

3,966 mg subst. ont donné 9,200 mg CO₂ et 2,525 mg H₂O
 4,569 mg subst. ont donné 0,220 cm³ N₂ (25°; 735 Torr) (E. T.)

C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N	Calculé C 63,38	H 7,22	N 5,28%
(265,30)	Trouvé „ 63,31	„ 7,12	„ 5,33%

Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Municipal de Paris (Direction H. Moureu) (L. M.), au Laboratoire de Microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris (Direction M. Backès) (M. B.), et au Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Bâle (Direction E. Thommen) (E. T.).

Nous remercions M. Noboru Takahashi d'avoir traduit des textes japonais.

SUMMARY.

The preparation of 6-amino-coumarone hydrochloride has been described. The antitubercular activity of some isonicotinoylhydrazones (somewhat more active against INH-resistant strains of *Myc. tuberculosis* than INH) and of different compounds liable to form metal complexes has been shown.

Bellevue (Seine et Oise, France),
 Centre National de la Recherche Scientifique,
 Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée.

55. Synthesen von 11 β -Oxy-corticoiden über die 11 β -Formyloxy- und 11 β -Trifluoracetoxy-Derivate.

Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 88. Mitteilung¹⁾2)

von A. Lardon und T. Reichstein.

(26. XII. 53.)

Kürzlich wurde über einfache Synthesen des freien 11-Epi-corticosterons berichtet, wobei Zwischenprodukte mit 11 α -Formyloxy- und 11 α -Trifluoracetoxy-Gruppen benutzt wurden¹⁾. Es hat sich gezeigt, dass auch die sehr reaktionsträge 11 β -Oxygruppe der Sterine mit Ameisensäure und mit Trifluoressigsäure verestert werden kann. Die entstehenden Ester sind auch noch leicht genug verseifbar, um für Synthesen sehr brauchbar zu sein. Hier wird über Synthesen von 3 β , 11 β , 21-Trioxy-allopregnanon (XV), früher als Substanz R bezeichnet²⁾3), und von Corticosteron (XXII) auf diesem Wege berichtet. Beide Stoffe sind früher schon in anderer Weise synthetisiert worden⁴⁾5).

Für die Formylierung von 11 β -Oxysteroiden ist es nicht nötig, reines Ameisensäure-essigsäure-anhydrid³⁾ zu verwenden. Das Ge-

¹⁾ 87. Mitteilung: A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 388 (1954).

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe Seite 444.

³⁾ A. Béhal, *C. r.* **128**, 1460 (1899), *Ann. chim. phys.* **20**, 417 (1900). Der Stoff wirkt ausschliesslich formylierend, vgl. C. D. Hurd & A. S. Roe, *Am. Soc.* **61**, 3355 (1939); C. D. Hurd, S. S. Drake & O. Fancher, *Am. Soc.* **68**, 789 (1946).

misch von Acetanhydrid mit hochprozentiger Ameisensäure ist gut brauchbar. Die Umsetzung kann in Pyridin durchgeführt werden. Da Pyridin aber die Zersetzung des gemischten Anhydrids stark beschleunigt¹⁾, werden dabei nicht immer ganz reproduzierbare Resultate erhalten. Die Formylierung lässt sich auch in Gegenwart saurer Katalysatoren (Perchlorsäure, p-Toluolsulfosäure usw.) durchführen, doch beschleunigen diese die Zersetzung des gemischten Anhydrids noch mehr. Ausserdem kann durch solche Kombinationen leicht Wasserabspaltung unter Bildung eines $\Delta^{9,11}$ -Steroids erfolgen. Für die Formylierung der reaktionsträgen 11β -Oxygruppe ist es daher in der Regel am besten, ohne solche Zusätze zu arbeiten, und die Formylierung durch längeres Stehen bei ca. 40° durchzuführen.

