprobe zeigte die Identität mit dem oben erhaltenen isomeren Ketol-diacetat der Formel C₂₅H₃₆O₆.

300 mg des „Cyanhydrin-dibromids“ vom Smp. 158° wurden andererseits mit 3 g Zinkstaub in 30 cm³ Eisessig 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Hierauf arbeiteten wir das Reaktionsgemisch in üblicher Weise auf und gewannen 210 mg eines Kristallisates, welches vorsichtig aus Aceton umgelöst wurde. Die Nadelchen des halogenfreien Cyanhydrins schmolzen unter Abspaltung von Blausäure bei 162° und wurden zur Analyse 3 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

C₂₆H₃₇O₆N Ber. C 67,95 H 8,12 N 3,05%
 Gef. „ 68,23 „ 7,84 „ 3,08%

Zur Abspaltung von Blausäure schmolzen wir 200 mg halogenfreies Cyanhydrin vorsichtig im Reagensglas über offener Flamme. Die entstehende Blausäure erkannte man deutlich an ihrem charakteristischen Geruch. Die farblose Schmelze wurde in 5 cm³ Methanol gelöst. Nach kurzer Zeit schieden sich platte Nadeln aus. Sie schmolzen bei 172–174° und zeigten mit oben erhaltenem Material keine Erniedrigung des Schmelzpunktes. Das Ketol-diacetat wurde zur Analyse 4 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

C₂₅H₃₆O₆ Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,50 H 8,07%

$[\alpha]_D^{20} = +14^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,907 in Chloroform)

Zur Konstitution des Ketol-diacetates C₂₅H₃₆O₆. Eine Lösung von 250 mg Ketol-diacetat vom Smp. 172–174°, 250 mg *Girard's* Reagens T und 0,2 cm³ Eisessig in 2 cm³ Alkohol wurden 30 Minuten am Rückfluss erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 60 mg „Keton“- und 190 mg „Nichtketon“-Anteil, welche beide bei 170–172° schmolzen und mit dem offenbar mit *Girard*-Reagens T schwer reagierenden Ausgangsmaterial keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten. 100 mg des Ketol-diacetates wurden mit Semicarbazid-acetat (hergestellt aus 200 mg Semicarbazid-hydrochlorid) in 5 cm³ Alkohol behandelt. Nach Stehen über Nacht fällte man die Lösung mit Wasser. Das ausfallende Kristallisat schmolz bei 170–173° und erwies sich in der Mischprobe ebenfalls als unverändertes Ausgangsprodukt.

Katalytische Hydrierung. 290 mg des isomeren Ketol-diacetates in 20 cm³ Alkohol wurden in Gegenwart von 20 mg Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Innert 4 Stunden wurde ein Mol. Wasserstoff aufgenommen. Wir filtrierten vom Katalysator ab und dampften das Filtrat im Vakuum ein. Das kristallisierte Tetrol-diacetat bildete nach dem Umkristallisieren aus wenig Methanol Nadeln, die bei 164–166° (Sintern ab 160°) schmolzen.

C₂₅H₃₈O₆ Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 68,93 H 8,68%

30 mg des Reduktionsproduktes wurden in zwei Tropfen Pyridin und einem Tropfen Acetanhydrid 4 Stunden stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab Blättchen, die aus Methanol umgelöst bei 175° (170°) schmolzen.

C₂₇H₄₀O₇ Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 68,28 H 8,38%

$[\alpha]_D^{22} = +18^\circ$ (c = 1,085 in Aceton)

Zur Oxydation wurden 140 mg des Tetrol-diacetates vom Smp. 164–166° in 7 cm³ Eisessig mit 0,3 cm³ einer 16-proz. Brom-Eisessig-Lösung und anschliessend mit 80 mg Chromsäureanhydrid in zwei Tropfen Wasser und 1 cm³ Eisessig versetzt und 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Kristallisat, welches mittels 500 mg Zinkstaub in 5 cm³ Eisessig entbromt und schliesslich mit Hilfe von *Girard*-Reagens in einen „Keton“- und „Nichtketon“-Anteil aufzutrennen

versucht wurde. Beide Fraktionen, aus Methanol umkristallisiert, bestanden aber nach Schmelzpunkt und Mischprobe aus dem isomeren Ketol-diacetat vom Smp. 170—172°.

Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid: Zu einer Lösung von 200 mg Ketol-diacetat vom Smp. 172—174° in 25 cm³ absolutem Äther gaben wir 80 mg Lithiumaluminiumhydrid, worauf sich unmittelbar darauf ein dicker weisser Niederschlag bildete. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch im Scheidetrichter mit verdünnter Salzsäure und Chloroform gut durchgeschüttelt und die neutral gewaschene Äther-Chloroform-Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand schmolz bei 180—186° und wurde ohne weitere Reinigung mit 1 cm³ Acetanhydrid in 2 cm³ Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Die Aufarbeitung ergab glänzende Blättchen vom Smp. 175° (170°). Sie reduzierten Silberdiammin-Lösung nicht, gaben mit Tetranitromethan die typische Gelbfärbung und erniedrigten den Schmelzpunkt des oben erhaltenen Tetrol-triacetats nicht, dagegen denjenigen des Ausgangsmaterials.

C₂₇H₄₀O₇ Ber. C 68,04 H 8,46% Gef. C 67,84 H 8,28%

$[\alpha]_D^{23} = +23^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,045 in Aceton)

Darstellung von Substanz S. Xb. In einer Lösung von 500 mg Kaliumhydrogencarbonat in 5 cm³ Wasser und 15 cm³ Methanol erwärmte man gelinde 500 mg des Diacetates Xa. Nach einigem Stehen fiel das Δ^5 -3 β ,17 α ,21-Trioxy-20-keto-pregnen-monoacetat-(3) (Xb) vom Smp. 225—230° aus.

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,50 H 8,93%

Xc. Zur Totalverseifung erwärmten wir ein Gemisch von 3 g Diacetat Xa und 2 g Kaliumcarbonat in 20 cm³ Wasser und 100 cm³ Methanol auf dem Wasserbad. Zuerst erfolgte Lösung des Diacetates, dann setzte nach etwa 15 Minuten die Ausscheidung des oben beschriebenen 3-Monoacetates Xb ein. Man erwärmte weiter bis diese Fällung in Lösung gegangen war (ca. 30 Minuten) und engte die gelbliche Reaktionslösung dann im Vakuum ein. Ausziehen mit Äther ergab rohes Δ^5 -3 β ,17 α ,21-Trioxy-20-keto-pregnen (Xc), das, aus Aceton-Benzol umgelöst, bei 224—226° schmolz.

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,14 H 9,31%

Xd. Im Verlauf von 8 Stunden liessen wir zu einer Lösung von 2 g des freien Triol-ons Xc in 15 cm³ Pyridin eine Lösung von 0,5 g Acetanhydrid in 10 cm³ Pyridin zutropfen. Nach Stehen über Nacht wurde normal aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt der fraktionierten Kristallisation unterworfen. Durch Umlösen aus Methanol und Aceton gewannen wir so das Δ^5 -3 β ,17 α ,21-Trioxy-20-keto-pregnen-monoacetat-(21) (Xd) vom Smp. 211—213°.

C₂₃H₃₄O₅ Ber. C 70,74 H 8,78% Gef. C 70,47 H 8,70%

$[\alpha]_D^{21} = -7^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,815 in Chloroform)

IIa aus Xd. 330 mg Xd wurden in 3 cm³ Eisessig aufgeschwemmt und nach Zusatz von 30 mg wasserfreiem Natriumacetat mit 1 cm³ einer 16-proz. Brom-Eisessig-Lösung versetzt. Dabei löste sich das Kristallinat vollständig. Hierauf gaben wir zur Lösung 100 mg Chromsäureanhydrid in 2 Tropfen Wasser und 2 cm³ Eisessig. Schon nach kurzer Zeit schieden sich feine Nadeln aus, die nach 2 Stunden abgenutscht und mit 2 cm³ Eisessig nachgewaschen wurden. Sie schmolzen roh bei 110—115° unter Zersetzung und stellten offenbar das 17 α ,21-Dioxy-5,6-dibromo-3,20-diketo-pregnan-acetat (XIV) dar.

