

FRITZ V. WERDER, KLAUS BRÜCKNER, KARL-HEINZ BORK,  
HARALD METZ, BRUNO HAMPEL und HEINZ JÜRGEN MANNHARDT

## Darstellung von 16-Halogenmethylen- und 15-Dehydro-16-halogenmethyl-corticoiden

Aus den Forschungslaboratorien der E. Merck AG, Darmstadt

(Eingegangen am 23. Februar 1962)

Schlüsselreaktion zur Darstellung mehrerer neuer Abkömmlinge des Prednisolons war die Überführung von 16-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron in 16 $\beta$ -Chlormethyl- bzw. 16 $\beta$ -Brommethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesteron mittels *N*-Halogen-succinimids und die Darstellung des entsprechenden Fluorids aus dem Bromid. Durch Säurebehandlung unter verschiedenen Bedingungen wurden daraus 16-Fluor- und 16-Chlormethylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron bzw. 15-Dehydro-16-fluormethyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron gewonnen und diese auf bekanntem Wege in die entsprechenden Prednisolone übergeführt. Als Modellsubstanz wurde ferner das 15-Dehydro-16-methyl-prednisolon dargestellt.

Die Forschungen verschiedener Arbeitskreise haben in den letzten Jahren gezeigt, daß die Einführung bestimmter Substituenten in die 16-Stellung des Prednisolons bzw. Prednisons und des 9 $\alpha$ -Fluor-prednisolons von bedeutendem Einfluß auf die antiphlogistischen und mineralocorticoiden Eigenschaften dieser Stoffe ist. Dies gilt besonders für die 16 $\alpha$ - und 16 $\beta$ -Methylgruppe<sup>1)</sup>, die 16-Methylengruppe<sup>2)</sup>, die 16 $\alpha$ -Hydroxyfunktion<sup>3)</sup> und die 16 $\alpha$ -Fluorsubstitution<sup>4)</sup>. Mit der soeben publizierten Darstellung des 16 $\alpha$ -Fluormethyl-prednisolons<sup>5)</sup> wurde erstmalig eine Kombination von zwei der oben genannten Prinzipien in einer Gruppe vorgenommen. Die gleiche Aufgabenstellung lag der folgenden Arbeit mit der Darstellung von 16-Halogenmethylen- und 15-Dehydro-16-halogenmethyl-corticosteroiden zugrunde.

Wie HOFFSOMMER und Mitarbb.<sup>6)</sup> berichteten, reagiert das 3 $\alpha$ -Acetoxy-16-methylen-pregnanol-(17 $\alpha$ )-dion-(11.20) mit *N*-Brom-succinimid unter Bildung von 3 $\alpha$ -Acetoxy-

<sup>1)</sup> G. E. ARTH, J. FRIED, D. B. R. JOHNSTON, D. R. HOFF, L. H. SARETT, R. H. SILBER, H. C. STOERK und C. A. WINTER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3161 [1958]; E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, L. WEBER, A. L. NUSSBAUM, W. GEBERT, C. T. CONIGLIO, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN und M. M. PECHET, ebenda **80**, 4431 [1958]; D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER, H. L. SLATES und N. L. WENDLER, ebenda **80**, 4435 [1958]; E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, A. L. NUSSBAUM, W. GEBERT, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN und M. M. PECHET, ebenda **80**, 4428 [1958]; E. P. OLIVETO, R. RAUSSER, H. L. HERZOG, E. B. HERSHBERG, S. TOLKSDORF, M. EISLER, P. L. PERLMAN und M. M. PECHET, ebenda **80**, 6687 [1958].

<sup>2)</sup> a) H. J. MANNHARDT, F. V. WERDER, K. H. BORK, H. METZ und K. BRÜCKNER, *Tetrahedron Lett.* [London] **16**, 21 [1960]; b) D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER und N. L. WENDLER, *J. org. Chemistry* **25**, 2258 [1960].

<sup>3)</sup> S. BERNSTEIN, R. H. LENHARD, W. S. ALLEN, M. HELLER, R. LITTELL, S. M. STOLAR, L. J. FELDMANN und R. H. BLANK, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5693 [1956].

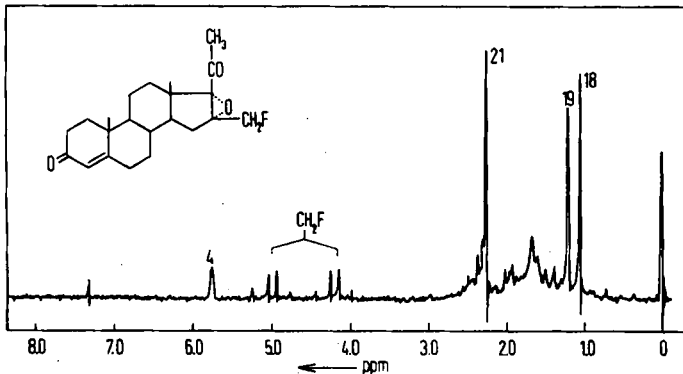
<sup>4)</sup> B. J. MAGERLEIN, R. D. BIRKENMEYER und F. KAGAN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1252 [1960].