Die Veresterung der 11β -Oxygruppe mit Trifluoressigsäure-anhydrid gelingt leicht beim Stehen ohne Verdünnungsmittel oder in Pyridin oder Dioxan. Pyridin kommt aber bei α,β -ungesättigten Ketonen nicht in Frage²⁾; und bei freien Carbonsäuren ist in solchen Fällen Dioxan als Verdünnungsmittel geeignet²⁾.

Sowohl die 11β -Formyloxy- wie die 11β -Trifluoracetoxy-Gruppe sind gegen KHCO_3 in wässrigem Methanol weitgehend beständig. Durch K_2CO_2 in wässrigem Methanol wird die 11β -Trifluoracetoxy-Gruppe bei 24stündigem Stehen bei 20° praktisch vollständig verseift, während die 11β -Formyloxygruppe unter diesen Bedingungen nur sehr unvollständig verseift wird. Zu ihrer Hydrolyse genügt aber beispielsweise KOH in wässrigem Methanol bei 20° .

Für die Synthese von $3\beta,11\beta,21$ -Trioxy-*allo*-pregnanon-(20) (Subst. R) (XV) benützten wir $3\beta,11\beta$ -Dioxy-*allo*-ätiansäure (IV) als Ausgangsmaterial. Wir bereiteten sie durch Hydrierung des ungesättigten Esters I mit PtO_2 in Eisessig. Aus dem entstandenen Gemisch liess sich der Dioxyester II am besten als 3-Monoacetat rein isolieren. Die Mutterlaugen enthielten merkliche Mengen 5β -Derivate sowie etwas $3\xi,11\alpha$ -Dioxyverbindungen und 11β -Oxy-ätiansäure-methylester sowie 11β -Oxy-*allo*-ätiansäure-methylester.

^{a)} T. Reichstein, Helv. **20**, 953 (1937).

^{b)} H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie & E. C. Kendall, J. Biol. Chem. **120**, 719 (1937).

^{c)} A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **26**, 705 (1943).

^{d)} J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **29**, 654 (1946).

^{e)} J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **30**, 205 (1947).

^{f)} Exper. Teil dieser Arbeit.

^{g)} J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **21**, 1197 (1938).

^{h)} T. Reichstein, Helv. **21**, 1490 (1938).