Die Kristalle wurden ohne weitere Reinigung mittels 4 g Natriumjodid in 20 cm³ Aceton bei Zimmertemperatur entbromt. Aufarbeitung und Umlösen aus Aceton führte zu Substanz S-acetat (IIa) vom Smp. 236—238° (Sintern ab 232°). Die Mischprobe mit auf anderem Wege hergestellter Substanz S-acetat ergab völlige Identität. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

C₂₃H₃₂O₅ Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 71,32 H 8,31%

$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ \pm 4^\circ$ (c = 0,645 in Aceton)

I Ib aus Vc. 460 mg bei 100° getrockneter 21-Succinat-methylester des $\Delta^5;17,3\beta,21$ -Dioxy-20-cyano-pregnadiens (Vc) wurden in 2 cm³ Eisessig gelöst und nach Zugabe von 20 mg Natriumacetat und 1 cm³ 16-proz. Brom-Eisessig-Lösung über Nacht bei 10° stehen gelassen. Hernach goss man in Wasser, nahm das ölig ausfallende Oxydationsprodukt in Äther auf, schüttelte mit verdünnter Sodalösung aus und dampfte die neutral gewaschene Ätherlösung vorsichtig im Vakuum ein. Hierauf lösten wir den Rückstand in 4 cm³ Aceton und 0,5 cm³ Wasser und gaben unter Umschütteln und Kühlen 160 mg Kaliumpermanganat zu. Nach kurzer Zeit schied sich Braunstein aus; nach Ablauf von 20 Minuten arbeiteten wir in der oben beschriebenen Weise auf. Neben 60 mg einer Säure liess sich ein Harz gewinnen, welches in 10 cm³ Aceton mittels 1 g Natriumjodid bei Zimmertemperatur entbromt wurde. Das halogenfreie Rohprodukt war teilweise kristallisiert und wurde zur Reinigung chromatographiert und einige Male aus Methanol umgelöst. Der reine Methylester des 21-Succinates von Substanz S (IIb) schmolz bei 126–127° (Sintern ab 120°), reduzierte Silberdiammin stark und zeigte die für Substanz S typische weinrote Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure.

$C_{26}H_{36}O_7$ Ber. C 67,80 H 7,88% Gef. C 67,69 H 7,96%

$[\alpha]_D^{21} = +109^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,066 in Alkohol)

Eine Lösung von 110 mg IIb und 200 mg Kaliumhydrogencarbonat in 5 cm³ Wasser und 30 cm³ Methanol liessen wir über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Hernach versetzten wir sie mit 1 cm³ Eisessig und engten im Vakuum ein. Die erhaltene freie Substanz S wurde ohne weitere Reinigung mittels 0,1 cm³ Acetanhydrid und 1 cm³ Pyridin in 10 cm³ Äther acetyliert. Nach Stehen in der Kälte schieden sich die Nadeln von Substanz S-acetat (IIa) ab. Sie schmolzen bei 236–238° und erwiesen sich in der Mischprobe mit auf anderem Wege hergestelltem Material als völlig identisch.

IIa aus XVIb. Eine Lösung von 760 mg $\Delta^4;17,3$ -Keto-21-oxy-20-cyano-pregnadien-acetat (XVIb) in 15 cm³ Aceton und 0,5 cm³ Pyridin wurde mit 600 mg Kaliumpermanganat versetzt und bei 18–20° 10 Minuten gerührt. Die Aufarbeitung ergab neben 310 mg einer Säure 350 mg neutrales Harz. Letzteres wurde aus 5 cm³ Methanol umgelöst und lieferte dabei Kristalle vom Smp. 140–148°, die sich in der Mischprobe als rohes Ausgangsmaterial erwiesen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand an 4 g Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt. Mit 50 cm³ Hexan-Benzol und 105 cm³ Benzol wurde eine weitere Menge Ausgangsmaterial eluiert. Mit 200 cm³ Äther-Aceton (9:1) hingegen erhielten wir 50 mg Substanz S-acetat (IIa), das, aus Aceton umgelöst, bei 234–236° schmolz und mit authentischem Material keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ergab.

Oxydationen mit Osmiumtetroxyd. *Xa aus VI.* Wir liessen eine Lösung von 3 g $\Delta^{17,3\beta,21}$ -Dioxy-5,6-dibromo-20-cyano-pregnen-diacetat (VI), 1,3 g Osmiumtetroxyd und 3 cm³ Pyridin in 30 cm³ Benzol 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Hernach engte man die dunkelbraune Reaktionslösung im Vakuum bis auf die Hälfte ein und schüttelte sie mit einer Lösung von 6 g Natriumsulfit in 20 cm³ Wasser und 20 cm³ Alkohol 18 Stunden durch. Dabei schied sich ein braunroter Osmium-Natriumsulfit-Komplex ab. Man nutschte ihn ab, wusch ihn dreimal mit 20 cm³ Methanol nach und engte die vereinigten Filtrate im Vakuum ein. Schliesslich nahmen wir den Rückstand in Äther auf und gewannen nach dem Eindampfen der neutral gewaschenen Äther-Lösung kleine Nadeln des $3\beta,17\alpha,21$ -Trioxy-5,6-dibromo-20-keto-pregnen-diacetates-(3,21) (XVIII), die aus Aceton-Petroläther umkristallisiert, bei 148–149° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{25}H_{36}O_6Br_2$ Ber. C 50,68 H 6,13 Br 26,98%

