

1,1,6,6-Tetraphenyl-hexatrien-(1,3,5) (XII). 250 mg Tetraphenyldiol XI wurden in 2 cm<sup>3</sup> nach unserer Methode hergestellter Metaphosphorsäure<sup>1)</sup> gelöst und langsam auf 70° gebracht. Bald darauf schied sich ein stark fluoreszierendes Öl aus. Nach dem Erkalten hat man das Reaktionsgemisch in wenige cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen. Das gelbe Öl wurde sofort fest. Aus abs. Äthanol gelbe Prismen. Smp. 200–202°<sup>2)</sup>. Ausbeute fast quantitativ.

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub> (384,5) Ber. C 93,70 H 6,29% Gef. C 93,19 H 6,66%

### Zusammenfassung.

Die Herstellung von  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure aus  $\beta$ -Keto-adipinsäure wird beschrieben. Der  $\beta$ -Methoxy-adipinsäure-dimethylester kann durch eine *Grignard*'sche Synthese in 1,1,6,6-Tetraphenyl-3-methoxy-hexandiol-(1,6) und hierauf in Tetraphenylhexatrien umgewandelt werden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 6. Teilsynthese von 11-Epi-corticosteron.

Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 86. Mitteilung<sup>3)</sup>4)

von F. Reber, A. Lardon und T. Reichstein.

(9. XI. 53.)

Durch Erwärmen von Corticosteron-acetat (I) mit HCl in Eisessig und anschliessende Acetylierung erhielten *Shoppee & Reichstein*<sup>b)</sup> ein Gemisch von Reaktionsprodukten, aus dem sich neben unverändertem Ausgangsmaterial I zwei isomere Anhydro-corticosteron-acetate II und III sowie in kleiner Menge ein Kristallinat IV vom Smp. 122–125°,  $[\alpha]_D^{20} = +187^\circ \pm 4^\circ$  (in Aceton) isolieren liessen. Die Analysen dieses Kristallinats IV passten auf die Formel C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>, und bei der Dehydrierung mit CrO<sub>3</sub> lieferte es 11-Dehydro-corticosteron-acetat (XXIX). Es wurde ihm daher mit Vorbehalt Formel XXVIII eines 11-Epi-corticosteron-21-monoacetats zugeschrieben, obwohl für eine Epimerisierung der 11-ständigen HO-Gruppe des Corticosterons durch Säuren keine Analogien angegeben werden konnten.

Nachdem *Gallagher & Long*<sup>5)</sup> bereits 1946 die ersten 11 $\alpha$ -Oxysteroiden bereitet und gezeigt haben, dass die 11 $\alpha$ -Oxygruppe leicht acetylierbar ist, wurde bereits klar, dass die obige Formulierung für das genannte Kristallinat IV nicht richtig sein kann. Vorliegende

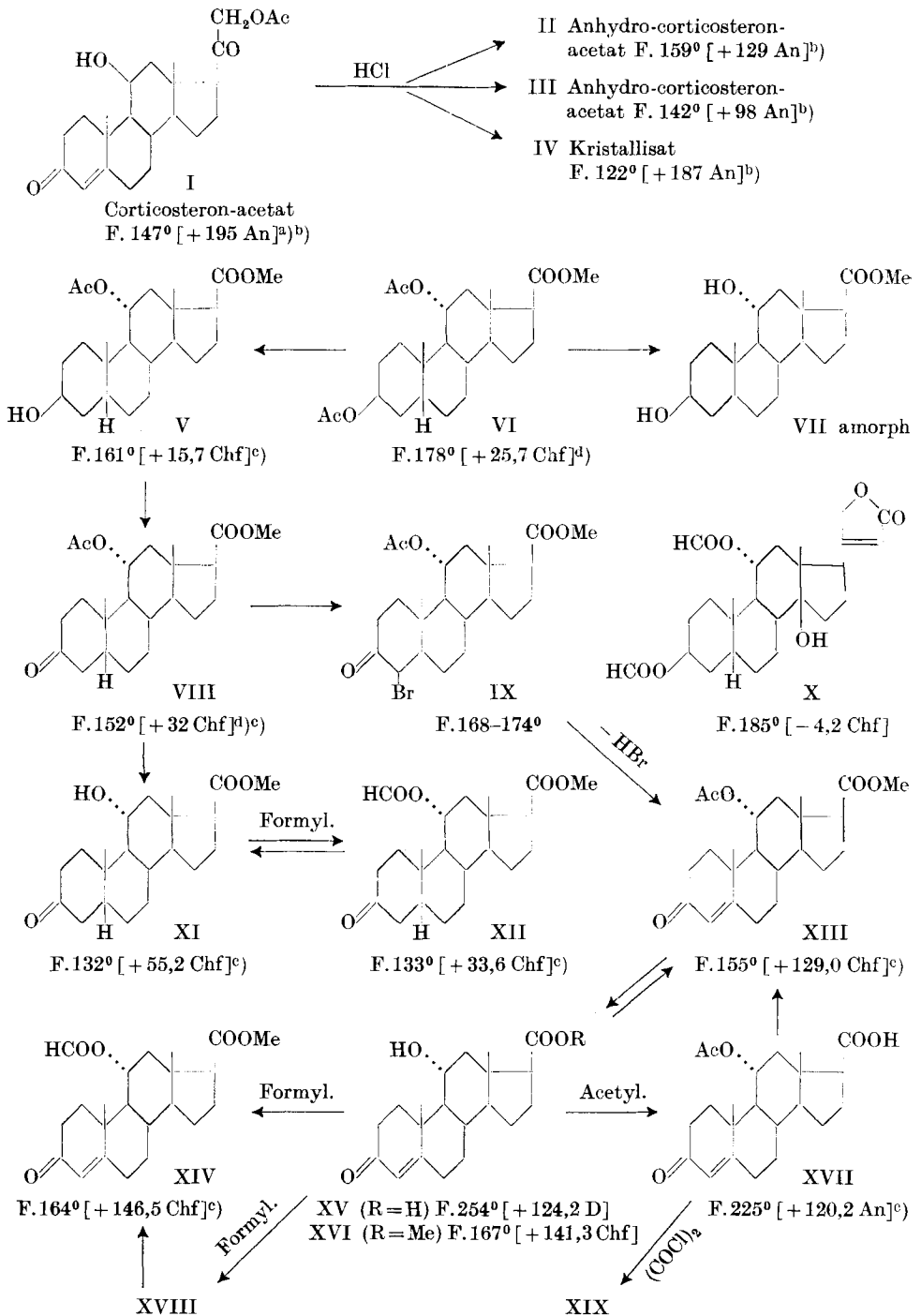
<sup>1)</sup> Siehe z. B. *P. Karrer & M. Viscontini*, *Helv.* **29**, 711 (1946).