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

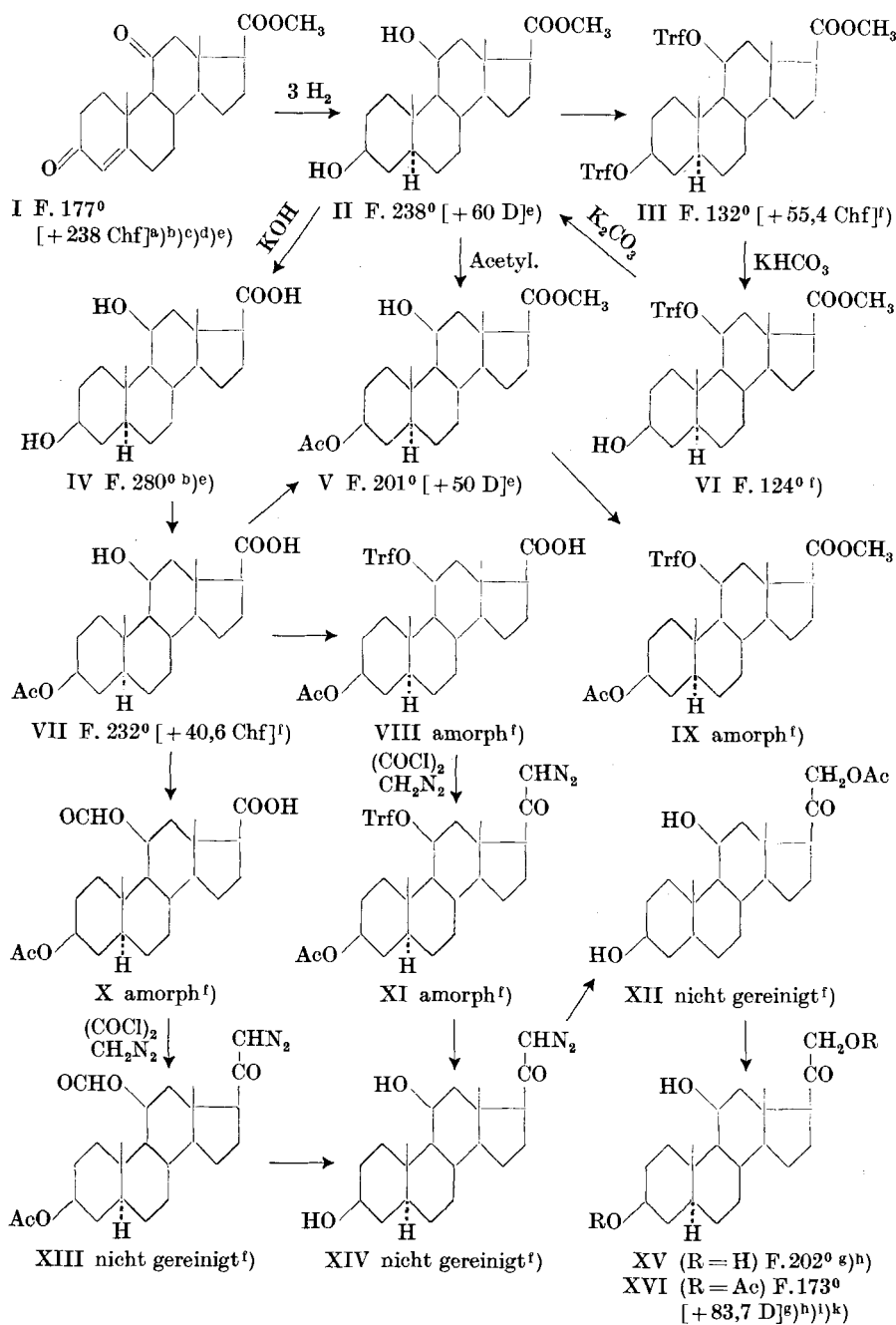
^{k)} J. Pataki, G. Rosenkranz & C. Djerassi, J. Biol. Chem. **195**, 751 (1952).

^{l)} T. Reichstein & C. W. Shoppee, Helv. **26**, 1316 (1943).

^{m)} J. v. Euw, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **27**, 1287 (1944).

¹⁾ V. Gold & E. G. Jefferson, Soc. **1953**, 1416.

²⁾ A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **37**, 388 (1954).



