

EXPERIENTIA

Vol. 28 – Fasc. 6

Pag. 625–752

15. 6. 1972

SPECIALIA

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. – Für die Kurzmitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed in the authors' brief reports. – Ответственность за короткие сообщения несёт исключительно автор. – El responsable de los informes reducidos, está el autor.

Synthese von 18-Methyl-Corticosteroiden¹

Die Einführung von Methylgruppen ins Gerüst natürlicher Steroidhormone führte in verschiedenen Reihen² zu Verbindungen, deren biologische Wirksamkeit die der entsprechenden des-Methyl-Analoga oft um ein Mehrfaches übertraf. Wegen der hohen Aktivität der durch Total-synthese^{3,4} relativ leicht zugänglichen 18-Methyl-oestranе standen in neuerer Zeit die 18-Methyl-Steroide im Vordergrund des Interesses.

Da die Totalsynthese von 18-Methyl-pregnanen⁵, im Vergleich zu denjenigen von Oestranen, mit zusätzlichen Schwierigkeiten verbunden ist (Einführung der C-19-Methylgruppe und der Seitenkette), stellte in diesem Falle die Partialsynthese die Methode der Wahl dar^{6,7}. Innerhalb dieser Verbindungsklasse bildet die Synthese von 18-Methyl-corticosteroiden, wegen deren polyfunktionellem Charakter, ein besonderes Problem. Der erste Versuch zur Herstellung des einfachsten Vertreters dieser Reihe – des 18-Methyl-hydrocortisons – durch mikrobiologische 11 β -Hydroxylierung des aus dem Lacton **1**⁸ zugänglichen 21-O-Acetyl-18-methyl-Derivats **2** der Reichstein-Substanz-S⁶ führte nicht zum Ziel⁹. Die erwünschte Oxydation wurde unter dem sterischen Einfluss der 18a-Methylgruppe¹⁰ vollständig unterdrückt. Eine Möglichkeit, diese Schwierigkeit zu umgehen, bestand nun darin, von 11-oxygenierten Verbindungen auszugehen und zu versuchen, diese in 18-Stellung zu substituieren.

Vor kurzem haben wir in einem anderen Zusammenhang über eine neue radikalinduzierte 1,4-Umlagerung von Nitrilgruppen in 11 β -Nitrosyloxy-20-cyanhydrinen (vgl. z. B. **3**) berichtet¹¹, die eine einfache Synthese von 18-

Cyan-corticosteroiden gestattet. Es zeigte sich nun, dass diese Verbindungen ihrerseits sehr geeignete Ausgangsstoffe für die Herstellung von 18-Methyl-hydrocortison-Derivaten darstellen. Im nachfolgenden Schema wird am

¹ Über Steroide 227. Mitteilung; 226. Mitt. vgl. H. KAUFMANN, P. WIELAND und J. KALVODA, Helv. chim. Acta 55, 381 (1972).

² Vgl. den Übersichtsartikel von A. A. AKHREM, T. V. ILYUKHINA und Y. A. TITOV, Russ. chem. Revs 38, 850 (1969).

³ H. SMITH et al., Experientia 19, 394 (1963); J. chem. Soc. 1964, 4472. – R. A. EDGREN, D. L. PETERSON, R. C. JONES, C. L. NAGRA, H. SMITH und A. HUGHES, Recent. Prog. Horm. Res. 22, 305 (1966).

⁴ Vgl. auch L. VELLUZ, G. NOMINE, R. BUCOURT und A. PIERDET, Tetrahedron Lett. 1964, 127, und M. ROSENBERGER, T. P. FRAHER und G. SAUCY, Helv. chim. Acta 54, 2857 (1971).

⁵ R. REES, D. P. STRIKE und H. SMITH, J. med. Chem. 10, 783 (1967).

⁶ G. V. BADDELEY, H. CARPIO und J. A. EDWARDS, J. org. Chem. 31, 1026 (1936).

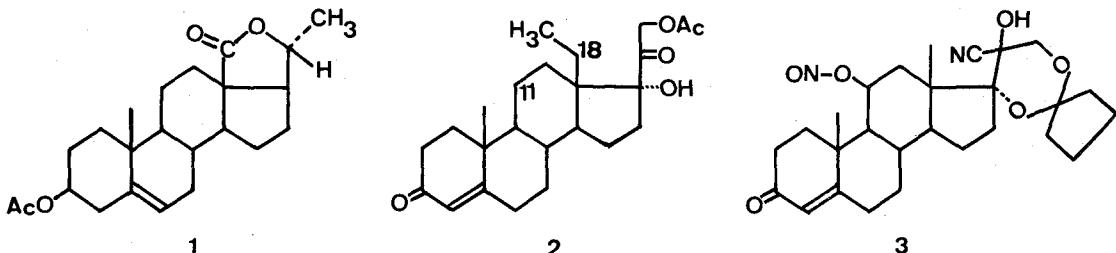
⁷ R. VAN MOORSELAAR und S. T. HALKES, Rec. Trav. chim. Pays-Bas Belg. 88, 737 (1969).