<sup>5)</sup> P. F. BEAL und J. E. PIKE, *J. org. Chemistry* **26**, 3887 [1961].

<sup>6)</sup> R. D. HOFFSOMMER, D. TAUB und N. L. WENDLER, *Chem. and Ind.* **25**, 251 [1961].

16 $\beta$ -brommethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-pregnandion-(11.20). In Fortsetzung unserer Arbeiten an 16-Methylen-steroiden<sup>2a)</sup> haben wir unabhängig davon diese Reaktion am 16-Methylen- $\Delta^4$ -pregnenol-(17 $\alpha$ )-dion-(3.20) (II) durchgeführt und dabei das 16 $\beta$ -Brommethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (IIIc) gewonnen. Analog wurde II durch Reaktion mit *N*-Chlor-succinimid in die 16 $\beta$ -Chlormethyl-Verbindung III b und mit *N*-Jodsuccinimid in die 16 $\beta$ -Jodmethyl-Verbindung III d übergeführt. Bei der Behandlung des Bromids IIIc mit Kaliumacetat wurde über die 16 $\beta$ -Acetoxymethyl-Verbindung III f 16 $\beta$ -Hydroxymethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (III e) gebildet, das sich zu reinem III f rückacetylieren ließ. Das für die beabsichtigten Synthesen als wichtiges Zwischenprodukt benötigte 16 $\beta$ -Fluormethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (III a) wurde sowohl aus dem Jodid III d als auch dem Bromid III c durch Umsetzung mit Silberfluorid dargestellt. Je nach den Reaktionsbedingungen fiel dabei ein mehr oder weniger großer Anteil der 16 $\beta$ -Hydroxymethyl-Verbindung III e an.

Die Konstitution der gewonnenen Verbindungen ergab sich aus ihren Analysen sowie den IR-Absorptions- und den Kernresonanzspektren (NMR-Spektren). Das typische AB-Quartett der CH<sub>2</sub>R-Seitenkette von III b liegt bei 3.51 ppm. Im entsprechenden Fluorderivat III a ist wegen des Kernspins  $1/2$  des Fluors das Signal der Gruppe in zwei weit getrennte Quartetts aufgespalten ( $J = 47$  Hz, vgl. Abbild. 1).



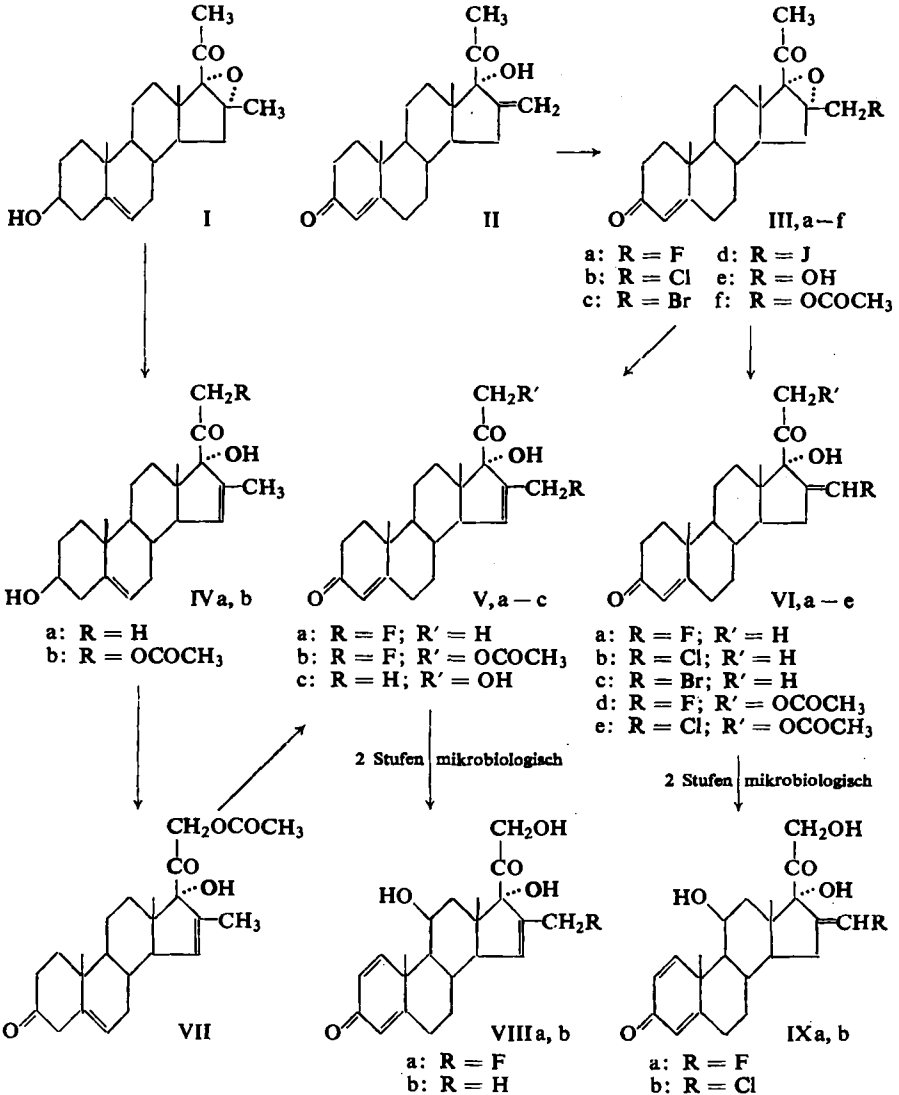
Abbild. 1. Kernresonanzspektrum des 16 $\beta$ -Fluormethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesterons (III a)