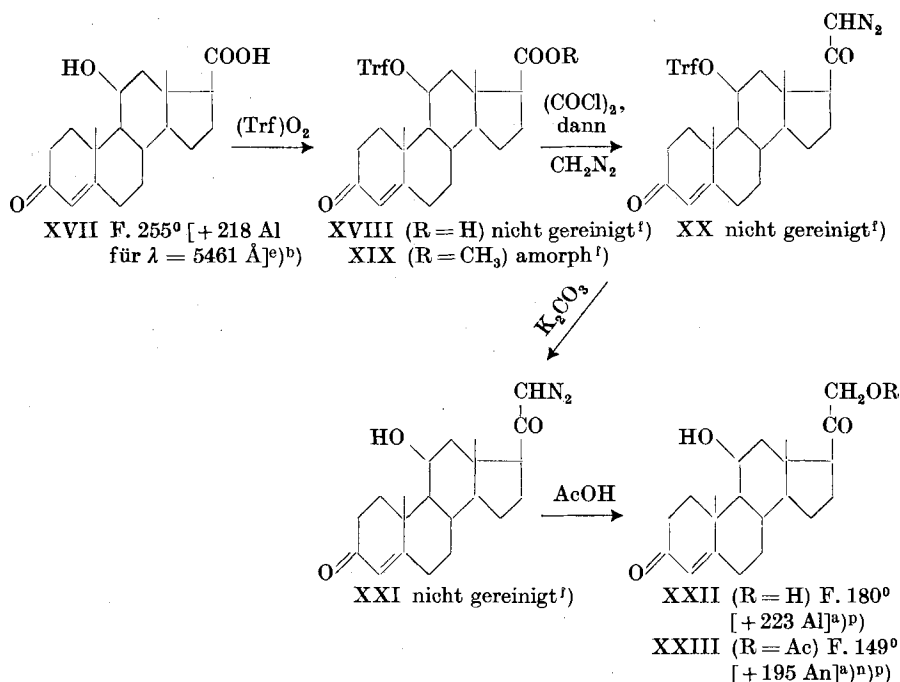
Umsetzung des Dioxyesters II mit Trifluoressigsäureanhydrid gab den Di-(trifluoracetoxy)-ester III in Kristallen, der gegen CrO_3 in Eisessig bei 20° beständig war. Milde Verseifung von III mit KHCO_3 in wässrigem Methanol gab einen krist. Ester, der den 3β -Oxy- 11β -trifluoracetoxy-*allo*-ätiansäure-methylester (VI) darstellen dürfte. Um die äusserst leicht verseifbare 3β -Trifluoracetoxygruppe nicht vorzeitig zu verlieren, wurden für die Synthese die beständigeren 3β -Acetoxy-Derivate verwendet. Acetylierung der Dioxysäure IV in Pyridin gab die krist. 3β -Acetoxy- 11β -Oxy-*allo*-ätiansäure (VII), die mit Diazomethan den bekannten Methylester V lieferte. Dieser gab nach Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid den gewünschten Ester IX, der aber bisher nicht kristallisierte. Umsetzung der krist. Säure VII mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin gab die Säure VIII, die bisher nicht kristallisierte. Sie wurde mit Oxalylechlorid ins Chlorid und dieses mit Diazomethan ins Diazoketon XI übergeführt, das in roher Form mit KOH zum freien Dioxy-diazoketon XIV verseift wurde. Dieses wurde ohne Reinigung durch Erwärmen mit Eisessig in das Monoacetat XII übergeführt. Auch hier wurde auf Kristallisationsversuche verzichtet und das Rohprodukt mit Pyridin-Acetanhydrid acetyliert, worauf sich nach Chromatographie leicht krist. $3\beta, 21$ -Diacetoxy- 11β -oxy-*allo*-pregnanon-(20) (XVI) erhalten liess, das mit dem aus Nebennieren erhaltenen Präparat identisch war. Aus 102 mg roher Säure VII wurden 29 mg (27,8 %) reines Endprodukt XVI erhalten. Bei Verwendung reiner Säure VII dürfte die Ausbeute etwas besser sein. Wegen Zeit- und Materialmangel konnte dieser Versuch nicht ausgeführt werden. Das Diacetat XVI lässt sich zum freien Trioxyketon XV verseifen^{*)}; dies gelingt am besten mit K_2CO_3 in wässrigem Methanol unter O_2 -Ausschluss. Für die präparative Bereitung von freiem XV wäre die Verseifung des Monoacetats XII mit KHCO_3 in wässrigem Methanol vorteilhafter.

Für die Synthese über das Formiat sind wir wegen Materialmangel wieder von der rohen (nicht ganz reinen) Säure VII ausgegangen. Aus 53 mg solcher Säure erhielten wir über die Stufen X, XIII, XIV, XII, bei denen wieder von Kristallisationsversuchen abgesehen wurde, 8 mg (14,5 %) krist. Diacetat XVI. Der Weg über das Trifluoracetat scheint somit günstiger.

