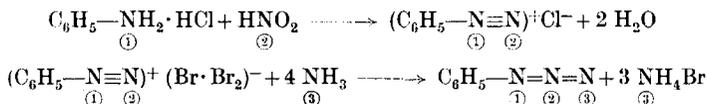


Zusammenfassung.

Es wird mit Hilfe von ^{15}N gezeigt, dass bei der Bildung von Phenylazid aus Phenyldiazoniumperbromid und wässriger Ammoniaklösung die Stickstoffatome streng nach dem Brutto-Schema



aneinandergefügt werden. Nur die lineare Struktur ist verträglich mit den Analysenergebnissen, die zugleich einen Beweis für die Zuverlässigkeit der schon früher benutzten Abbaureaktionen des Phenylazids erbringen.

Physikalisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich.

49. Synthese von freiem 11-Epi-corticosteron über 11 α -Trifluoracetate.

Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 87. Mitteilung¹⁾)

von A. Lardon und T. Reichstein.

(21. XII. 53.)

Zur Synthese von freiem 11-Epi-corticosteron (XIV) haben sich die 11 α -Formyloxy-Derivate als Zwischenprodukte als besonders geeignet erwiesen²⁾, da die 11 α -Formyloxy-Gruppe bereits unter sehr milden Bedingungen verseifbar ist.

Es hat sich inzwischen gezeigt, dass an Stelle der Formiate auch die Trifluoracetate³⁾ für ähnliche Zwecke gut brauchbar sind. Die Ester der Trifluoressigsäure lassen sich leicht herstellen und sind ausserordentlich leicht verseifbar⁴⁾.

Als Modellversuch wurde zuerst 3 β -Oxy-ätien-(5)-säure-methylester (IV) mit Trifluoressigsäure-anhydrid⁴⁾ umgesetzt. Sowohl in Pyridin wie in Dioxan als auch ohne Lösungsmittel trat äusserst leicht Reaktion ein unter Bildung des krist. 3 β -Trifluor-acetoxy-

¹⁾ 86. Mitteilung: F. Reber, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **37**, 45 (1954).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 391.

³⁾ Über Trifluoracetate vgl. z.B. E. J. Bourne, M. Stacey, J. C. Tatlow & J. M. Tedder, Soc. **1949**, 2976; A. R. Emery & V. Gold, Soc. **1950**, 1443; P. W. Morgan, Am. Soc. **73**, 860 (1951); E. J. Bourne, E. B. Randles, J. C. Tatlow & J. M. Tedder, Nature **168**, 942 (1951); A. F. Ferris & W. D. Emmous, Am. Soc. **75**, 232 (1953).