Die 16 $\beta$ -Halogenmethyl-Derivate III a--c wurden nun mit Säuren behandelt. Aus der Literatur ist bekannt, daß 16 $\beta$ -Methyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-20-keto-steroiden dabei je nach den Reaktionsbedingungen entweder nur 16-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy-20-keto-steroiden<sup>2a,7)</sup> oder Gemische derselben mit teilweise erheblichem Anteil<sup>2b,8)</sup> an 15-Dehydro-16-methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-20-keto-steroiden liefern. Im vorliegenden Fall waren

7) D. N. KIRK, V. PETROW, M. STANSFIELD und D. M. WILLIAMSON, J. chem. Soc. [London] 1960, 2385; D. N. KIRK, V. PETROW und D. M. WILLIAMSON, J. chem. Soc. [London] 1961, 2821.

8) a) C. NOMINÉ, D. BERTIN und A. PIERDET, Tetrahedron Letters [London] 8, 217 [1960]; b) K. SYHORA, Tetrahedron Letters [London] 17, 34 [1960]; Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 107 und 1034 [1961]; c) D. TAUB, R. D. HOFFSOMMER, H. L. SLATES, C. H. KUO und N. L. WENDLER, J. Amer. chem. Soc. 82, 4012 [1960]; d) E. BATRES, T. CARDENAS, J. A. EDWARDS, G. MONROY, O. MANCERA, C. DJERASSI und H. J. RINGOLD, J. org. Chemistry 26, 871 [1961].

für die Aufspaltung zu 16-Halogenmethylen-Verbindungen katalytische Mengen an Säure nicht ausreichend. Am besten eignete sich Bromwasserstoff in Äther/Dioxan.



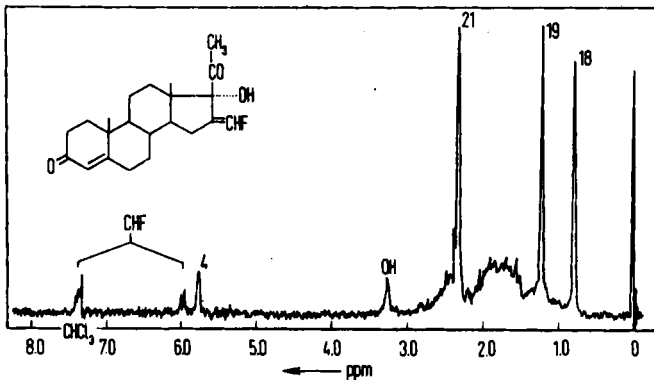
Dabei resultierten die 16-Halogenmethylenderivate VIa-c, die nach Acetylierung mit Acetanhydrid/*p*-Toluolsulfonsäure in die entsprechenden 16-Fluormethylen-, 16-Chlormethylen- und 16-Brommethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-progesterone übergeführt werden konnten.

Durch Reaktionsfolgen üblicher Art, nämlich 21-Acetoxylierung (VI d, e) über die 21-Jodide nach H. J. RINGOLD und G. STORK<sup>9)</sup>, mikrobiologische 11 $\beta$ -Hydroxylierung

<sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. 80, 250 [1958].

mit *Curvularia lunata*<sup>10)</sup> und anschließende mikrobiologische Dehydrierung mit *Corynebacterium simplex*<sup>11)</sup> wurden die Progesteronderivate VIa und VIb in die Prednisolonderivate IXa und IXb umgewandelt.

Der sichere Nachweis der 16-Halogenmethylengruppe in den Verbindungen VIa und VIb war durch eine detaillierte Untersuchung der CH-Valenzschwingungen im Infrarot und durch Kernresonanzspektroskopie möglich. Die bei dreifach substituierten Doppelbindungen normalerweise im Bereich 3010 bis 3040/cm liegenden CH-Valenzschwingungen sind durch die Chlorsubstitution in VIb nach 3072/cm und im entsprechenden 17 $\alpha$ -Acetoxy-16-chlormethylen-progesteron nach 3113/cm verschoben. Das Kernresonanzspektrum der Verbindungen zeigt neben dem Proton an C-4 nur das Signal eines weiteren olefinischen Protons bei 6.14 bzw. 6.59 ppm. Diese relativ niedrige Lage ergibt sich aus der Halogensubstitution. In entsprechender Weise wurden auch die 16-Fluormethylenverbindungen charakterisiert. Die CH-Valenzschwingung von VIa liegt bei 3094, die der entsprechenden 17 $\alpha$ -Acetoxyverbindung bei 3128/cm. Im Kernresonanzspektrum der Fluormethylenverbindungen ist das Signal des olefinischen Protons wegen des Kernspins  $1/2$  des Fluors in zwei Komponenten aufgespalten, die im Spektrum von VIa (vgl. Abbild. 2) bei 5.98 bzw. 7.38 ppm auftreten ( $J = 84$  Hz). Von den isomeren 15-Dehydro-halogenmethylverbindungen unterscheiden sie sich insbesondere durch die Intensität der Signale, die hier einem, dort aber zwei Protonen entspricht. In den Fluormethylenverbindungen ist die Kopplung zwischen Proton und Fluoratom etwa doppelt so groß wie in den 15-Dehydrofluormethylverbindungen.