In analoger Weise wurde auch eine Synthese des Corticosterons durchgeführt. Die Säure XVII wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid in Dioxan umgesetzt. Das erhaltene Produkt XVIII kristallisierte nicht. Auch der entsprechend aus dem Methylester bereitete Methylester XIX konnte nicht kristallisiert werden. Die wie oben durchgeführten weiteren Reaktionen¹⁾ gaben über die nicht gereinigten Stufen

¹⁾ Lediglich bei der Verseifung des Diazoketons XX zum freien 11β -Oxy-diazoketon XXI wurde K_2CO_3 an Stelle von KOH verwendet, da Derivate des 21-Diazoprogesterons von KOH rasch zerstört werden (vgl. Helv. 37, 45 (1954)).

XX und XXI nach Chromatographie krist. Corticosteron-monoacetat XXIII, doch betrug die Ausbeute nur 6,8 %. – Über einen etwas besseren Weg auf ähnlichem Prinzip wird demnächst berichtet.



Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze in benutzter Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden, wo nichts anderes erwähnt, 1 Std. bei 0,02 Torr und 60° getrocknet, zur Analyse 5 Std. bei 0,01 Torr und 100° über P₂O₅.

3 β ,11 β -Dioxy-*allo*-ätiansäure-methylester (II) aus I^e). 500 mg 3,11-Di-keto-ätien-(4)-säure-methylester (I) wurden in 5 cm³ Eisessig 20 Std. mit 100 mg PtO₂ hydriert, wobei total ca. 150 cm³ Gas aufgenommen wurden. Filtration und Eindampfen im Vakuum gab 508 mg Rohprodukt. Aus Aceton 348 mg farblose Körner Smp. 212–220°. Nach Umkristallisieren Smp. 218–221°; authentischer 3 β ,11 β -Dioxy-*allo*-ätiansäure-methylester (II) schmilzt bei 238–239°. Die Mischprobe gab keine Depression. Der Ester war nicht ganz rein, konnte aber trotzdem für die folgenden Versuche verwendet werden. Zur Reinigung ist das folgende 3-Monoacetat gut geeignet.

Acetylierung. 38 mg von obigem Dioxyester vom Smp. 218–221° wurden in 0,5 cm³ abs. Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 41 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 26 mg farblose Nadeln, Smp. 202–204°. Authentisches 3-Monoacetat V und die Mischprobe schmolzen gleich. Die Mutterlauge (15 mg) blieb amorph.

Prüfung der Mutterlaugen von II. 340 mg amorphe Mutterlaugen des bei Hydrierung von I erhaltenen Methylesters II wurden wie oben acetyliert und das erhaltene Rohprodukt (380 mg) an 15 g Al₂O₃ chromatographiert.

Die Fraktionen 1–2 (290 mg, eluiert mit Petroläther-Benzol von 10% Benzolgehalt) waren amorph.

Die Fraktionen 3—9 (70 mg, eluiert mit Petroläther-Benzol von 10 bis 50% Benzolgehalt) gaben aus Äther-Petroläther 45 mg krist. Monoacetat V, Smp. und Misch-Smp. 202—204°.

Alle amorphen Anteile (315 mg) wurden mit analogem Material aus anderen Versuchen vereinigt (970 mg), mit KOH in Methanol verseift, mit CH_2N_2 methyliert und mit CrO_3 in Eisessig dehydriert. Das rohe Neutralprodukt (940 mg) gab aus Äther-Petroläther 275 mg 9,11-Diketo-ätiansäure-methylester und 80 mg 3,11-Diketo-allo-ätiansäure-methylester. Die Mutterlauge gab nach Chromatographie an Al_2O_3 noch je ca. 50 mg derselben Ester und aus den zuerst eluierbaren Anteilen noch 110 mg 11-Keto-ätiansäure-methylester (Smp. 108—110°) und 67 mg nicht ganz reinen 11-Keto-allo-ätiansäure-methylester (Smp. 135—145°, siehe spätere Mitteilung).