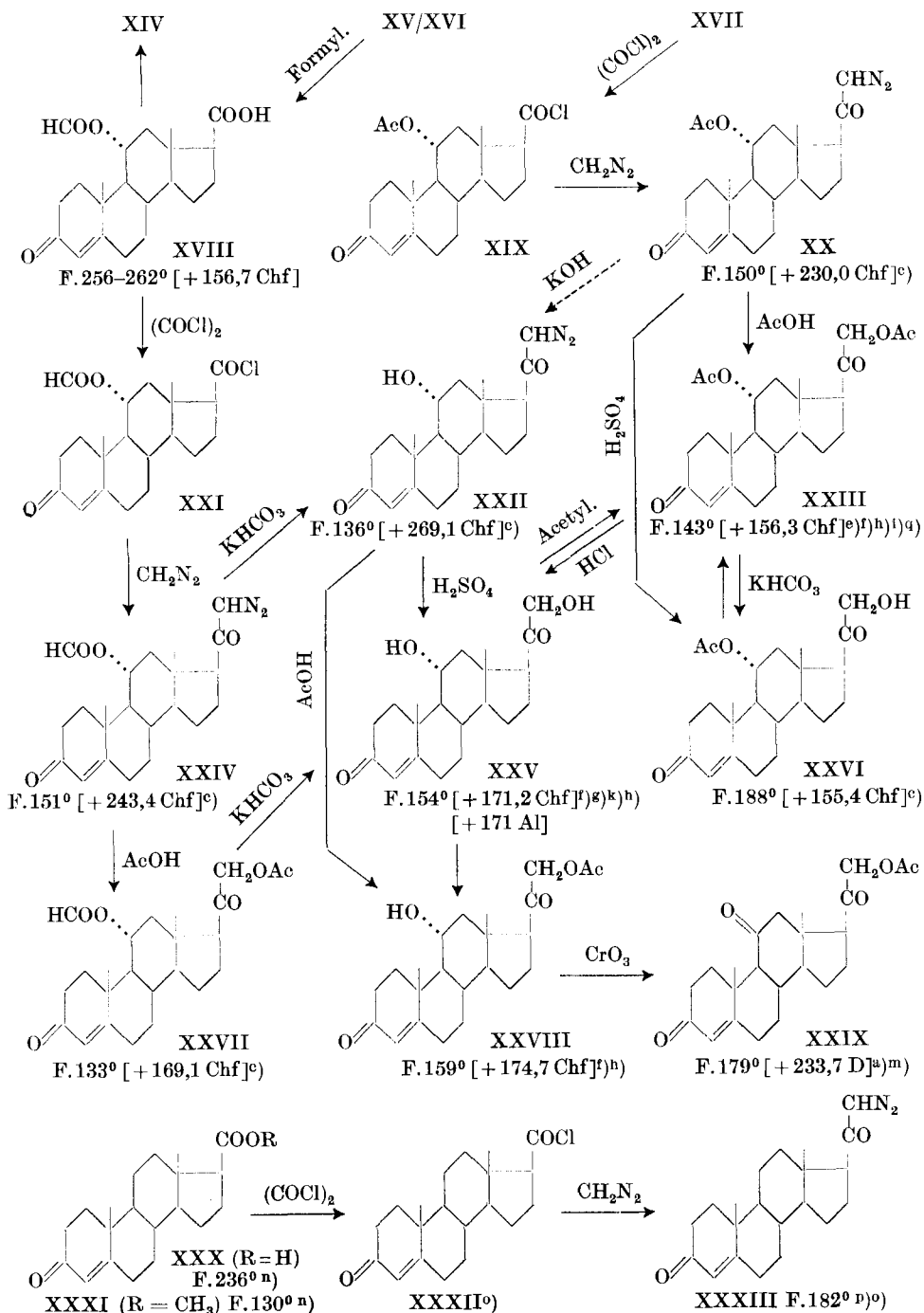
<sup>2)</sup> Die Literatur gibt einen Smp. von 202–205°. *G. Wittig & A. Klein*, *B.* **69**, 2087 (1936); *J. Schmitt*, *A.* **547**, 103 (1941).

<sup>3)</sup> 85. Mitteilung: *A. Lardon & T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **27**, 287 (1952).

<sup>4)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 48.

<sup>5)</sup> *W. P. Long & T. F. Gallagher*, *J. Biol. Chem.* **162**, 511 (1946); *T. F. Gallagher & W. P. Long*, *J. Biol. Chem.* **162**, 521 (1946).





Ac = CH<sub>3</sub>CO–, Me = CH<sub>3</sub>–. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Al = Äthanol, An = Aceton, Chf = Chloroform, D = Dioxan.

Arbeit hatte ursprünglich den Zweck, authentisches 11-Epi-corticosteron (XXV) und seine drei Acetate durch Teilsynthese zu bereiten und das 21-Monoacetat XXVIII mit dem Kristallisat IV zu vergleichen. 11-Epi-corticosteron-diacetat (XXIII) ist in kleiner Menge bereits von *Gallagher*<sup>e)</sup> hergestellt, aber nicht kristallisiert erhalten worden. Vor kurzem wurde freies 11-Epi-corticosteron (XXV) von verschiedenen Forschergruppen aus Cortexon (11-Desoxycorticosteron) auf mikrobiologischem Wege<sup>1) f) h) k)</sup> oder aus 11 $\alpha$ -Oxy-progesteron mit Nebennierenbrei<sup>g)</sup> in Kristallen bereitet und in das krist. 21-Monoacetat XXVIII<sup>h)</sup> sowie das krist. Diacetat XXIII<sup>f) g) h) i)</sup> übergeführt. Eine Teilsynthese des letzteren auf rein chemischem Wege haben wir kürzlich ebenfalls beschrieben<sup>l)</sup>. Inzwischen sind neue Teilsynthesen des Diacetats XXIII bekanntgeworden<sup>q)</sup>. Obwohl der ursprüngliche Zweck damit teilweise erreicht war<sup>2)</sup>, wird hier über eine weitere Teilsynthese berichtet. Sie hat den Vorteil, nicht nur die Ester, sondern auch das freie 11-Epi-corticosteron in guter Ausbeute zu liefern. Der benützte Weg über das 11-Formiat ist auch zur Herstellung anderer alkali-empfindlicher Steroide sehr gut brauchbar, worüber demnächst berichtet werden wird<sup>3)</sup>.

a) *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 953 (1937); *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944).

b) *C. W. Shoppee & T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 1316 (1943).

c) Exper. Teil dieser Arbeit.

d) *A. Katz*, *Helv.* **30**, 883 (1947); **31**, 993 (1948).

e) *T. F. Gallagher*, Recent Progress in Hormone Research, Proceed. of the Laurentian Conference, Vol. 1, p. 95 (Academic Press Inc., New York, 1947).

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

g) *J. Romo, A. Zaffaroni, J. Hendrichs, G. Rosenkranz, C. Djerassi & F. Sondheimer*, *Chemistry and Industry* **1952**, 783, 834.

h) *F. W. Kahnt, Ch. Meystre, R. Neher, E. Vischer & A. Wettstein*, *Exper.* **8**, 422 (1952).

i) *A. Lardon & T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **27**, 287 (1952).

k) *J. Fried, R. W. Thoma, J. R. Gerke, J. H. Herr, M. N. Donin & D. Perlman*, *Am. Soc.* **74**, 3962 (1952).

l) *J. v. Euw & T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 988 (1942).

m) *M. Steiger & T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 1040 (1937).

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

o) *T. Reichstein & J. v. Euw*, *Helv.* **23**, 136 (1940).

p) *F. Sondheimer, G. Rosenkranz, O. Mancera & C. Djerassi*, *Am. Soc.* **75**, 2601 (1953).

1) Methode von *H. D. Peterson & H. C. Murray*, *Am. Soc.* **74**, 1871 (1952).

2) Bei dem Kristallisat von *Shoppee & Reichstein*<sup>b)</sup> dürfte es sich am ehesten um ein ungefähr konstant schmelzendes Mischkristallisat von Corticosteron-acetat (I) mit einer unbekanntem Verunreinigung gehandelt haben.

3) Inzwischen haben *H. Hirschmann, F. B. Hirschmann & G. W. Farrel*, *Am. Soc.* **75**, 4862 (1953), über die Teilsynthese von 16 $\alpha$ -Oxycortexon-diacetat berichtet, für die auch ein Formiat als Zwischenprodukt verwendet wurde.