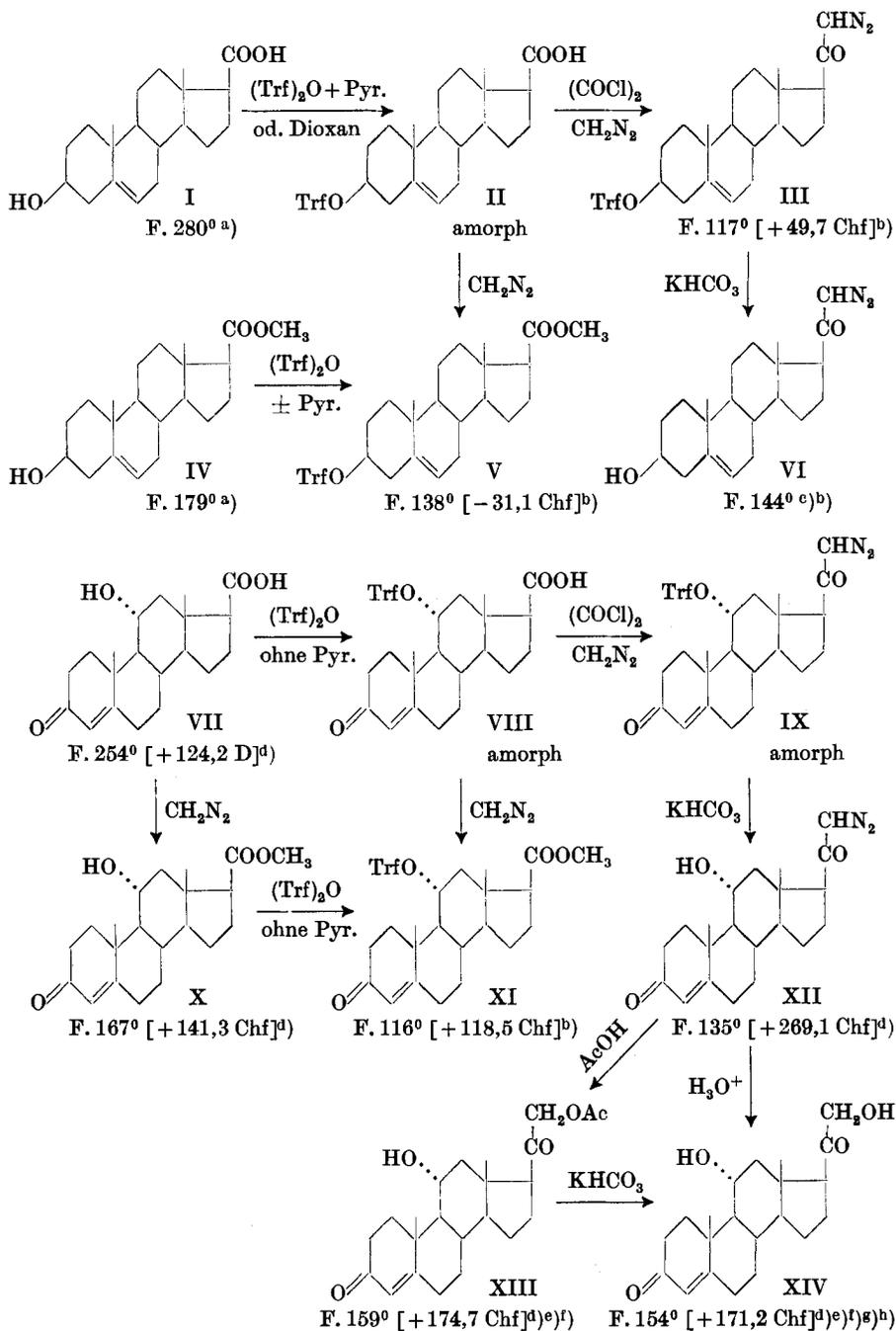
⁴⁾ E. J. Bourne, C. E. M. Tatlow & J. C. Tatlow, Soc. **1950**, 1367; E. J. Bourne, M. Stacey, C. E. M. Tatlow & J. C. Tatlow, Soc. **1951**, 826.

esters V. Die Trifluoracetoxy-Gruppe wird in diesem und ähnlich gebauten Stoffen bereits beim Stehen in wässrigem Pyridin bei 20° allmählich verseift. Die entsprechende Säure II wurde bisher nur amorph erhalten. Es ist möglich, dass während der Isolierung bereits teilweise Hydrolyse der Trifluoracetoxy-Gruppe eingetreten ist, da zur Zerstörung von Anhydriden¹⁾ eine Zeitlang mit Wasser behandelt werden muss. Dementsprechend gab die amorphe Säure II bei der Behandlung mit Diazomethan den krist. Methylester V nicht in quantitativer Ausbeute. Soweit sich bisher feststellen liess, wird bei der Einwirkung von unverdünntem Trifluoressigsäure-anhydrid auf die Oxysäure I nur ein sehr unreines Präparat von II erhalten. Besser ist die Verwendung von Pyridin oder Dioxan als Lösungsmittel. Zur Überführung in das Chlorid wurde die rohe Säure II mit Oxalylechlorid in Benzol^{d)} behandelt. Diese Reaktion lässt sich hier auch unter Zusatz von etwas Pyridin²⁾ ausführen. Einwirkung von Diazomethan auf das rohe Chlorid lieferte das Diazoketon III, das nach Chromatographie an Al₂O₃ in Kristallen erhalten wurde. Verseifung mit KHCO₃ in wässrigem Methanol gab das bekannte 3β-Oxy-21-diazo-pregnen-(5)-on-(20) (VI).