Abbild. 2. Kernresonanzspektrum von 16-Fluormethylen-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (VIa)

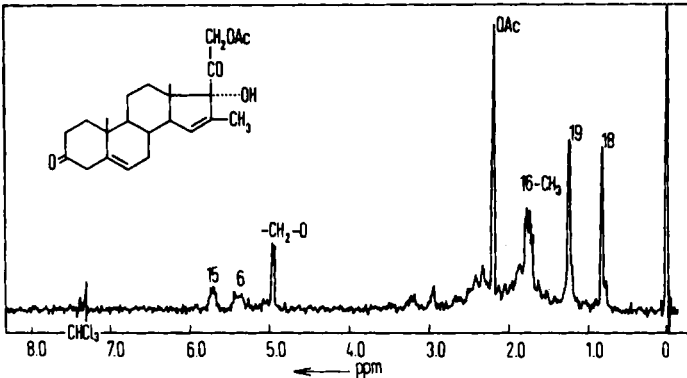
Als Modell der 15-Dehydro-16-methyl-17 $\alpha$ -hydroxy-20-keto-steroiden stellten wir das bisher nicht beschriebene 15-Dehydro-16-methyl-prednisolon (VIII b) dar. Die Synthese verlief wie folgt: 16-Methyl- $\Delta^{5,15}$ -pregnadienol-(3 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-on-(20) (IV a)<sup>8b)</sup> wurde nach der Methode von RINGOLD und STORK<sup>9)</sup> in 21-Stellung acetoxyliert und das dabei entstandene IV b mit Chromschwefelsäure in Aceton zu VII oxydiert.

<sup>10)</sup> G. M. SHULL und D. A. KITA, J. Amer. chem. Soc. 77, 763 [1955].

<sup>11)</sup> A. NOBILE, W. CHARNEY, P. L. PERLMAN, H. L. HERZOG, C. C. PAYNE, M. E. TULLY, M. A. JEVNIK und E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 77, 4184 [1955].

Bei der anschließenden Verseifung verschiebt sich die Doppelbindung zu Vc, das nun durch mikrobiologische  $11\beta$ -Hydroxylierung und 1-Dehydrierung in 15-Dehydro-16-methyl-prednisolon (VIII b) übergeführt wurde.

Während 16-Methylenverbindungen IR-Banden bei 3080 und 912/cm besitzen <sup>2a</sup>), treten diese in den Spektren der 15-Dehydro-16-methylverbindungen nicht auf; dafür findet man hier Banden bei 3042 bzw. 840/cm. Diese Werte entsprechen gut den bekannten Korrelationen für asymmetrisch di- und trisubstituierte Äthylene. Die Kernresonanzspektren der 15-Dehydro-16-methylverbindungen zeigen außer dem Proton am C-4 bzw. C-6 nur ein olefinisches Proton, dessen Signal bei 5.7 ppm auftritt (s. Abbild. 3), sowie die Signale von vier Methylgruppen bei 0.82, 1.24, 1.76 und 2.18 ppm.

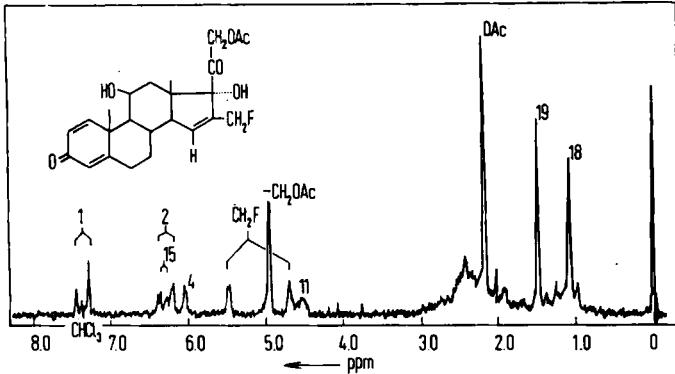


Abbild. 3. Kernresonanzspektrum von 16-Methyl-21-acetoxy- $\Delta^{5,15}$ -pregnadienol-(17 $\alpha$ )-dion-(3.20) (VII)

Unter Bedingungen, wie sie für die Gewinnung von 15-Dehydro-16-methyl-steroiden angewandt wurden <sup>8a</sup>), entstand aus dem 16 $\beta$ -Fluormethyl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -oxido- $\Delta^4$ -pregnendion-(3.20) (III a) das 16-Fluormethyl- $\Delta^{4,15}$ -pregnadienol-(17 $\alpha$ )-dion-(3.20) (Va). Die Synthese wurde analog den Halogenmethylenverbindungen bis zum 15-Dehydro-16-fluormethyl-prednisolon (VIII a) durchgeführt.