Versuch zur Umsetzung von 3 β -Acetoxy-11 β -oxy-cholansäure-methylester mit Ameisensäure-essigsäureanhydrid und p-Toluolsulfosäure. 80 mg p-Toluolsulfosäure wurden in 0,8 cm³ Acetanhydrid gelöst, bei 0° mit 2 cm³ 99-proz. Ameisensäure vermischt und 5 Min. bei 0° stehengelassen¹⁾. Dann wurde bei 0° die Lösung von 40 mg 3 β -Acetoxy-11 β -oxy-cholansäure-methylester²⁾ vom Smp. 139—140° (durch Abdampfen mit Benzol vorher im Vakuum getrocknet) in 3 cm³ abs. Benzol eingetragen und die Mischung 10 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde in Äther aufgenommen, mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (40 mg) gab aus Äther-Petroläther 30 mg dicke Körner, Smp. 175—185°. Umkristallisieren gab Smp. 184—186°.

3,169 mg Subst. gaben 8,730 mg CO_2 und 2,800 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4$ (430,68) Ber. C 75,28 H 9,84% Gef. C 75,18 H 9,89%

Danach ist lediglich Wasserabspaltung eingetreten.

3 β -Trifluoracetoxy-ätiansäure-methylester. 40 mg 3 β -Oxy-ätiansäure-methylester vom Smp. 133—135° wurden in 0,2 cm³ Trifluoressigsäureanhydrid gelöst und 15 Min. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum getrocknet. Aus Äther-Petroläther 29 mg farblose Kristalle vom Doppel-Smp. 94/106—107°.

3 β ,11 β -Di-(trifluoracetoxy)-allo-ätiansäure-methylester (III). a) *Ohne Lösungsmittel*. 76 mg roher 3 β ,11 β -Dioxy-allo-ätiansäure-methylester (II) vom Smp. 218—221° wurden in 0,3 cm³ Trifluoressigsäureanhydrid gelöst und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde in Äther aufgenommen, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (115 mg) gab aus Äther-Petroläther 90 mg farblose Körner, Smp. 132—134°, $[\alpha]_D^{20} = +55,4^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1,715 in Chloroform).

17,20 mg Subst. zu 1,0029 cm³, $l = 1$ dm, $\alpha_D^{20} = +0,95^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse Trocknung bei 60°; der Ester sublimiert leicht im Vakuum.

3,336 mg Subst. gaben 6,780 mg CO_2 und 1,775 mg H_2O (OAB)

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{F}_6$ (542,50) Ber. C 55,34 H 5,95% Gef. C 55,46 H 5,95%

b) *In Pyridin*. 30 mg Dioxyester II in 0,5 cm³ abs. Pyridin und 0,3 cm³ Trifluoressigsäureanhydrid bei 0° vermischt und 4 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde in Äther aufgenommen, mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (52 mg) gab aus Äther-Petroläther 34 mg Körner, Smp. 132—134°, Mischprobe ebenso.

3 β -Oxy-11 β -trifluoracetoxy-allo-ätiansäure-methylester (VI). 51 mg 3 β ,11 β -Di-(trifluoracetoxy)-allo-ätiansäure-methylester (III) vom Smp. 132—134° wurden in 8 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 200 mg KHCO_3 in 6 cm³ Wasser versetzt und 2 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde das Methanol im Vakuum entfernt und die Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung gab beim Eindampfen 42 mg Rückstand. Aus Äther-Petroläther 21 mg feine Nadeln, Smp. 124—126°.

¹⁾ Es bildet sich bereits bei 0° merklich CO .

²⁾ J. Press, P. Grandjean & T. Reichstein, Helv. **26**, 598 (1943).

3 β -Acetoxy-11 β -trifluoracetoxy-allo-ätiansäure-methylester (IX). 55 mg 3 β -Acetoxy-11 β -oxy-allo-ätiansäure-methylester (V) vom Smp. 202–204° wurden mit 0,2 cm³ Trifluoressigsäureanhydrid 16 Std. bei 23° stengelassen. Aufarbeitung wie bei III gab 63 mg Rohprodukt, das auch nach Chromatographie an Al₂O₃ bisher nicht kristallisierte.