Für die Synthese des 11-Epi-corticosterons (XIV) gingen wir von der 3-Keto-11α-Oxy-äti-(4)-säure (VII) aus. Zuerst wurde die Umsetzung ihres Methylesters X mit Trifluoressigsäure-anhydrid untersucht. Mit Pyridin als Lösungsmittel entstand dabei vorwiegend ein in HCl und Sodalösung löslicher Stoff, der beim Stehen in Sodalösung allmählich wieder das Ausgangsmaterial X abschied. Es scheint eine Reaktion mit der α,β-ungesättigten Ketogruppe im Ring A eingetreten zu sein, die aber nicht weiter untersucht wurde. Recht glatt reagierte der Ester X in neutralen Lösungsmitteln, beispielsweise in Dioxan, und gab das krist. Trifluoracetyl-Derivat XI, das sich mit KHCO₃ in wässrigem Methanol leicht wieder zu X verseifen liess. — Nun wurde die freie Säure VII mit Trifluoressigsäure-anhydrid in Dioxan umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt zur Zerstörung von Anhydriden kurz mit wässrigem Dioxan stehengelassen. Das so erhaltene Material kristallisierte bisher nicht, gab aber mit Diazomethan den krist. Methylester XI, so dass es sich um die gewünschte Säure VIII gehandelt hat. Die rohe Säure wurde wieder mit Oxalylechlorid chloriert und das rohe Chlorid mit Diazomethan behandelt. Es wurde ein amorphes Diazoketon IX erhalten, das nach Verseifung mit KHCO₃ das bekannte krist. 11α-Oxy-diazoketon XII gab. Zur weiteren Charakterisierung wurde es mit Eisessig in das 11-Epi-corticosteron-monoacetat-(21) (XIII) übergeführt, das mit KHCO₃ leicht freies 11-Epi-corticosteron (XIV) liefert.

¹⁾ T. Reichstein & E. v. Arx, Helv. **23**, 747 (1940).

²⁾ Vgl. A. L. Wilds & C. H. Shunk, Am. Soc. **70**, 2427 (1948).



Ac = CH₃CO—; Trf = F₃CCO—. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform; D = Dioxan.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in hier benutzter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Zur Drehung wurden die Substanzproben, wo nichts anderes erwähnt, 1 Std. bei 0,02 Torr und 60° getrocknet, zur Analyse 3 Std. bei 100° über P_2O_5 .

3β -Trifluoracetoxy-ätien-(5)-säure-methylester (V). 100 mg 3β -Oxy-ätien-(5)-säure-methylester (IV) vom Smp. 182° wurden mit 0,6 cm Trifluoressigsäureanhydrid 10 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand noch zweimal mit wenig abs. Benzol im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (135 mg) gab aus Petroläther 114 mg farblose Nadeln, Smp. 138–140°; $[\alpha]_D^{20} = -31,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,061$ in Chloroform). Trocknung zur Analyse bei 60°.

10,65 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = -0,33^\circ \pm 0,02^\circ$

3,889 mg Subst. gaben 9,186 mg CO₂ und 2,550 mg H₂O (OAB)

C₂₃H₃₁O₄F₃ (428,47) Ber. C 64,47 H 7,29% Gef. C 64,46 H 7,34%

Das Produkt war nach mehreren Monaten unverändert.