Die 15-Dehydro-16-halogenmethylverbindungen zeigen im IR-Spektrum keine sehr charakteristischen Banden. Eine CH-Valenzschwingungsbande muß in Analogie zu den 15-Dehydro-16-methylsteroiden bei etwa 3040/cm zu finden sein. In der Tat zeigt Va eine Schulter bei 3048/cm. Bei dem weiterhin untersuchten C-21-Acetat von VIII a stört bereits die CH-Valenzschwingung des 1,4-Diensystems. So bleibt zur sicheren Zuordnung nur das Kernresonanzspektrum, das durch die Anwesenheit von vier olefinischen Protonen und das ABX-System der Fluormethyl-Seitenkette gekennzeichnet wird (s. Abbild. 4). Während die durch das Fluor bewirkte Aufspaltung  $J = 47$  Hz beträgt, ist die AB-Struktur nicht auflösbar. Das Proton an C-1 liegt bei 7.36 ppm. Im Bereich von 5.9 bis 6.5 ppm müssen sich die Signale von den drei Protonen an C-2, C-4 und C-15 befinden. Die Integration zeigt einwandfrei, daß dies der Fall ist und daß die Fluor-Seitenkette insgesamt zwei Protonen enthält. Die Zu-

ordnung der sonstigen Signale, die sich vollkommen in Übereinstimmung mit dem bekannten Tatsachenmaterial befindet, geht aus Abbild. 4 hervor.



Abbild. 4. Kernresonanzspektrum von 15-Dehydro-16-fluormethyl-prednisolon-acetat

Herrn Dr. A. MELERA, Zürich, sind wir für die Aufnahme der Kernresonanzspektren zu Dank verpflichtet.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die UV-Absorptionsspektren wurden in Äthanol gemessen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Leitz-IR-Spektrographen. Wenn nichts anderes bemerkt ist, wurde als Lösungsmittel Chloroform verwendet. Für das  $3\mu$ -Gebiet stand eine Gitter-Austauscheinheit mit einem Gitter von 150 Linien/mm zur Verfügung. Als Lösungsmittel bewährte sich in den Fällen, bei denen die Substanzen in Tetrachlorkohlenstoff unlöslich waren, Deuteriochloroform. Die Kernresonanzspektren (NMR) wurden ebenfalls in Deuteriochloroformlösung mit einem A-60-Spektrometer der Fa. Varian aufgenommen. Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm vom Signal des Tetramethylsilans aus gezählt<sup>12)</sup>. Die Ziffern in Klammern geben die Bezeichnung des zum betreffenden Proton gehörenden Gerüst-C-Atomes an. Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Firma E. Merck AG unter Leitung von Dr. M. HOCHENEGGER durchgeführt.

**16 $\beta$ -Chlormethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesteron (IIIb):** 10 g 16-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (II) wurden in 400 ccm Dioxan und 50 ccm Wasser gelöst, mit 6.45 g *N*-Chlor-succinimid und 3 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt und so bei Raumtemperatur über Nacht stengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde nach Verdünnen mit Wasser durch Extraktion mit Chloroform aufgearbeitet und der beim Eindampfen zurückbleibende Rückstand aus Aceton kristallisiert. Dabei wurden 7.5 g IIIb vom Schmp. 155–156° erhalten;  $[\alpha]_D^{25}$ : +130° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  239.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17500.

NMR: 5.67 (4); 3.51 (CH<sub>2</sub>Cl); 2.20 (21); 1.14 (19); 0.99 (18).

IR: 1708; 1660; 1615; 1220; 938; 907; 867/cm.

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>3</sub> (376.9) Ber. C 70.11 H 7.76 Cl 9.41 Gef. C 69.80 H 7.65 Cl 9.45

**16 $\beta$ -Brommethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesteron (IIIc):** 10 g II wurden in 400 ccm Dioxan und 50 ccm Wasser gelöst und mit 7.6 g *N*-Brom-succinimid und 3.6 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb eine Stde. bei Raumtemperatur stehen, wurde danach mit Wasser verdünnt, mit Chloroform mehrfach ausgeschüttelt, der Chloroformauszug mit

<sup>12)</sup> Näheres z. B. bei L. M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, London 1959.

Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Aus dem Rückstand kristallisierten aus Äther 10.8 g *IIIc* mit Schmp. 122–123°. Aus Äther umkristallisiert, schmolz das reine Produkt bei 131–133°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +106° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  239.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17600.

$C_{22}H_{29}BrO_3$  (421.4) Ber. C 62.71 H 6.94 Br 18.97 Gef. C 62.55 H 7.00 Br 19.10

*16 $\beta$ -Jodmethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesteron (III $d$ ):* 5 g *II* wurden in 200 ccm Dioxan und 25 ccm Wasser gelöst, mit 3.26 g *N-Jod-succinimid* und 1.2 ccm 70-proz. Perchlorsäure versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Gemisch in 1.5 l Wasser eingerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Aus Methanol umkristallisiert, wurden 4.5 g reines *III $d$*  vom Schmp. 100–101° erhalten;  $[\alpha]_D^{25}$ : +78° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17900.