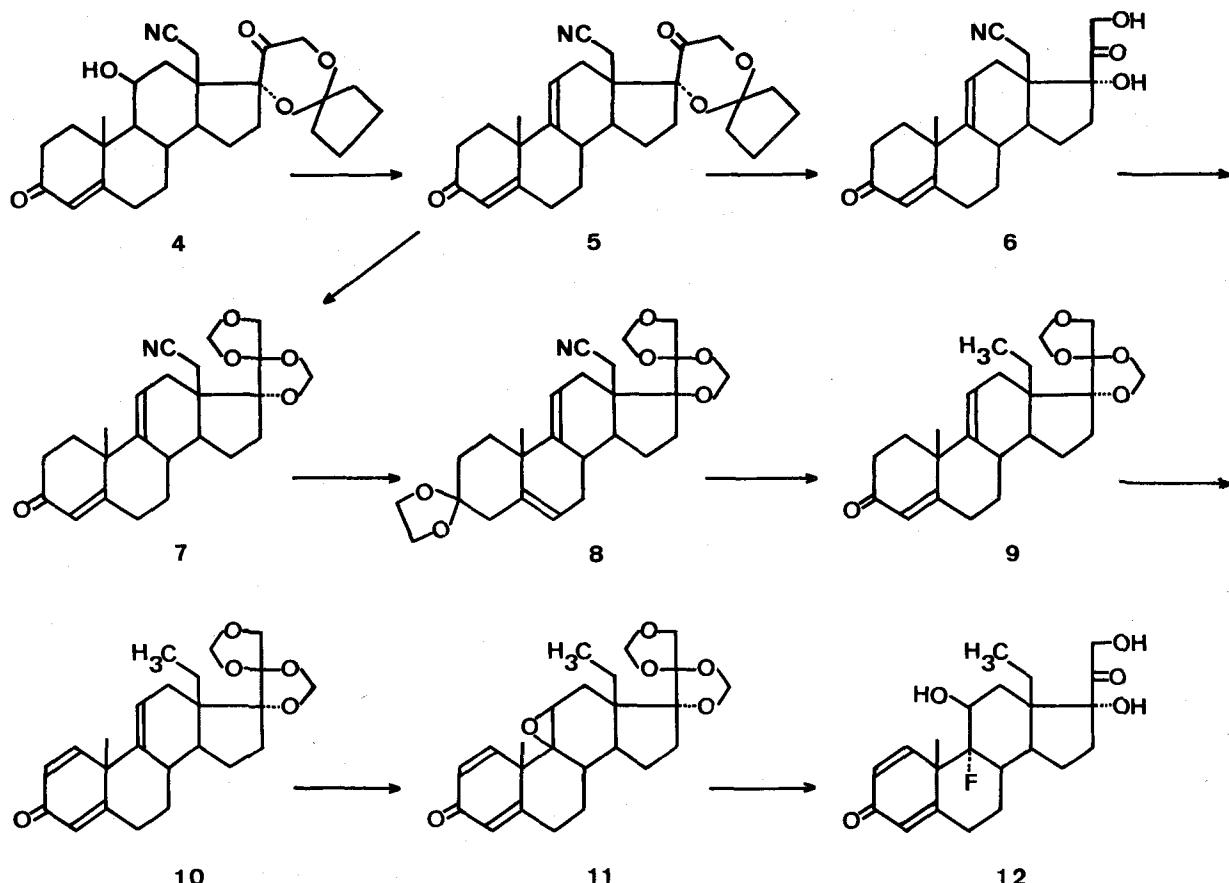
⁸ CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN, Experientia 17, 475 (1961). – K. HEUSLER, P. WIELAND und CH. MEYSTRE, Org. Synth. 45, 57 (1965).

⁹ K. KIESLICH, H.-D. BERNDT, R. WIECHERT, U. KERB, G. SCHULZ und H.-J. KOCH, Justus Liebigs Annln Chem. 726, 161 (1969).

¹⁰ Vgl. auch Vortrag von U. KERB am 3. Int. Congress on Hormonal Steroids (Excerpta Medica. III. Int. Congr. on Hormonal Steroids, Hamburg 1970, p. 82) und U. KERB und R. WIECHERT, Justus Liebigs Annln Chem. 752, 78 (1971).

¹¹ J. KALVODA, Chem. Commun. 1970, 1002; J. KALVODA und L. BOTTA, Helv. chim. Acta 55, 356 (1972).