Als Ausgangsmaterial diente  $3\beta, 11\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäuremethylester (VI)<sup>a)</sup><sup>1)</sup>. Partielle Verseifung mit HCl in Methanol lieferte vorwiegend den  $3\beta$ -Oxy- $11\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (V) in 73% Ausbeute. Die Mutterlauge, hauptsächlich ein Gemisch von Dioxyster VII, Monoacetat V und Diacetat VI, gab nach Acetylierung wieder reines Diacetat VI. Dass tatsächlich vorwiegend die  $3\beta$ -Acetoxygruppe verseift wurde, folgt aus der Tatsache, dass das Monoacetat V bei der Dehydrierung mit  $\text{CrO}_3$  in den bekannten 3-Keto- $11\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (VIII)<sup>d)</sup> überging, der mit Semicarbazidacetat ein Semicarbazon lieferte. Auch die weitere Synthese ist für die Konstitution von V beweisend. Der aus V fast quantitativ erhaltene Keto-ester VIII lieferte bei der Bromierung einen krist. Bromester IX. Die Mutterlauge wurde mit Zn wieder zu VIII entbromt. Aus dem krist. Bromester IX erhielten wir nach der Semicarbazidmethode<sup>2)</sup> den 3-Keto- $11\alpha$ -acetoxy-ätien-(4)-säure-methylester (XIII), dessen alkoholische Lösung im UV. ein Absorptionsmaximum bei  $240\text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,23$ ) zeigte. Der Ester lieferte bei alkalischer Verseifung unter  $\text{O}_2$ -Ausschluss die freie Oxysäure XV neben wenig Methylester XVI. Acetylierung der Säure XV gab 3-Keto- $11\alpha$ -acetoxy-ätien-(4)-säure (XVII), die sich durch Sublimation im Vakuum leicht reinigen liess. Daraus sollte das Säurechlorid XIX nach der Methode von *Wilds & Shunk*<sup>o)</sup> bereitet werden. Wir haben diese Reaktion zunächst nochmals an 3-Keto-ätien-(4)-säure (XXX) als Modell ausprobiert. Zur Überführung ins Chlorid XXXII haben *Wilds & Shunk* das Na-Salz dieser Säure XXX in Benzol suspendiert und in Gegenwart von etwas Pyridin bei  $0^\circ$  mit Oxalylchlorid versetzt und nur 4 Minuten bei  $15^\circ$  reagieren lassen. Bei unseren Kontrollversuchen erwies sich weder die Verwendung des Na-Salzes noch der Zusatz von Pyridin als vorteilhaft. Das Chlorid XXXII wurde zwar erhalten, doch schwankte die Ausbeute stark und das Produkt war stets unrein, denn nach Behandlung mit Diazomethan wurde daraus neben Diazoprogesteron (XXXIII) stets der Methylester XXXI erhalten. Konstante Ausbeuten an reinem Chlorid (das mit Diazomethan nur XXXIII und keinen Methylester XXXI lieferte) liessen sich erzielen, als die freie Säure XXX mit Oxalylchlorid in Benzol ohne Pyridinzusatz bei  $20^\circ$  behandelt wurde. Nebenreaktionen oder Verfärbungen wurden auch nach einstündigem Stehen nicht beobachtet. Bei Anwendung dieser Bedingungen wurde aus der Säure XVII über das Chlorid XIX das krist.  $11\alpha$ -Acetoxy-21-diazo-progesteron (XX) erhalten. Durch Erwärmen mit Eisessig lieferte es das krist. 11-Epi-corticosteron-diacetat (XXIII), während mit wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  das krist. 11-Monoacetat XXVI erhalten wurde. Letzteres liess sich aus dem Diacetat XXIII auch durch

<sup>1)</sup> Nomenklatur nach Helv. **34**, 1680 (1951).

<sup>2)</sup> *T. H. Kritchevsky & T. F. Gallagher*, Am. Soc. **73**, 184 (1951); *B. A. Koechlin, T. H. Kritchevsky & T. F. Gallagher*, Am. Soc. **73**, 189 (1951).

Verseifung mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol bereiten. Um die  $11\alpha$ -Acetogruppe zu verseifen, sind energischere Bedingungen nötig. Da die Ketolseitenkette gegen freies Alkali empfindlich ist, wurde das Diacetat XXIII oder das 11-Monoacetat XXVI längere Zeit mit HCl in Methanol gekocht, worauf sich durch Chromatographie neben XXVI freies 11-Epi-corticosteron (XXV) in Kristallen isolieren liess. Das Präparat war nach Eigenschaften und Mischprobe identisch mit einem auf mikrobiologischem Wege bereiteten Präparat<sup>1)</sup>. Für die präparative Gewinnung von XXV ist dieser Weg aber ungünstig. Wir versuchten daher zunächst, das acetylierte Diazoketon XX alkalisch zu verseifen. In Gegenwart von Luft verwandelte sich dieses mit KOH in Methanol bereits bei  $20^\circ$  rasch in eine rotbraune Harzmasse, aus der auch nach Chromatographie keine Kristalle isolierbar waren. Bei Ausschluss von Sauerstoff liess sich eine kleine Menge freies  $11\alpha$ -Oxy-21-diazo-progesteron (XXII) erhalten, das aber nicht als solches isoliert, sondern durch Erwärmen mit Eisessig und anschliessender Oxydation mit  $\text{CrO}_3$  in 11-Dehydro-corticosteron-acetat (XXIX) übergeführt wurde. Die Ausbeuten waren aber so schlecht, dass dieser Weg verlassen wurde. Auch Diazoprogeron (XXXIII) gibt mit KOH in Methanol bei  $20^\circ$  rasch braune Kondensationsprodukte. — Bei der Suche nach leichter verseifbaren Estern zum vorübergehenden Schutz der  $11\alpha$ -Oxygruppe haben sich die Formiate als besonders geeignet erwiesen. Die  $11\alpha$ -Formoxygruppe ist bereits mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol bei  $20^\circ$  verseifbar; als Beispiel wird die Bereitung und Verseifung des 3-Keto- $11\alpha$ -formoxy-ätiansäure-methylesters (XII) beschrieben. Die Formiate kristallisieren zudem oft besser als die Acetate; als Beispiel beschreiben wir das Sarmentogenin-diformiat (X), das ausgezeichnet kristallisiert und recht scharf schmilzt, während das Diacetat bisher nie mit scharfem Smp. erhalten wurde<sup>d)</sup>. Formylierung der Säure XV gab die krist. 3-Keto- $11\alpha$ -formoxy-ätien-(4)-säure (XVIII). Sie wurde zur Charakterisierung in ihren Methylester XIV übergeführt, der auch durch Formylierung des Methylesters XVI erhalten wurde. Die Säure XVIII gab mit Oxalylchlorid wie oben das Chlorid XXI und daraus mit Diazomethan das krist.  $11\alpha$ -Formoxy-21-diazo-progesteron (XXIV), das sich mit  $\text{KHCO}_3$  in wässrigem Methanol in ausgezeichneter Ausbeute zum freien  $11\alpha$ -Oxy-21-diazo-progesteron (XXII) verseifen liess. Letzteres gab mit wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in Dioxan glatt das freie 11-Epi-corticosteron (XXV) und mit Eisessig das krist. 21-Monoacetat XXVIII, das sich auch aus XXV durch partielle Acetylierung erhalten lässt<sup>h)</sup>. Das formylierte Diazoketon XXIV wurde auch noch mit Eisessig erwärmt, wobei das krist. 11-Epi-corticosteron-11-formiat-21-acetat (XXVII) entstand. Auch

<sup>1)</sup> Wir danken den Herren Dr. A. Wettstein, Dr. E. Vischer und Dr. Ch. Meystre von der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, freundlichst für die Überlassung des Vergleichsmaterials.

dieses gab bei der Verseifung mit  $\text{KHCO}_3$  freies 11-Epi-corticosteron (XXV), ebenfalls in ausgezeichneter Ausbeute.

### Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis  $200^\circ$  etwa  $\pm 2^\circ$ , darüber etwa  $\pm 3^\circ$ . Substanzproben zur Drehung wurden 1 Std. bei 0,01 Torr und  $70^\circ$  getrocknet, zur Analyse, wo nichts anderes erwähnt, 3 Std. bei 0,01 Torr und  $100^\circ$  über  $\text{P}_2\text{O}_5$ , bei Verbindungen mit freien HO-Gruppen mit Einwaage im Schweinchen. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Zusatz von Wasser, Ausschütteln mit Äther (oder Chloroform-Äther-(1:3)), Waschen mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen.

Ausführung der Reduktionsprobe: 0,5 mg Substanz im Glühröhr mit wenig (ca. 0,1  $\text{cm}^3$ ) Methanol heiss lösen, abkühlen und bei  $20^\circ$  mit 0,1  $\text{cm}^3$  der folgenden, frisch bereiteten Lösung versetzen: 1  $\text{cm}^3$  0,1-n.  $\text{AgNO}_3$ -Lösung mit 0,5  $\text{cm}^3$  2-n. reiner NaOH-Lösung und dann mit soviel verd.  $\text{NH}_3$  versetzen bis das  $\text{Ag}_2\text{O}$  gerade gelöst ist. (Nach Gebrauch vernichten, da beim Stehen explosive Stoffe entstehen.) Schwarzfärbung nach maximal 2 Min. gilt als positive Reaktion.

Alle Chromatogramme wurden nach der Durchlaufmethode<sup>1)</sup> ausgeführt. Das dazu benötigte  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wurde ohne Anwendung von Säure von Alkali befreit<sup>2)</sup>, aber nur bei  $185^\circ$  reaktiviert.

3 $\beta$ -Oxy-11 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (V). 1,559 g 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester (VI)<sup>d)</sup> vom Smp.  $177$ – $179^\circ$  mit 300  $\text{cm}^3$  1-proz. HCl in Methanol bei  $30^\circ$  unter Schütteln gelöst und 16 Std. bei  $30^\circ$  stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther-(1:5) gab 1,453 g rohes Neutralprodukt, das an 45 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1–3 (eluiert mit Petroläther-Benzol) gaben nur 10 mg Öl.

Die Fraktionen 4–18 (1,176 g, eluiert mit Benzol und Benzol-Äther-(85:15)) gaben aus Äther 1,032 g (73%) Stäbchen, Smp.  $159$ – $161^\circ$ .

Die Fraktion 19 (eluiert mit Äther) gab noch 267 mg amorphes Material, das zusammen mit den 144 mg Mutterlaugen von V wieder acetyliert wurde. Der Ester gab aus Äther farblose Stäbchen, Smp.  $161$ – $162^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{19} = +15,7^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,9167$  in Chloroform).

19,436 mg Subst. zu 1,0094  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,30^\circ \pm 0,02^\circ$

3,147 mg Subst. gaben 8,099 mg  $\text{CO}_2$  und 2,607 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (OAB)

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$  (392,52) Ber. C 70,37 H 9,25% Gef. C 70,23 H 9,27%

3-Keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (VIII)<sup>d)</sup> aus V. 1,0 g 3 $\beta$ -Oxy-11 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (V) vom Smp.  $160$ – $161^\circ$  in 10  $\text{cm}^3$  Eisessig innerhalb 80 Min. bei  $20^\circ$  mit 11  $\text{cm}^3$  2-proz.  $\text{CrO}_3$ -Eisessig-Lösung (entspr. 0,22 g  $\text{CrO}_3$ ) in 10 Portionen versetzt. Zuletzt wurde noch 2 Std. bei  $20^\circ$  stehengelassen, worauf noch eine Spur  $\text{CrO}_3$  nachweisbar war. Nach Zusatz von 1  $\text{cm}^3$  Methanol wurde noch 2 Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 994 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 909 mg farblose Plättchen, Smp.  $152$ – $154^\circ$ , Mischprobe mit authentischem Material<sup>d)</sup> ebenso.

4-Brom-3-keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (IX). 700 mg 3-Keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp.  $152$ – $154^\circ$  in 3,5  $\text{cm}^3$  reinstem Eisessig bei  $0^\circ$  innerhalb 17 Min. tropfenweise mit 315 mg Brom (= 1,1 Mol) in 3,75  $\text{cm}^3$  Eisessig versetzt und anschliessend noch 5 Min. bei  $20^\circ$  stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 867 mg Rohprodukt. Aus Äther 713 mg (85%) farblose Klötzchen, Smp.  $168$ – $174^\circ$ . Die Mutterlauge (154 mg) gab nach Entbromung mit Zn + Eisessig 129 mg Rohprodukt und daraus 70 mg krist. Ausgangsmaterial VIII.

1) *T. Reichstein & C. W. Shoppee*, *Transact. Faraday Soc.* **7**, 305 (1949).

2) Bereitet nach *J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1287 (1944), S. 1292, Fussnote 2.

3-Keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätien-(4)-säure-methylester (XIII). 710 mg krist. 4-Brom-3-keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (IX) vom Smp. 168—174° in 35 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig mit der Lösung von 620 mg Semicarbazidhydrochlorid und 920 mg Na-Acetat-trihydrat in 1,5 cm<sup>3</sup> Wasser unter N<sub>2</sub> 2 Std. auf 65° erwärmt. Dann wurden 7,8 cm<sup>3</sup> frisch dest. Brenztraubensäure und 2,2 g Na-Acetat-trihydrat in 10,7 cm<sup>3</sup> Wasser zugesetzt und 1½ Std. auf 70°, dann noch ¼ Std. auf 80° erwärmt. Nach Zugabe von weiteren 3,3 cm<sup>3</sup> Brenztraubensäure wurde 15 Std. bei 20° stengelassen. Die hellgelbe Lösung wurde im Vakuum bei 30° auf 35 cm<sup>3</sup> eingengt, mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und dreimal mit je 150 cm<sup>3</sup> Chloroform-Äther-(1:4) ausgeschüttelt. Die wiederholt mit Sodalösung und Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 600 mg hellgelbes Rohprodukt, das an 18 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 1 und 2 (eluiert mit Petroläther-Benzol-(2:1)) gaben 29 mg Eluat. Aus Äther-Petroläther kleine Klötze, Smp. 132—150° (Gemisch von VIII und XIII).

Die Fraktionen 3—11 (479 mg, eluiert mit Petroläther-Benzol-(1:1) und reinem Benzol) gaben aus Äther-Petroläther 419,5 mg (71,5%) ungesättigten Ester XIII, Smp. 153—155°.

Die Fraktionen 12—14 (eluiert mit Äther) gaben noch 38,5 mg amorphes Material.

Der Ester XIII, zur Analyse aus Äther-Hexan kristallisiert, gab Plättchen oder flache Stäbchen mit gezacktem Rand, Smp. 155—157°;  $[\alpha]_D^{18} = +129,0 \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,0622$  in Chloroform).

10,722 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +1,37^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,994 mg Subst. gaben 10,382 mg CO<sub>2</sub> und 2,870 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (388,49) Ber. C 71,10 H 8,30% Gef. C 70,94 H 8,04%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Alkohol zeigte ein Maximum bei 240 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,23$ . Misch-Smp. mit dem gesättigten Ketoester VIII vom Smp. 153—155°: 128—153°.

3-Keto-11 $\alpha$ -oxy-ätien-(4)-säure (XV). 3,45 g 3-Keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätien-(4)-säure-methylester (XIII) vom Smp. 153—156°, in 50 cm<sup>3</sup> 7-proz. KOH-Lösung in Methanol unter N<sub>2</sub> gelöst, im Bombenrohr unter N<sub>2</sub> eingeschmolzen und 3 Std. auf 65° (siedendes Methanol) erhitzt. Nach Erkalten wurde mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, das Methanol im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Diese Auszüge gaben 190 mg Neutralstoff (Ester XVI). Die wässrige Phase wurde bei 0° mit HCl angesäuert (Säure fiel amorph aus) und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und kurz über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 3,04 g rohe, fast farblose Säure. Aus Aceton-Äther Prismen, Smp. 254—260°;  $[\alpha]_D^{18} = +124,2^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,604$  in Dioxan). Für die weitere Verarbeitung diente das Rohprodukt.