$C_{22}H_{29}JO_3$  (468.4) Ber. C 56.42 H 6.24 J 27.10 Gef. C 55.80 H 6.30 J 26.65

*16 $\beta$ -Fluormethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesteron (III $a$ ):* 50 g *IIIc* wurden in 3.75 l Acetonitril gelöst und zusammen mit 179 ccm 60-proz. Silberfluorid-Lösung 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde zur Klärung über Kieselgel filtriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroformauszug wie üblich behandelt. Der ölige Rückstand wurde in Benzol/Chloroform (1:1) über Kieselgel chromatographiert, der Verlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Aus den gewünschten Fraktionen wurden aus Äther 23 g *IIIa* vom Schmp. 168–170° kristallisiert, die nach weiterer Reinigung bei 176–178° schmolzen.  $[\alpha]_D^{25}$ : +135.3° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18550.

*NMR:* 5.75 (4); 4.98/4.20; *J* = 47 Hz (–CH<sub>2</sub>F); 2.26 (21); 1.21 (19); 1.06 (18).

*IR:* 1708; 1662; 1614; 933; 905; 869/cm.

$C_{22}H_{29}FO_3$  (360.5) Ber. C 73.30 H 8.11 F 5.27 Gef. C 73.20 H 8.10 F 4.60

Aus den späteren Fraktionen ließ sich eine gewisse Menge des nachher beschriebenen *IIIe* isolieren.

*16 $\beta$ -Hydroxymethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesteron (III $e$ ):* 0.9 g *IIIc* wurden mit 2 g *Kaliumacetat* in 40 ccm Äthanol 30 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Aus Methanol kristallisierten 0.74 g *IIIe* vom Schmp. 193–197°. Nach Umkristallisation schmolz das reine Produkt bei 201–203°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +156° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16400.

$C_{22}H_{30}O_5$  (358.5) Ber. C 73.70 H 8.43 Gef. C 73.60 H 8.55

*16 $\beta$ -Acetoxymethyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido-progesteron (III $f$ ):* 0.15 g *IIIe* wurden mit 1.5 ccm Pyridin und 1.5 ccm *Acetanhydrid* eine Stde. auf 100° erhitzt. Nach Eingießen in Wasser, Abfiltrieren und Trocknen des Niederschlages und Umkristallisation aus Äther wurden 0.12 g *III $f$*  erhalten; Schmp. 142–143°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +131° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  239.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16600.

$C_{24}H_{32}O_5$  (400.5) Ber. C 71.91 H 8.05 Gef. C 72.00 H 8.20

*16-Chlormethylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (VI $b$ ):* 58 g *IIIb* wurden in 1.95 l Dioxan und 1.95 l Äther gelöst und mit einer Lösung von 30.4 g *Bromwasserstoff* in 123 ccm Äther eine Stde. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit wenig Dioxan versetzt. Nach Abfiltrieren des Kristallisates resultierten 49 g rohes *VIb* vom Schmp. 257–263°. Nach Umkristallisation aus Aceton schmolz das reine Produkt bei 269–271°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –52° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18500.

*NMR:* 6.14 (=CHCl); 5.78 (4); 2.32 (21); 1.22 (19); 0.82 (18).

*IR:* In CDCl<sub>3</sub> 3072; 3032. In CHCl<sub>3</sub> 1715; 1696; 1665; 1618/cm.

$C_{22}H_{29}ClO_3$  (376.9) Ber. C 70.11 H 7.76 Cl 9.41 Gef. C 69.80 H 7.80 Cl 9.35

*16-Fluormethylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (VIa)* wurde analog VI b aus 34 g IIIa hergestellt. Aus Aceton kristallisierten 12 g VIa vom Schmp. 256–258°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +10.5° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  239 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18400.

*NMR*: 7.38/5.98;  $J$  = 84 Hz (=CHF); 5.78 (4); 2.10 (21); 1.22 (19); 0.72 (18).

*IR*: In CCl<sub>4</sub> 3094; 3033. In CHCl<sub>3</sub> 1707; 1687; 1663; 1615/cm.

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>3</sub> (360.5) Ber. C 73.31 H 8.11 F 5.27 Gef. C 73.35 H 8.20 F 5.20

*16-Brommethylen-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (VIc)* wurde analog VI b aus IIIc gewonnen; aus Aceton Kristalle vom Schmp. 240–244° (Zers.);  $[\alpha]_D^{25}$ : –33.3° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  239 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18400. Ausb. 79% d. Th.

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>3</sub> (421.4) Ber. C 62.71 H 6.94 Br 18.97 Gef. C 62.40 H 7.18 Br 19.00

*16-Chlormethylen-17 $\alpha$ -acetoxy-progesteron*: 10.8 g VI b wurden zusammen mit 16 g *p*-Toluolsulfonsäure in 800 ccm Eisessig und 160 ccm Acetanhydrid 18 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde das Gemisch in Wasser eingegossen und die ausgeschiedene Substanz nach dem Trocknen mit 9 ccm konz. Salzsäure und 450 ccm Methanol 3 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Durch Eingießen in Wasser wurden 9.5 g amorpher Substanz gewonnen und über 500 g Aluminiumoxyd (Akt.-St. II) chromatographiert. Aus den Benzol-eluatn wurden nach dem Umkristallisieren aus Äther 5.1 g Substanz erhalten; Schmp. 206–208°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –90.6° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  239 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18750.