Beispiel der Synthese von 9α-Fluor-18-methyl-prednisolon (**12**) das verwendete Prinzip veranschaulicht.

Die aus Hydrocortison über **3** in vier Stufen zugängliche Hydroxyverbindung **4** wurde in einem Gemisch von Collidin und Dimethylformamid mit Mesylchlorid/SO₂¹² bei Raumtemperatur behandelt, und das Anhydroprodukt **5**¹³ (Smp. 163–164°/Aether-CH₂Cl₂; [α]_D²⁰ = +40°) durch saure Hydrolyse ins freie Diol **6** (Smp. 235–237°/Essigester; [α]_D²⁰ = +109°) und durch darauffolgende Einwirkung von Trioxan/HF¹⁴, in Methylenchlorid bei 0°, in das BMD-Derivat **7** (Smp. 246–248°/MeOH-Aether; [α]_D²⁰ = −4°) übergeführt. Dieselbe Verbindung wurde auch direkt aus **5** unter den letztgenannten Bedingungen erhalten.

Die Katalisierung von **7** lieferte **8** (Smp. 134–135°/i-PrOH; [α]_D²⁰ = −87°). Die Nitrilgruppe in **8** wurde nun in zwei Stufen, durch Einwirkung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei 0° und Behandlung der intermedial gebildeten Imino-Verbindung mit Hydrazin/KOH/Diäthylenglykol, zur Methylgruppe reduziert⁷. Die anschliessende Hydrolyse (Aceton/2N H₂SO₄/5 Min/50°) lieferte das Δ⁴-3-Keton **9** (Smp. 195–196°/CH₂Cl₂-MeOH; [α]_D²⁰ = −24°; NMR(CDCl₃): 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H, C-(18a)-H); 1,33 (s, 3H, C-(19)-H); 4,00 (s, 2H, C-(21)-H); 5,03, 5,05 und 5,21 (m, 4H, BMD-H); ca. 5,6 (m, 1H, C-(11)-H); 5,75 (m, 1H, C-(4)-H). SeO₂-Dehydrierung von **9** ergab das Trien **10** (Smp. 149–151°/CH₂Cl₂-Aether; [α]_D²⁰ = −96°). Durch Anlagerung von HOBr an die Δ⁹⁽¹¹⁾-Doppelbindung (NBA/Dioxan/HClO₄–18 h/20°) und anschliessenden Ringschluss (KOAc/Aceton – Rfl./14 h) erhielt man das Epoxid **11** (Smp. 189–190°/Aceton-Cyclohexan), das unter dem Einfluss vom HF-Harnstoff-(1,3:1)-Reagens¹⁴

unter gleichzeitiger Öffnung des Epoxid-Ringes und Freisetzung der Seitenkette das 9α-Fluor-18-methyl-prednisolon (**12**) (Smp. 262–264°/CHCl₃-MeOH; [α]_D²⁰ = +92°; NMR (Py-d₅): 1,14 (t, J = 8Hz, 3H, C-(18a)-H); 1,74 (s, 3H, C-(19)-H); 4,73 (m breit, 1H, C-(11)-H); 4,79, 4,99, 4,19, 4,39 (AB-Typ, 2H, C-(21)-H); 6,34 (s breit, 1H, C-(4)-H); 6,52 (q, J_{1,2} = 10Hz, J_{2,4} = 2Hz, 1H, C-(2)-H); 7,03 (m, 2H, 11-OH+17-OH); 7,50 (d, J_{1,2} = 10Hz, 1H, C-(1)-H)¹⁵ lieferte.

Der beschriebene Weg ist allgemein für die Synthese von 18-Methyl-Analogen von Corticosteroiden anwendbar¹⁶.

Summary. The synthesis of a representative (9α-fluoro-18-methyl-prednisolone) of the new class of 18-methyl-corticosteroids is described.

L. BOTTA und J. KALVODA

Chemische Forschungslaboratorien der Division
Pharmazie der Ciba-Geigy AG,
CH-4002 Basel (Schweiz), 14. Januar 1972.

¹² G. G. HAZEN und D. W. ROSENBURG, J. org. Chem. 29, 1930 (1964).

¹³ Alle Verbindungen liefern befriedigende Elementaranalysen und ihre spektroskopischen Daten stehen mit den postulierten Strukturen im Einklang.

¹⁴ Vgl. CH. MEYSTRE, J. SCHMIDLIN, H. ÜBERWASSER, H. KAUFMANN und G. ANNER, Helv. chim. Acta 55, 338 (1972).

¹⁵ Die Protonenresonanzspektren wurden bei 100 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als interner Standard angegeben.

¹⁶ Weitere Einzelheiten werden in der Helv. chim. Acta veröffentlicht.