Methylester XVI. Obiges neutrales Nebenprodukt gab aus Aceton-Äther 160 mg farblose Nadelchen, Smp. 167—169°;  $[\alpha]_D^{19} = +141,3^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,927$  in Chloroform).

9,30 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +1,31^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Gleiche Kristalle (Mischprobe) wurden aus der freien Säure mit Diazomethan erhalten.

3-Keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätien-(4)-säure (XVII). 3,02 g rohe 3-Keto-11 $\alpha$ -oxy-ätien-(4)-säure (XV) in 12 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin und 10 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stengelassen und anschliessend noch 2 Std. auf 60° erwärmt. Dann wurde mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 1½ Std. auf 100° erhitzt<sup>1)</sup>. Es wurde im Vakuum eingedampft, mit verd. HCl versetzt und mit viel Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 3,26 g Rohprodukt. Aus Äther-Hexan 2,64 g (77%) gelbliche Stäbchen, Smp. 224—229°. Aus der Mutterlauge (0,62 g) liessen sich nach Methylierung mit Diazomethan und Chromatographie 0,215 g Methylester XIII vom Smp. 153—156° zurückgewinnen. Eine Probe

<sup>1)</sup> Vgl. *T. Reichstein & E. v. Arx, Helv. 23, 747 (1940).*



solcher Mutterlaugen aus früherem Versuch wurde auch im Molekularkolben bei 0,01 Torr auf 220° erhitzt, wobei noch eine kleine Menge krist. Säure herausdestillierte; die Hauptmenge blieb als brauner Kolbenrückstand. Die krist. Säure wurde zur Reinigung zuerst im Molekularkolben destilliert, wobei sie fast ohne Rückstand überging. Das Sublimat gab aus Äther-Hexan farblose Stäbchen, die zwischen 145–175° opak wurden, Smp. 225–229° (unter Gelbfärbung, Sintern ab 215°);  $[\alpha]_D^{17} = +120,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,9397$  in Aceton).

9,485 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +1,13^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,020 mg Subst. gaben 10,410 mg CO<sub>2</sub> und 2,989 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (374,46) Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,67 H 8,32%

Eine Probe wurde mit Diazomethan in Äther verestert und gab aus Äther-Hexan Plättchen, Smp. 153–155°, Mischprobe mit Methylester XIII ebenso.

Vorversuche zur Überführung von 3-Keto-ätien-(4)-säure (XXX) in 21-Diazo-progesteron (XXXIII). a) *Nach Originalvorschrift von Wilds & Shunko*. Der beste Versuch verlief wie folgt: 80 mg 3-Keto-ätien-(4)-säure (XXX) vom Smp. 244–249° in 2,74 cm<sup>3</sup> 0,1-n. carbonatfreier NaOH gelöst, bei 20° im Vakuum eingedampft und 2 Std. bei 105° und 0,01 Torr getrocknet. Dann wurde mit 1,6 cm<sup>3</sup> abs. Benzol angerieben, unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss mit 13 mg abs. Pyridin und bei 0° mit 0,32 cm<sup>3</sup> frisch dest. Oxalychlorid (Sdp. 61–62°) versetzt, wobei Gasentwicklung eintrat. Dann wurde innerhalb 4 Min. auf 15° erwärmt und im Vakuum bei 20° eingedampft. Der Rückstand wurde mit 1 cm<sup>3</sup> abs. Benzol aufgenommen und durch Glasfilter in eine auf –15° gekühlte, trockene (über KOH, dann über Na getrocknet) ätherische Diazomethanlösung (aus 1,5 g Nitrosomethylharnstoff) einfiltriert und ½ Std. bei 0°, dann noch 1 Std. bei 18° stehengelassen. Eindampfen bei 20° und Kristallisation aus Aceton-Äther gab 71,5 mg (83%) rohes 21-Diazoprogesteron, das aber noch merkliche Mengen Methylester XXXI enthielt, die sich durch Chromatographie abtrennen liessen.

b) *Aus freier Säure und ohne Pyridin*. 200 mg 3-Keto-ätien-(4)-säure (XXX) vom Smp. 240–252° mit 9 cm<sup>3</sup> abs. Benzol übergossen, unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss bei 0° mit 0,8 cm<sup>3</sup> frisch dest. Oxalychlorid versetzt und bei 20° unter öfterem Umschwenken stehengelassen. Die Kristalle gingen unter Gasentwicklung nach 20 Min. in Lösung. Es wurde noch weitere 20 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in 4 cm<sup>3</sup> abs. Benzol aufgenommen und bei –10° in eine trockene ätherische Diazomethanlösung (bereitet durch Destillation aus 3,5 g Nitrosomethylharnstoff, 3 Std. über festem KOH, dann 1 Std. über Na-Draht getrocknet) eingetragen und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum gab 236 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 129 mg (75%) krist. 21-Diazomethanprogesteron. Kristalle und Mutterlaugen wurden vereinigt und an 6,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Es wurden 118 mg reines 21-Diazoprogesteron (XXXIII) und kein Methylester XXXI erhalten. Die erst mit Äther eluierbaren Anteile (21,8 mg) gaben aus Aceton 15 mg eines hochschmelzenden Nebenprodukts in farblosen kleinen Blöcken; nach Umkristallisieren aus Aceton Smp. 248–253°.

4,081 mg Subst. gaben 11,394 mg CO<sub>2</sub> und 3,390 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

4,923 mg Subst. gaben 0,212 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 737 Torr) (OAB)

C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 76,55 H 9,48 N 4,25%  
(329,47) Gef. „ 76,19 „ 9,30 „ 4,82%

11 $\alpha$ -Acetoxy-21-diazo-progesteron (XX). 920 mg 3-Keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätien-(4)-säure (XVII) vom Smp. 220–228°, durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 30 cm<sup>3</sup> abs. Benzol suspendiert, bei 5° allmählich mit 4 cm<sup>3</sup> frisch dest. Oxalychlorid in 10 cm<sup>3</sup> Benzol versetzt und unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss und öfterem Umschwenken 45 Min. bei 20° stehengelassen, wobei die Kristalle in Lösung gingen. Dann wurde im Vakuum bei 20° eingedampft, der Rückstand (XIX) in 10 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst und bei 0° in trockene ätherische Diazomethanlösung (bereitet aus 5 g Nitroso-methylharnstoff durch Destillation, 3 Std. über festem KOH und 1 Std. über Na-Draht getrocknet) eingetragen und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum gab 990 mg Rohprodukt,

das in Benzol gelöst durch wenig  $\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert wurde. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat (925 mg) gab aus Aceton-Äther nach Impfen<sup>1)</sup> 565 mg hellgelbe Nadeln, Smp. 148–151°. Zur Analyse wurde nochmals aus abs. Äther umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln, Smp. 150–151° (Zers.);  $[\alpha]_D^{17} = +230,00 \pm 2^\circ$  ( $c = 1,0583$  in Chloroform).

10,683 mg Subst. zu 1,0094  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = +2,43^\circ \pm 0,02^\circ$

2,995 mg Subst. gaben 0,191  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (27°, 730 Torr)<sup>2)</sup> (OAB)

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$  (398,49) Ber. N 7,03% Gef. N 6,97%

Die Mutterlaugen waren zur Überführung in XXIII noch gut brauchbar. Durch Chromatographie liessen sich auch weitere Mengen krist. Diazoketon XX daraus gewinnen.