*NMR*: 6.59 (=CHCl); 5.76 (4); 2.09 (21-OAc); 1.21 (19); 0.71 (18).

*IR*: In CCl<sub>4</sub> 3113; 3033. In CHCl<sub>3</sub> 1738; 1716; 1662; 1612/cm.

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>4</sub> (419.0) Ber. C 68.81 H 7.45 Cl 8.46 Gef. C 68.60 H 7.35 Cl 8.57

*16-Brommethylen-17 $\alpha$ -acetoxy-progesteron* wurde aus 3.9 g VI c analog dargestellt; aus Äther 2.1 g Kristalle vom Schmp. 207–209°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –75° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17200.

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrO<sub>4</sub> (463.4) Ber. C 62.20 H 6.74 Br 17.25 Gef. C 61.75 H 6.85 Br 17.15

*16-Fluormethylen-17 $\alpha$ -acetoxy-progesteron*: 6.7 g VI a wurden in 67 ccm Essigsäure und 13.4 ccm Acetanhydrid zusammen mit 0.67 g *p*-Toluolsulfonsäure über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wurde das Gemisch in Wasser eingerührt, das Steroid mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Methanol kristallisierte rohes *16-Fluormethylen-17 $\alpha$ -acetoxy-progesteron*, das noch einen Anteil seines 3-Enolacetats enthielt und deshalb über Kieselgel in Chloroform chromatographiert wurde. Aus Methanol kristallisierten 3 g Substanz vom Schmp. 207–208°;  $[\alpha]_D^{25}$ : –36° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  239.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17250.

*NMR*: 7.68; 6.27;  $J$  = 85 Hz (=CHF); 5.78 (4); 2.10 (21); 1.22 (19); 0.72 (18).

*IR*: In CCl<sub>4</sub> 3127; 3032. In CHCl<sub>3</sub> 1735; 1718; 1664; 1619/cm.

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>4</sub> (402.5) Ber. C 71.62 H 7.76 F 4.72 Gef. C 71.60 H 7.70 F 4.80

*16-Chlormethylen-21-acetoxy- $\Delta^4$ -pregnenol-(17 $\alpha$ )-dion-(3.20) (VIe)*: 10 g VI b wurden in 450 ccm Tetrahydrofuran und 270 ccm Methanol gelöst, bei 35–40° innerhalb von  $\frac{3}{4}$  Stdn. portionsweise mit 15 g aktiviertem Calciumoxyd und 15 g Jod versetzt und eine weitere halbe Stde. gerührt. Danach wurde das rohe 21-Jodid durch Eingießen in 6 l Wasser, dem 50 ccm Eisessig zugesetzt waren, gefällt, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Es resultierten dabei 16 g Material, das in 800 ccm Aceton gelöst und mit 48 g Kaliumacetat 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht wurde. Danach wurde der größere Teil des Acetons abdestilliert, der Rückstand mit 500 ccm Wasser versetzt, das ausgefallene Steroid abgesaugt, mit Wasser gewaschen, noch feucht in 510 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 5 g Natriumpyrosulfit in 75 ccm Wasser eine Stde. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde ein Teil des Methanols abgedampft, das Gemisch mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt, der Auszug gewaschen,



getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in Chloroform/Aceton/Benzol (12:1:1) über Kieselgel chromatographiert. Die Durchlaufaktionen wurden dünnschichtchromatographisch kontrolliert; die Fraktionen, die das gewünschte Reinstereoid enthielten, wurden vereinigt und aus Isopropyläther kristallisiert. Es konnten 4 g *Vle* vom Schmp. 145–148° gewonnen werden, die, aus Äther umkristallisiert, bei 156–157° schmolzen;  $[\alpha]_D^{25}$ : +10.5° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18900.

*NMR*: 6.12 (=CHCl); 5.75 (4); 5.04 Quartett (–CH<sub>2</sub>–O–); 2.17 (OAc); 1.22 (19); 0.72 (18).

*IR*: In CDCl<sub>3</sub> 3083; 3032. In CHCl<sub>3</sub> 1740; 1725; 1660; 1612/cm.

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>5</sub> (434.9) Ber. C 66.27 H 7.19 Cl 8.15 Gef. C 66.20 H 7.40 Cl 8.14

Die Daten des daraus durch Verseifung gewonnenen *16-Chlormethylen- $\Delta^4$ -pregnendiol-(17 $\alpha$ ,21)-dions-(3,20)* sind: Schmp. 205–207°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +5° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  239.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18200.

*16-Fluormethylen-21-acetoxy- $\Delta^4$ -pregnenol-(17 $\alpha$ )-dion-(3,20) (VId)*: 7.5 g *Vla* wurden, analog wie für *Vle* beschrieben, umgesetzt. Es resultierten 2.7 g *VId* vom Schmp. 190–195°, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 200–202° schmolzen;  $[\alpha]_D^{25}$ : +68° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  240.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16800.

*NMR*: 7.28; 5.89; *J* = 84 Hz (=CHF); 5.73 (4); 5.04 Quartett (–CH<sub>2</sub>–O–); 2.16 (OAc); 1.20 (19); 0.71 (18).

*IR*: In CDCl<sub>3</sub> 3103; 3033. In CHCl<sub>3</sub> 1740; 1725; 1660; 1613/cm.