3β -Trifluoracetoxy-ätien-(5)-säure (II). 550 mg 3β -Oxy-ätien-(5)-säure (I) vom Smp. 280–281°, in 4 cm³ abs. Pyridin gelöst, wurden mit 1,5 cm³ Trifluoressigsäureanhydrid 20 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurden 4 cm³ Dioxan und 2 cm³ Wasser zugegeben, 5 Min. stehengelassen, hierauf mit Eis und verd. HCl versetzt und mit Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Die mit verd. HCl und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 640 mg Rückstand (rohe Säure II). Die Umsetzung gelingt auch gut in Dioxan (also ohne Pyridin), wie bei VIII beschrieben.

Methylierung. Zur Kontrolle wurden 43 mg obiger roher Säure II mit ätherischem Diazomethan methyliert. Das Rohprodukt wurde an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (4:1) eluierbaren Anteile gaben aus Petroläther 18 mg farblose Nadeln, Smp. und Misch-Smp. mit dem Methylester V 138–140°. – Die späteren mit Benzol eluierten Fraktionen gaben nur wenig amorphes Material.

3β -Trifluoracetoxy-21-diazo-pregnen-(5)-on-(20) (III). 570 mg rohe Säure II wurden in 15 cm³ abs. Benzol und 0,8 cm³ abs. Pyridin gelöst, bei 5° mit 1,8 cm³ Oxalylchlorid in 10 cm³ abs. Benzol versetzt und 20 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 15 cm³ abs. Benzol aufgenommen und der unlösliche Niederschlag abgenutscht. Das Filtrat wurde in ca. 20 cm³ destillierte, trockene¹⁾ ätherische Diazomethanlösung (enthaltend ca. 500 mg CH₂N₂) bei 0° eingetragen und anschließend 1½ Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 20 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol (4:1) eluierten Anteile (210 mg) gaben aus Petroläther 164 mg blassgelbliche, lange Nadeln, Smp. 117–118°, $[\alpha]_D^{20} = +49,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,206$ in Chloroform).

12,10 mg Subst. zu 1,002 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{20} = +0,60^\circ \pm 0,02^\circ$

^{a)} *M. Steiger & T. Reichstein*, Helv. **20**, 1040 (1937).

^{b)} Exper. Teil dieser Arbeit.

^{c)} *M. Steiger & T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

^{d)} *F. Reber, A. Lardon & T. Reichstein*, Helv. **37**, 45 (1954).

^{e)} *H. C. Murray, H. Corners & D. H. Petersen*, U.S. Patent Nr. 2 602 769 vom 8. Juli 1952; *S. H. Eppstein, P. D. Meister, D. H. Petersen, H. C. Murray, H. Marian Leigh, D. A. Lytle, L. U. Reineke & A. Weintraub*, Am. Soc. **75**, 408 (1953).

^{f)} *F. W. Kahut, Ch. Meystre, R. Neher, E. Vischer & A. Wettstein*, Exper. **8**, 422 (1952).

^{g)} *J. Romo, A. Zaffaroni, J. Hendricks, G. Rosenkranz, C. Djerassi & F. Sondheimer*, Chem. and Ind. **1952**, 783, 834.

^{h)} *J. Friedl, R. W. Thoma, J. R. Gerke, J. H. Herz, M. N. Donin & O. Perlman*, Am. Soc. **74**, 3962 (1952).

ⁱ⁾ Über KOH, dann über Na-Draht getrocknet.

Dieses Diazoketon ist nicht haltbar. Eine Probe schmolz nach 2 Wochen bei 80–110° und zeigte bereits eine Zusammensetzung von C = 63,81 H = 7,25 N = 5,26% statt ber. C 61,91 H 6,85 N 6,57%. Auch bei Lichtausschluss trat nach einigen Wochen Zersetzung ein.