11-Epi-corticosteron-diacetat (XXIII) aus XX. 375 mg 11 $\alpha$ -Acetoxy-21-diazo-progesteron (XX) vom Smp. 148–151° wurden in 2  $\text{cm}^3$  reinstem Eisessig  $\frac{1}{2}$  Std. auf 100–105° erhitzt, wobei 19  $\text{cm}^3$  Stickstoff erhalten wurden. Übliche Aufarbeitung gab 425 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther nach Impfen<sup>3)</sup> 270 mg farblose Nadeln, Smp. 141–144°. Die Mutterlauge (155 mg) gab nach Chromatographie noch 60 mg gleiche Kristalle. Zur Analyse wurde aus Aceton-Äther (1:20) umkristallisiert, Nadeln, Smp. 144–146°;  $[\alpha]_D^{18} = +156,3^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,305$  in Chloroform).

13,090 mg Subst. zu 1,0029  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +2,04^\circ \pm 0,02^\circ$

3,829 mg Subst. gaben 9,750 mg  $\text{CO}_2$  und 2,746 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (OAB)

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (430,52) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,49 H 7,99%

Reduktionsprobe stark positiv. Der Stoff gab mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eine hellgelbe Lösung, die auf schwarzer Unterlage betrachtet grüne Fluoreszenz zeigte wie Corticosteron und 17-Oxycorticosteron, nur etwas schwächer. Die Mischprobe mit dem früher beschriebenen, auf anderem Wege erhaltenen Präparat<sup>1)</sup> gab keine Smp.-Erniedrigung. Auch die Mischprobe mit einem auf mikrobiologischem Wege bereiteten Präparat verhielt sich gleich<sup>4)</sup>.

3-Keto-11 $\alpha$ -oxy-ätiansäure-methylester (XI). 550 mg 3-Keto-11 $\alpha$ -acetoxy-ätiansäure-methylester (VIII) vom Smp. 149–153° wurden mit 1 g KOH in 1  $\text{cm}^3$  Wasser und 15  $\text{cm}^3$  Methanol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 15  $\text{cm}^3$  Wasser versetzt, das Methanol im Vakuum entfernt, der Rückstand bei 0° mit HCl angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge wurden direkt mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und nach 10 Min. wie üblich gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (502 mg) kristallisierte lange nicht. Erst durch Verseifung des Formiats (siehe unten) konnten die ersten Kristalle erhalten werden. Aus Äther-Petroläther nach Impfen farblose Nadeln, Smp. 133–136°;  $[\alpha]_D^{21} = +55,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,176$  in Chloroform).

11,80 mg Subst. zu 1,0029  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = +0,65^\circ \pm 0,02^\circ$

4,507 mg Subst. gaben 11,935 mg  $\text{CO}_2$  und 3,700 mg  $\text{H}_2\text{O}$  (OAB)

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$  (348,46) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 72,27 H 9,19%

3-Keto-11 $\alpha$ -formoxy-ätiansäure-methylester (XII). 350 mg roher 3-Keto-11 $\alpha$ -oxy-ätiansäure-methylester (XI) (amorph) wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 7  $\text{cm}^3$  abs. Pyridin gelöst und bei 0° unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss tropfenweise mit dem auf 0° vorgekühlten Gemisch von 4  $\text{cm}^3$  reinster 99-proz. Ameisensäure und 1,6  $\text{cm}^3$  Acetanhydrid versetzt, das vorher bereit und 4 Std. bei 18° für sich stehengelass-

1) Die ersten Impfkristalle wurden aus chromatographisch gereinigter Probe nach Anreiben mit abs. Äther erhalten.

2) Verbrannt in Stanniolkapsel.

3) Die ersten Resultate wurden aus einer chromatographisch gereinigten Probe nach mehrwöchigem Stehen in wenig abs. Äther erhalten.

4) Wir danken Herrn Dr. Ch. Meystre, Ciba Aktiengesellschaft, Basel, für die Ausföhrung der Mischprobe.

sen wurde<sup>1)</sup>. Anschliessend wurde 16 Std. bei 18° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 374 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 265 mg farblose Blättchen. Zur Analyse wurde nochmals analog umkristallisiert. Smp. 133–135°;  $[\alpha]_D^{19} = +33,6^0 \pm 1^0$  ( $c = 1,959$  in Chloroform).

19,65 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +0,66^0 \pm 0,02^0$

Trocknung bei 85°.

2,353 mg Subst. gaben 6,040 mg CO<sub>2</sub> und 1,810 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (376,47) Ber. C 70,18 H 8,57% Gef. C 70,05 H 8,61%

*Verseifung mit KHCO<sub>3</sub>*. 95 mg 3-Keto-11 $\alpha$ -formoxy-ätiansäure-methylester (XII) vom Smp. 132–135° in 8 cm<sup>3</sup> Methanol mit 200 mg KHCO<sub>3</sub> in 4 cm<sup>3</sup> Wasser 3 Tage bei 20° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 88 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 79 mg farblose Nadeln, Smp. 129–132°. Dieses Material diente zum Impfen des amorphen Oxy-esters XI, der darauf kristallisierte und bei der Mischprobe auch keine Depression gab. Misch-Smp. mit dem Formiat XII: 105–125°.

Sarmentogenin-diformiat. 100 mg Sarmentogenin vom Smp. 265–275°, durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum getrocknet, in 3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst, bei 0° tropfenweise mit 4 Std. vorher vorbereitetem Gemisch von 2 cm<sup>3</sup> wasserfreier Ameisensäure und 0,8 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei 18° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 118 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther-Petroläther 108 mg farblose Körner, Smp. 188–191°;  $[\alpha]_D^{22} = -4,2^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,119$  in Chloroform).

11,19 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{22} = -0,05^0 \pm 0,02^0$

3,974 mg Subst. gaben 9,792 mg CO<sub>2</sub> und 2,774 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> (446,52) Ber. C 67,24 H 7,68% Gef. C 67,24 H 7,81%

*Dehydrierungsversuch mit CrO<sub>3</sub>*. 20 mg Sarmentogenin-diformiat in 0,2 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,1 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung (entspr. 2 mg CrO<sub>3</sub>) versetzt und 1 Std. bei 18° stehengelassen, worauf noch CrO<sub>3</sub> nachweisbar war. Nach Zusatz von 0,1 cm<sup>3</sup> Methanol wurde noch 2 Std. stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 20 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 17 mg Kristalle, Smp. 185–188°, Mischprobe ebenso.

3-Keto-11 $\alpha$ -formoxy-ätien-(4)-säure (XVIII). 145 mg 3-Keto-11 $\alpha$ -oxy-ätien-(4)-säure (XV) vom Smp. 254–260° wurden durch Abdampfen mit Benzol getrocknet, in 3 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst und bei 0° unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss tropfenweise mit dem 4 Std. vorher bereiteten Gemisch von 2 cm<sup>3</sup> 99-proz. Ameisensäure und 0,8 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei 18° stehengelassen. Dann wurden 2 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und nochmals 4 Std. bei 18° stehengelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, bei 0° mit HCl angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mehrmals mit verd. HCl und Wasser gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Lösung gab beim Eindampfen im Vakuum 144 mg Rückstand. Aus Aceton-Petroläther 125 mg farblose Plättchen, Smp. 256–262°;  $[\alpha]_D^{23} = +156,7^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,021$  in Chloroform). Misch-Smp. mit der Oxy-säure XV: 227–250°.