Gef. „ 50,40 „ 6,09 „ 27,33%

3,06 g XVIII wurden in 30 cm³ Aceton in Gegenwart von 6 g Natriumjodid eine halbe Stunde erwärmt. Die Aufarbeitung ergab ein Rohkristallisat, das nach Umlösen aus Aceton-Methanol reines $\Delta^5,3\beta,17\alpha,21$ -Trioxy-20-keto-pregnen-diacetat-(3,21) (Xa) vom Smp. 195° lieferte. Mit dem oben erhaltenen Produkt zeigte es keine Depression des Schmelzpunktes.

$C_{25}H_{36}O_6$ Ber. C 69,42 H 8,39% Gef. C 69,16 H 8,15%

XIX aus XVI. Man liess ein Gemisch von 760 mg $\Delta^4;^{17}$ -21-Oxy-3-keto-20-cyanopregnadien-acetat (XVIb), 520 mg Osmiumtetroxyd und 0,5 cm³ Pyridin in 100 cm³ Benzol 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach kurzer Zeit färbte sich die Lösung braun, ohne dass ein Niederschlag ausfiel. Wir gaben dann eine Lösung von 2 g Natriumsulfit, 20 cm³ Wasser und 15 cm³ Alkohol zu, erwärmten 10 Minuten auf 60° und rührten 12 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach dem Abfiltrieren des schwarzen Osmium-Komplexes schüttelte man das Filtrat mit viel Äther aus, kochte den schwarzen Niederschlag dreimal mit 40 cm³ Aceton aus und gewann nach dem Eindampfen der vereinigten Äther- und Aceton-Lösungen 550 mg eines Harzes, welches beim Anfeuchten mit Methanol durchkristallisierte. Ohne weitere Reinigung wurde das Reaktionsprodukt in 5 cm³ Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid gelöst und nach dem Stehen über Nacht wie üblich aufgearbeitet.

Wir gewannen so ein Kristallinat, welches aus Aceton umgelöst glänzende Plättchen vom Smp. 240° lieferte. Zur Analyse wurde das Δ^{17} -4,5,21-Trioxo-3-keto-20-cyanopregnen-diacetat-(4,21) (XIX) 3 Stunden bei 100° getrocknet.

$C_{26}H_{35}O_6N$	Ber. C 68,25	H 7,71	N 3,06%
	Gef. „ 68,10	„ 7,58	„ 3,08%
$[\alpha]_D^{26} = +76^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1,054 in Chloroform)			

Die Analysen und Drehungsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt; die Aufnahme der UV.-Spektren erfolgte durch Herrn Dr. *Rometsch*.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, dass die Hydroxylierung von Δ^{17} -20-Cyano-21-acetoxy-pregnenen unter Vermeidung von Osmiumtetroxyd (*Sarett*) zu $17\alpha,21$ -Dioxy-20-keto-pregnenen vom Typus der *Reichstein*'schen Substanz S (und damit des Cortisons) gelingt, sofern sie mit Kaliumpermanganat in Aceton vorgenommen wird. Günstig verlief die Reaktion ausgehend von der Δ^5 -3-Acetoxy-Verbindung, ihrem 5,6-Dibromid, sowie dem 3-Keto-5,6-dibromid, ungünstig hingegen mit der Δ^4 -3-Keto-Verbindung. Hier führte auch die Verwendung von Osmiumtetroxyd nicht zum Ziele, während dessen Anlagerung an das 3-Acetoxy-5,6-dibromid erfolgreich war.

Wurde die Oxydation von 3-Acetoxy-5,6-dibromid mit Permanganat statt in Aceton in Essigsäure durchgeführt, so entstand über ein zu fassendes Cyanhydrin ein umgelagertes Dioxyketon, wahrscheinlich vom Hydrochrysen-Typus.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.