3 β -Oxy-21-diazo-pregnen-(5)-on-(20) (VI) aus III. 140 mg krist. 3 β -Trifluoroacetoxy-21-diazo-pregnen-(5)-on-(20) (III) vom Smp. 117° wurden in 7 cm³ Methanol gelöst, mit 200 mg KHCO₃ in 2 cm³ Wasser versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 108 mg Rohprodukt, die an 3 g Al₂O₃ chromatographiert wurden. Die mit Benzol und Benzol-Äther (9:1) eluierten Anteile (94 mg) gaben aus Aceton-Äther 45 mg hellgelbe Kristalle, Smp. und Misch-Smp. mit authentischem VI 144–146°. Erhitzen mit Eisessig gab das bekannte krist. 21-Acetoxy-pregnen-(5)-ol-(3 β)-on-(20) (Mischprobe).

Umsetzungsversuche von 3-Keto-ätien-(4)-säure-methylester mit Trifluoressigsäure-anhydrid in Pyridin (Modellversuch). 50 mg 3-Keto-ätien-(4)-säure-methylester vom Smp. 132–133° wurden in 0,2 cm³ abs. Pyridin gelöst, mit 0,1 cm³ Trifluoressigsäure-anhydrid versetzt und 45 Minuten bei 20° stehengelassen. Dann wurde in Chloroform-Äther (1:3) gelöst, mit verd. HCl, Sodälösung und Wasser gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wog nur 1 mg. Die vereinigten wässrigen Waschlösungen wurden mit Soda alkalisch gemacht und 2 Std. bei 20° stehengelassen, wobei langsam Trübung eintrat. Dann wurde mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen und getrockneten Auszüge gaben bei Eindampfen 42 mg Rückstand, der aus Äther-Petroläther leicht kristallisierte. Smp. und Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial 131–132°. — Ein weiterer Versuch mit 3,11-Diketo-ätien-(4)-säure-methylester gab ein ganz analoges Resultat.

3-Keto-11 α -trifluoroacetoxy-ätien-(4)-säure-methylester (XI). 70 mg 3-Keto-11 α -oxy-ätien-(4)-säure-methylester (X) vom Smp. 167–169° wurden in 1 cm³ abs. Dioxan gelöst, mit 0,1 cm³ Trifluoressigsäure-anhydrid versetzt und ½ Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurde mit Chloroform-Äther (1:3) verdünnt, mit Wasser, Sodälösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (96 mg) wurde in Benzol gelöst und durch wenig Al₂O₃ filtriert. Das eingedampfte Filtrat gab aus Äther-Petroläther 51 mg farblose Plättchen, Smp. 116–117°, $[\alpha]_D^{20} = +118,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,241$ in Chloroform).

12,45 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $n_D^{20} = +1,47^\circ \pm 0,02^\circ$

Trocknung zur Analyse bei 80°.

3,621 mg Subst. gaben 8,300 mg CO₂ und 2,180 mg H₂O (OAB)

C₂₂H₂₀O₅F₃ (430,45) Ber. C 62,43 H 6,61% Gef. C 62,55 H 6,74%

Das Produkt war nicht sehr haltbar.

3-Keto-11 α -trifluoroacetoxy-ätien-(4)-säure (VIII). 78 mg 3-Keto-11 α -oxy-ätien-(4)-säure (VII) vom Smp. 254–260° wurden in 1 cm³ abs. Dioxan gelöst, mit 0,1 cm³ Trifluoressigsäure-anhydrid versetzt und ½ Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurden 0,3 cm³ Wasser zugegeben und 1 Std. bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde in Chloroform-Äther (1:3) aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (106 mg rohe Säure VIII) kristallisierte bisher nicht.

Methylierung. Zur Kontrolle wurden 25 mg obiger roher Säure VIII mit ätherischem Diazomethan methyliert. Das Rohprodukt (24 mg) wurde in Benzol durch wenig Al₂O₃ filtriert. Das eingedampfte Filtrat gab aus wenig Äther-Petroläther 17 mg farblose Plättchen, Smp. und Misch-Smp. mit dem Methylester XI 115–117°.