10,24 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{23} = +1,60^0 \pm 0,02^0$

3,912 mg Subst. gaben 10,000 mg CO<sub>2</sub> und 2,800 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (360,43) Ber. C 69,97 H 7,83% Gef. C 69,76 H 8,01%

*Methylester XIV*. 55 mg 3-Keto-11 $\alpha$ -oxy-ätien-(4)-säure-methylester (XV) vom Smp. 167–169° wie bei XII beschrieben formyliert. Übliche Aufarbeitung gab 61 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 36 mg Kristalle, Smp. 160–165° und 8 mg vom Smp. 155–160°. Umkristallisieren gab dicke Nadeln, Smp. 164–167°;  $[\alpha]_D^{19} = +146,5^0 \pm 2^0$  ( $c = 1,249$  in Chloroform).

12,530 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +1,83^0 \pm 0,02^0$

3,285 mg Subst. gaben 8,480 mg CO<sub>2</sub> und 2,430 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (374,46) Ber. C 70,56 H 8,08% Gef. C 70,45 H 8,28%

<sup>1)</sup> Dieses Gemisch ist wie angegeben für jeden Versuch frisch zu bereiten und 4 Std. für sich stehenzulassen. Bei längerem Stehen zersetzt es sich und wird unbrauchbar.

Die Mischprobe mit dem Oxy-ester XVI schmolz bei 135–155°. Derselbe Ester wurde aus der Säure XVIII mit Diazomethan erhalten.

11 $\alpha$ -Formoxy-21-diazo-progesteron (XXIV). 400 mg 3-Keto-11 $\alpha$ -formoxy-ätiën-(4)-säure (XVIII) vom Smp. 248–263°, in 15 cm<sup>3</sup> abs. Benzol bei 5° mit 1,8 cm<sup>3</sup> frisch dest. Oxalylchlorid versetzt und weiter genau wie bei XX behandelt, gaben 465 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 201 mg hellgelbe Nadeln, Smp. 146–148°. Die Mutterlauge (264 mg) wurde an 6 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit Benzol-Äther eluierbaren Anteile (204 mg) gaben noch 141 mg Kristalle, Smp. 148–151°, Totalausbeute 342 mg. Zur Analyse wurde nochmals umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln, Smp. 151–152° (Zers.);  $[\alpha]_D^{19} = +243,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,257$  in Chloroform).

12,61 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{19} = +3,06^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung zur Analyse 2 Std. bei 21° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, für N<sub>2</sub>-Bestimmung Einwaage in Stanniolkapsel.

4,047 mg Subst. gaben 10,180 mg CO<sub>2</sub> und 2,690 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

4,381 mg Subst. gaben 0,280 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 735 Torr) (OAB)

C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 68,72	H 7,34	N 7,29%
(384,46)	Gef. „ 68,65	„ 7,44	„ 7,16%

11 $\alpha$ -Oxy-21-diazoprogesteron (XXII). a) Aus XXIV mit KHCO<sub>3</sub>, 200 mg 11 $\alpha$ -Formoxy-21-diazoprogesteron in 16 cm<sup>3</sup> Methanol mit 400 mg KHCO<sub>3</sub> in 8 cm<sup>3</sup> Wasser 3 Tage bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Übliche Aufarbeitung gab 184 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 136 mg hellgelbe dicke Nadeln, Smp. 136–138°;  $[\alpha]_D^{22} = +269,1^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 1,59$  in Chloroform).

15,95 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{22} = +4,28^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Trocknung zur Analyse 24 Std. bei 21° und 0,01 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

3,919 mg Subst. gaben 10,130 mg CO<sub>2</sub> und 2,810 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (356,45)	Ber. C 70,76	H 7,92%	Gef. C 70,54	H 8,02%
--	--------------	---------	--------------	---------

b) Aus XX mit KOH. Da XX weder von KHCO<sub>3</sub> noch von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in wässrigem Methanol bei 18° verseift wurde, haben wir folgenden Versuch durchgeführt:

100 mg 11 $\alpha$ -Acetoxy-21-diazo-progesteron (XX) vom Smp. 148–151° in Ampulle unter N<sub>2</sub> mit 3 cm<sup>3</sup> 5-proz. KOH in Methanol versetzt, eingeschmolzen 16 Std. bei 18° stehengelassen. Die rotbraune Lösung wurde mit 5 cm<sup>3</sup> ausgekochtem Wasser versetzt und im Vakuum vom Methanol befreit; unter N<sub>2</sub> wurde das freie Alkali mit CO<sub>2</sub> abgestumpft, dann wurde mit Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Lösung gab beim Eindampfen 24 mg gelbes Rohprodukt. Da die Kristallisation nicht gelang, haben wir dies Material mit 0,2 cm<sup>3</sup> Eisessig  $\frac{1}{2}$  Std. auf 105° erhitzt, wobei ca. 1,8 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> entwickelt wurde. Die Aufarbeitung lieferte 16 mg rohes Monoacetat XXVIII. Dieses wurde mit Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> vorgereinigt und das verbleibende Material (14 mg) mit CrO<sub>3</sub> vorsichtig oxydiert, worauf 13 mg Rohprodukt resultierten. Diese gaben nach Chromatographieren ca. 2 mg Kristalle, Smp. 165–173°; Misch-Smp. mit 11-Dehydrocorticosteron-acetat (XXIX) ebenso. — Dieser Versuch beweist, dass eine Verseifung des Acetats XX zu freiem XXII möglich ist, dass der Weg a) jedoch präparativ viel vorteilhafter ist.

11-Epi-corticosteron-11-formiat-21-acetat (XXVII). 200 mg 11 $\alpha$ -Formoxy-21-diazo-progesteron (XXIV) vom Smp. 151–152° wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig  $\frac{1}{2}$  Std. auf 100–105° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung gab nach Filtration über wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 194 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 163 mg Kristalle, Smp. 130–135°. Zur Analyse nochmals analog umkristallisiert, farblose Blättchen, Smp. 133–135°;  $[\alpha]_D^{18} = +169,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,011$  in Chloroform).

10,14 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{18} = +1,71^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

3,838 mg Subst. gaben 9,736 mg CO<sub>2</sub> und 2,710 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> (416,49)	Ber. C 69,21	H 7,74%	Gef. C 69,23	H 7,90%
---	--------------	---------	--------------	---------

Reduktionsprobe: stark positiv. Der Stoff gab mit konz.  $H_2SO_4$  eine gelbe Lösung, die auf schwarzer Unterlage beobachtet grün fluoreszierte.

11-Epi-corticosteron (XXV). a) *Aus Diacetat XXIII mit HCl*. 165 mg krist. Diacetat XXIII vom Smp. 141–146° in 5 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1 cm<sup>3</sup> konz. HCl 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 109 mg Rohprodukt, das an 8 g  $Al_2O_3$ <sup>1)</sup> chromatographiert wurde.

Die mit Äther, Chloroform-Äther und Chloroform eluierten Anteile (28 mg) blieben amorph. Die mit Chloroform-Methanol von 2–10% Methanolgehalt eluierten Anteile (54 mg) gaben aus Aceton-Äther 6 mg krist. Epicorticosteron, Smp. 152–155°; Mischprobe mit Präparat b) gab keine Depression.

b) *Aus XXII mit  $H_2SO_4$* . 158 mg 11 $\alpha$ -Oxy-21-diazo-progesteron vom Smp. 136–138° in 2 cm<sup>3</sup> Dioxan mit 1,5 cm<sup>3</sup> 2-n. wässriger  $H_2SO_4$  versetzt und ca. 30 Min. auf 40–45° erwärmt, worauf die Gasentwicklung beendet war (11 cm<sup>3</sup>). Es wurde mit Wasser verdünnt und mit viel Chloroform-Äther ausgeschüttelt. Die wie üblich gewaschenen Lösungen gaben 86 mg Rohprodukt<sup>2)</sup>. Aus Aceton-Äther 48 mg Kristalle, Smp. 148–154°. Zur Analyse wurde aus Aceton-Äther umkristallisiert. Farblose Körner, Smp. 154–156°;  $[\alpha]_D^{21} = +171,2^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,777$  in Chloroform).