3 β ,11 β -Dioxy-allo-ätiansäure (IV). 335 mg nicht ganz reiner Dioxyester II vom Smp. 216–220° wurden mit 500 mg KOH in 8 cm³ Methanol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 20 mg neutrale und 304 mg saure Anteile. Letztere gaben aus Methanol-Äther farblose Nadeln, Smp. 256–260°, die für die folgenden Umsetzungen benützt wurden, obwohl sie nicht ganz rein waren.

3 β -Acetoxy-11 β -oxy-allo-ätiansäure (VII). 290 mg obiger Dioxysäure IV vom Smp. 256–260° wurden in 2 cm³ abs. Pyridin und 1 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stengelassen. Dann wurde mit 2 cm³ Wasser versetzt und 1 ½ Std. auf 100° erhitzt¹⁾. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit viel Chloroform-Äther (1:3) ausgeschüttelt, mit verd. HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (342 mg) gab aus Äther-Petroläther in 3 Fraktionen 80 mg dicke Nadeln vom Smp. 232–238°, 102 mg vom Smp. 220–235° und 30 mg vom Smp. 203–207°. Der Smp. der ersten Fraktion blieb beim Umkristallisieren konstant, 232–238°, $[\alpha]_D^{23} = +40,6^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,351 in Chloroform).

13,55 mg Subst. zu 1,0029 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{22} = +0,65^\circ \pm 0,02^\circ$

4,552 mg Subst. gaben 11,675 mg CO₂ und 3,696 mg H₂O (OAB)

C₂₂H₃₄O₅ (378,49) Ber. C 69,81 H 9,05% Gef. C 69,99 H 9,09%

Methylierung. 7 mg 3 β -Acetoxy-säure VII vom Smp. 232–238° wurden mit Diazomethan methyliert. Das Rohprodukt (7 mg) gab aus Äther farblose Nadeln, Smp. 199–202°. Misch-Smp. mit dem reinen Ester V vom Smp. 202–204° ohne Depression.

3 β ,21-Diacetoxy-11 β -oxy-allopregnanon-(20) (XVI). a) *Aus VII über VIII, XI, XIV, XII ohne Reinigung der Zwischenprodukte.* 102 mg 3 β -Acetoxy-11 β -oxy-allo-ätiansäure VII (zweite Qualität vom Smp. 220–235°) wurden in 1 cm³ abs. Pyridin gelöst, bei 0° mit 0,5 cm³ Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 4 Std. bei 24° stengelassen. Dann wurden 1 cm³ Dioxan und 0,5 cm³ Wasser zugegeben und 2 Std. stengelassen. Es wurde in Chloroform-Äther (1:3) aufgenommen, mit verd. HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft, wobei 121 mg rohe Säure VIII verblieben. Diese wurde durch Abdampfen mit abs. Benzol im Vakuum getrocknet, in 3 cm³ abs. Benzol gelöst, bei 5° mit 0,3 cm³ Oxalylehlorid in 2 cm³ abs. Benzol versetzt und 20 Min. bei 20° stengelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 5 cm³ abs. Benzol gelöst und bei –15° in eine destillierte und über KOH, dann über Na-Draht getrocknete Lösung von ca. 200 mg Diazomethan in 10 cm³ Äther eingetragen und 1 ½ Std. bei 24° stengelassen. Eindampfen im Vakuum gab rohes Diazoketon XI. Letzteres wurde mit der Lösung von 150 mg KOH in 8 cm³ Methanol 16 Std. bei 25° stengelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol im Vakuum entfernt und die Suspension mit Chloroform-Äther-(1:3) ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Lösung gab beim Eindampfen im Vakuum 81 mg rohes Dioxy-diazoketon XIV. Dieses Material wurde mit 1 cm³ Eisessig ½ Std. auf 100–105° erhitzt, wobei ca. 4,5 cm³ N₂ entwickelt wurde. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (rohes Monoacetat XII) mit 0,4 cm³ abs. Pyridin und 0,2 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 93 mg Rohprodukt, das an 3 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol-Petroläther eluierten Anteile (75 mg) gaben aus Äther-Petroläther 29 mg krist. Diacetat XVI vom Smp. 160–170°. Umkristallisieren aus Aceton-Äther gab farblose Nadeln, Smp. 170–172°, $[\alpha]_D^{22} = +82,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,380 in Dioxan).