11 α -Trifluoroacetoxy-21-diazo-progesteron (IX). 82 mg rohe Säure VIII wurden in 2 cm³ abs. Benzol gelöst, bei 5° mit 0,3 cm³ Oxalylchlorid in 8 cm³ abs. Benzol versetzt und 20 Minuten bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft; der Rückstand wurde in 4 cm³ abs. Benzol gelöst, bei 0° in die trockene destillierte Lösung von ca. 200 mg Diazomethan in ca. 10 cm³ Äther eingetragen und 1 ½ Std. bei 22° stehen-

gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 2 g Al_2O_3 chromatographiert. Es konnten keine Kristalle erhalten werden. Für den folgenden Versuch dienten 65 mg des mit Benzol und Benzol-Äther eluierbaren blassgelben Harzes.

11 α -Oxy-21-diazo-progesteron (XII) aus IX. Die genannten 65 mg rohes Diazoketon IX wurden in 8 cm³ Methanol gelöst, mit 200 mg KHCO_3 in 4 cm³ Wasser versetzt und 2 Tage bei 22° stehengelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Chloroform-Äther-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 45 mg Rückstand. Aus Aceton-Äther 28 mg Kristalle vom Smp. 135–137°. Das Produkt ist unbeständig, daher konnte keine Mischprobe mit dem früher beschriebenen^d) Präparat ausgeführt werden. Die Verseifung von IX zu XII kann rascher auch mit K_2CO_3 in wässrigem Methanol, zweckmässig unter O_2 -Ausschluss, ausgeführt werden.

11-Epi-corticosteron-21-monoacetat (XIII) aus XII via IX. 40 mg rohes XII (obige Kristalle und Mutterlaugen) wurden mit 1 cm³ Eisessig $\frac{1}{2}$ Std. auf 100–105° erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in abs. Benzol durch wenig Al_2O_3 filtriert. Das eingedampfte Filtrat (38 mg) gab aus Aceton-Äther 21 mg farblose Nadeln, Smp. 156–160°, Misch-Smp. mit authentischem XIII ohne Depression.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor unseres Instituts (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Teilsynthese von 11-Epi-corticosteron unter Verwendung von Trifluoressigsäure-estern als Zwischenprodukten wird beschrieben.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Analyse der Metalle. Zweiter Band. Betriebsanalysen. Erster Teil. Aluminium bis Schwefel. Herausgegeben vom Chemikerausschuss der Gesellschaft Deutscher Metallhütten- und Bergleute e.V. Dr.-Ing. *O. Proske*, Leiter, Prof. Dr. *H. Blumenthal* und Dr. *F. Ensslin*, stellv. Leiter. XII+716 Seiten, 174 Abbildungen, 17 × 25,5 cm. Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1953. Preis (1. u. 2. Teil zusammen) geb. DM 114.—.

Analyse der Metalle. Zweiter Band. Betriebsanalysen. Zweiter Teil. Selen bis Zirkonium. Physikalisch-chemische Verfahren. Herausgegeben vom Chemikerausschuss der Gesellschaft Deutscher Metallhütten- und Bergleute e.V. Dr.-Ing. *O. Proske*, Leiter, Prof. Dr. *H. Blumenthal* und Dr. *F. Ensslin*, stellv. Leiter. IV+706 Seiten, 174 Abb., 17 × 25,5 cm. Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1953. Preis (mit 1. Teil) geb. DM 114.—.

Annuaire de la Faculté des Sciences (Université de Sofia) — Physique et Mathématiques. Tome XLVII, livre 1, 1950/51—1951/52, 268 p., 15,5 × 23,5 cm. Edit. Drjavno Izdatelstvo «Nauka i Izkustvo», Sofia, Bulgarie.

Annuaire de la Faculté des Sciences (Université de Sofia) — Physique et Mathématiques. Tome XLVII, livre 1, partie II, 1950/51—1951/52, 176 p., 15,5 × 23,5 cm. Edit. Drjavno Izdatelstvo «Nauka i Izkustvo», Sofia, Bulgarie.