7,80 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{21} = +1,33^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,299 mg Subst. gaben 11,490 mg CO<sub>2</sub> und 3,359 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

$C_{21}H_{30}O_4$  (346,45) Ber. C 72,80 H 8,73% Gef. C 72,94 H 8,74%

Reduktionsprobe: stark positiv. Der Stoff gab mit konz.  $H_2SO_4$  eine gelbe Lösung, die auf schwarzer Unterlage beobachtet grün fluoreszierte.

Ein auf mikrobiologischem Wege aus Cortexon bereitetes Präparat<sup>3)</sup> sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

c) *Aus XXVII mit  $KHCO_3$* . 162 mg 11-Epicorticosteron-11-formiat-21-acetat (XXVII) vom Smp. 133–135° in 24 cm<sup>3</sup> Methanol mit 800 mg  $KHCO_3$  in 12 cm<sup>3</sup> Wasser 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 135 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 73 mg Kristalle, Smp. 148–154°. Die Mutterlauge (62 mg) wurde nochmals in 12 cm<sup>3</sup> Methanol mit 400 mg  $KHCO_3$  in 6 cm<sup>3</sup> Wasser 4 Tage bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 56 mg Rohprodukt und daraus 26 mg Kristalle, Smp. 140–154°. Die vereinigten Kristalle (99 mg) gaben aus Aceton-Äther 71 mg farblose Körner, Smp. 154–156°. Misch-Smp. mit Präparat b) ebenso.

Die Verseifung des 21-Monoacetats (XXVIII, siehe unten) mit  $KHCO_3$  gab ebenfalls reines XXV; dieser Weg ist auch vorteilhaft.

11-Epi-corticosteron-21-monoacetat (XXVIII) aus XXII. 162 mg 11 $\alpha$ -Oxy-21-diazo-progesteron (XXII) vom Smp. 136–138° wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig  $\frac{1}{2}$  Std. auf 100–105° erhitzt, wobei 9 cm<sup>3</sup> Stickstoff abgespalten wurden. Die übliche Aufarbeitung gab 177 mg Rohprodukt, das an 4 g  $Al_2O_3$  chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Äther und reinem Äther eluierten Anteile (137 mg) gaben aus Aceton-Äther 115 mg Kristalle, Smp. 156–162°. Zur Analyse wurde aus Aceton-Äther umkristallisiert. Farblose Körner, Smp. 159–162°;  $[\alpha]_D^{24} = +174,7^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$  ( $c = 1,373$  in Chloroform).

13,770 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{24} = +2,40^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,496 mg Subst. gaben 11,678 mg CO<sub>2</sub> und 3,430 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

$C_{23}H_{32}O_5$  (388,48) Ber. C 71,10 H 8,30% · Gef. C 70,88 H 8,54%

<sup>1)</sup> Der dabei beobachtete grosse Verlust ist nicht auf Unbrauchbarkeit der Methode zurückzuführen. Wir stellten zuerst fest, dass an dem hier verwendeten alkalifreien  $Al_2O_3$  (zum Unterschied von vielen landesüblichen Präparaten) auch freies Cortexon (Desoxycorticosteron) ohne merkliche Verluste chromatographiert werden kann.

<sup>2)</sup> Der beträchtliche Verlust scheint beim Waschen mit Soda eingetreten zu sein. Es soll gelegentlich geprüft werden, ob eventuell Schwefelsäureester daran schuld sind. Vorläufig ist die Ausbeute via XXVII oder XXV besser.

<sup>3)</sup> Wir danken den Herren Dr. A. Wettstein, Dr. E. Vischer und Dr. Ch. Meystre von der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, auch hier für die Überlassung dieses Präparats.

Ein durch partielle Acetylierung von mikrobiologisch vorbereitetem XXV bereitetes Präparat<sup>1)</sup> zeigte Smp. 160–163°, die Mischprobe gab keine Depression.

Reduktionsprobe: stark positiv. Der Stoff gab mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine gelbe Lösung, die auf schwarzer Unterlage betrachtet grün fluoreszierte.

*Dehydrierung zu XXIX.* 26 mg des obigen Monoacetats (XXVIII) in 0,5 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,35 cm<sup>3</sup> 2-proz. CrO<sub>3</sub>-Eisessig-Lösung versetzt und 1 Std. stehengelassen. Die Aufarbeitung gab 25 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 20 mg farblose Nadeln, Smp. 172–178°. Die Mischprobe mit 11-Dehydro-corticosteron-acetat (XXIX) schmolz gleich.

11-Epi-corticosteron-11-monoacetat (XXVI). a) *Aus Diacetat XXII mit KHCO<sub>3</sub>.* 190 mg 11-Epicorticosteron-diacetat (XXIII) vom Smp. 141–146° in 16 cm<sup>3</sup> Methanol mit 400 mg KHCO<sub>3</sub> in 8 cm<sup>3</sup> Wasser 2 Tage bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 154 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 122 mg Kristalle, Smp. 182–190°. Umkristallisieren aus Aceton-Äther gab farblose Körner, Smp. 188–191°;  $[\alpha]_D^{24} = +155,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1,165 in Chloroform).

11,69 mg Subst. zu 1,0029 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{24} = +1,81^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

4,254 mg Subst. gaben 11,108 mg CO<sub>2</sub> und 3,178 mg H<sub>2</sub>O (OAB)

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> (388,48) Ber. C 71,10 H 8,30 Gzf. C 71,26 H 8,36%

Reduktionsprobe: stark positiv. Der Stoff gab mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eine gelbe Lösung, die auf schwarzer Unterlage beobachtet grün fluoreszierte.

b) *Aus Diazoketon XX mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.* 100 mg 11 $\alpha$ -Acetoxy-21-diazo-progesteron (XX) vom Smp. 148–151° in 1,5 cm<sup>3</sup> Dioxan mit 1 cm<sup>3</sup> 2-n. wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 30 Min. auf 40–45° erwärmt, worauf die Gasentwicklung (5,5 cm<sup>3</sup>) beendet war. Es wurde mit Wasser verdünnt, mit viel Chloroform-Äther ausgeschüttelt und wie üblich gewaschen. 66 mg neutrales Rohprodukt gaben aus Aceton-Äther 48 mg Kristalle, Smp. 182–189°. Nach Umkristallisieren Smp. 185–189°. Die Mischprobe mit dem Analysenpräparat schmolz gleich.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung E. Thommen) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Teilsynthese von 11-Epi-corticosteron und seinen Acetaten nach der Diazoketon-Methode, ausgehend vom 3 $\beta$ ,11 $\alpha$ -Diacetoxy-ätiansäure-methylester wird beschrieben.

Für die Gewinnung des freien 11-Epi-corticosterons haben sich Zwischenprodukte, deren 11 $\alpha$ -Hydroxylgruppe formyliert ist, besonders bewährt, da solche Formiate unter sehr milden Bedingungen verseift werden können.

Für die Überführung der 3-Keto-ätien-(4)-säure und der entsprechenden Säuren mit zusätzlicher Acetoxy- oder Formoxy-Gruppe in 11 $\alpha$ -Stellung wurde das Verfahren von Wilds & Shunk etwas modifiziert, indem die freien Säuren in Benzol ohne weitere Zusätze mit Oxalylchlorid behandelt wurden. Die so erhaltenen Säurechloride gaben mit Diazomethan in guter Ausbeute die reinen 21-Diazoketone.

Pharmazeutische Anstalt  
und Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> Wir danken den Herren Dr. A. Wettstein, Dr. E. Vischer und Dr. Ch. Meystre von der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, auch hier für die Überlassung dieses Präparats.