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

4,556 mg Subst. gaben 11,532 mg CO₂ und 3,635 mg H₂O (OAB)
 C₂₅H₃₈O₆ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,81% Gef. C 69,08 H 8,93%

Authentisches 3 β ,21-Diacetoxy-11 β -oxy-allo-pregnanon-(20) (XVI) und die Mischprobe schmolzen gleich.

b) Aus VII über X, XIII, XIV, XII ohne Reinigung der Zwischenprodukte. 53 mg 3 β -Acetoxysäure VII (nicht ganz rein, Smp. 232–238°) wurden in ein 2 Std. vorher bereitetes Gemisch von 0,8 cm³ Acetanhydrid und 2 cm³ 99-proz. Ameisensäure eingetragen und 16 Std. bei 25° stehengelassen. Dann wurde mit 2 cm³ Dioxan und 1 cm³ Wasser versetzt und 2 Std. stehengelassen. Aufarbeitung wie bei VIII gab 60 mg rohe Säure X. Sie wurde genau wie VIII bei a) weiter behandelt und gab 53 mg rohes Dioxy-diazoketon XIV und aus diesem über XII 61 mg rohes Diacetat XVI. Letzteres wurde an 2 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Petroläther eluierbaren Anteile (51 mg) gaben aus Äther-Petroläther 8 mg krist. Diacetat XVI, das nach Umkristallisieren bei 169–172° schmolz, Misch-Smp. ebenso.

Corticosteron-monoacetat (XXIII) aus XVII über XVIII, XX, XXI ohne Reinigung der Zwischenprodukte. 88 mg 3-Keto-11 β -oxy-ätien-(4)-säure (XVII) vom Smp. 250–255° wurden in 0,5 cm³ Dioxan gelöst, mit 0,2 cm³ Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 18 Std. bei 22° stehengelassen. Dann wurden 0,4 cm³ Wasser zugegeben und noch 2 Std. stehengelassen. Es wurde in Chloroform-Äther (1:3) aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (160 mg rohe Säure XVIII) wurde wie bei XVI unter a) beschrieben weiterbehandelt. Das rohe 11 β -Trifluoracetoxy-21-diazo-progesteron (XX) wurde in 4 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 160 mg K₂CO₃ in 1,6 cm³ Wasser versetzt und im Vakuum eingeschmolzen 16 Std. bei 22° stehengelassen. Aufarbeitung wie oben gab 70 mg rohes Oxy-diazoketon XXI, das mit 0,5 cm³ Eisessig erwärmt wurde. Es resultierten 64 mg rohes Monoacetat XXIII, das an 2 g Al₂O₃ chromatographiert wurde. Die mit Benzol und Benzol-Äther bis zu 10% Äthergehalt eluierten Anteile (15 mg) gaben aus Aceton-Äther-Petroläther 6 mg krist. Corticosteron-monoacetat vom Smp. 135–140°. Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel gab farblose, grobe Nadeln, Smp. 141–144°, $[\alpha]_D^{22} = +195,2^\circ \pm 6^\circ$ (c = 0,274 in Aceton), Misch-Smp. mit authentischem Corticosteron-21-monoacetat (XXIII) ebenso.

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

Zusammenfassung.

Die Synthese von 3 β ,21-Diacetoxy-11 β -oxy-allopregnanon-(20) und von Corticosteron-21-monoacetat, ausgehend von entsprechenden Ätiansäuren, wird beschrieben. Als Zwischenprodukte waren Stoffe, bei denen die 11 β -Oxygruppe mit Ameisensäure oder mit Trifluoressigsäure verestert war, geeignet.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.