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>5</sub> (418.5) Ber. C 68.87 H 7.47 F 4.54 Gef. C 68.50 H 7.70 F 4.60

*16-Chlormethylen-cortisol*: Ein Kleinfärmer mit 15 l einer Nährlösung aus 3% Saccharose, 1% Malzextrakt, 0.1% Hefeextrakt, 0.2% Natriumnitrat, 0.1% Kaliumhydrogenphosphat, 0.05% Magnesiumsulfat und 0.01% Eisen(II)-sulfat wurde mit 800 ccm Submerskultur von *Curvularia lunata* (Wakker) *Boedijn* beimpft. Die Kultur wuchs unter starker Belüftung und Rühren bei 28°. Nach etwa 24 Stdn. wurde das Mycel durch Abschleudern von der Nährlösung getrennt und in Pufferlösung nach SORENSEN wieder aufgeschlämmt. Die Mycelsuspension erhielt einen Zusatz von 7.5 g *Vle* in 300 ccm Methanol und wurde weiter bei 28° stark belüftet und gerührt. Die Umsetzung zum 16-Chlormethylen-cortisol wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach etwa 26 Stdn. beendet. Die Mycelsuspension wurde dreimal mit dem gleichen Vol. Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung zum Rückstand eingeengt, dieser mit Petroläther digeriert und das rohe *16-Chlormethylen-cortisol* abgesaugt. Es wurde anschließend mit etwas Trichloräthylen aufgekocht und heiß abgesaugt, wobei 4.1 g Substanz vom Schmp. 205–208° erhalten wurden. Aus Chloroform umkristallisiert, schmolz das reine Produkt bei 228°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +40.2° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  241.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17600.

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>5</sub> (408.9) Ber. Cl 8.67 Gef. Cl 8.7

*16-Fluormethylen-cortisol*: Analog der Darstellung von 16-Chlormethylen-cortisol wurde *VId* mikrobiologisch hydroxyliert. Aus Chloroform umkristallisiert, schmolz das reine Produkt bei 239–241°;  $[\alpha]_D^{25}$ : +85.4° (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  241 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17500; Ausb. 48% d. Th.

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub> (392.5) Ber. C 67.33 H 7.45 F 4.84 Gef. C 67.40 H 7.50 F 5.10

*16-Chlormethylen-prednisolon (IXb)*: Ein Kleinfärmer mit 15 l einer Nährlösung aus 0.1% Hefeextrakt in 1/30 m Phosphatpufferlösung (pH 6.8) wurde mit 800 ccm gut gewachsener Submerskultur von *Corynebacterium simplex* beimpft. Die Kultur wuchs unter starker Belüftung und Rühren bei 28° und erhielt nach 4–8 Stdn. einen Zusatz von 7.5 g *16-Chlormethylen-cortisol* in 300 ccm Methanol. Die Dehydrierung zum 16-Chlormethylen-prednisolon wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und war nach etwa 6 Stdn. beendet. Die Kultur-

lösung wurde sofort dreimal mit je 15 l Chloroform ausgetührt. Die gesammelten Chloroformauszüge wurden zum Rückstand eingeengt und mit Petroläther digeriert. Das rohe IX b wurde abgesaugt und aus Chloroform umkristallisiert: 3.6 g IX b vom Schmp. 223–224°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-34.3^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  241.5  $\mu$ ,  $\epsilon = 17000$ .

$C_{22}H_{27}ClO_5$  (406.9) Ber. C 64.94 H 6.69 Cl 8.71 Gef. C 65.30 H 6.80 Cl 9.10

16-Fluormethylen-prednisolon (IX a) wurde analog der mikrobiologischen Dehydrierung zu IX b aus 16-Fluormethylen-cortisol dargestellt. Aus Chloroform umkristallisiert, schmolz das reine Produkt bei 263–264°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+25^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{\max}$  241.5  $\mu$ ,  $\epsilon = 15700$ ; Ausb. 67% d. Th.

$C_{22}H_{27}FO_5$  (390.4) Ber. C 67.67 H 6.97 F 4.87 Gef. C 68.10 H 7.05 F 5.00

16-Methyl- $\Delta^{4,15}$ -pregnadiendiol-(3 $\beta$ .17 $\alpha$ )-on-(20) (IV a): 20 g 16 $\beta$ -Methyl-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -oxido- $\Delta^5$ -pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20) (I) wurden in 300 ccm Dioxan gelöst, mit 100 ccm 36-proz. Salzsäure versetzt und  $\frac{1}{2}$  Stde. bei Raumtemperatur stengelassen. Das Ganze wurde dann in 3 l Wasser eingetührt, die Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Es wurden 12 g IV a vom Schmp. 271–273° isoliert.

$C_{22}H_{32}O_3$  (344.5) Ber. C 76.70 H 9.36 Gef. C 76.80 H 9.40

16-Methyl-21-acetoxy- $\Delta^{4,15}$ -pregnadiendiol-(3 $\beta$ .17 $\alpha$ )-on-(20) (IV b): 50 g IV a wurden in einer Mischung von 750 ccm Tetrahydrofuran und 450 ccm Methanol suspendiert und bei 30–45° portionsweise mit 75 g aktiviertem Calciumoxyd und 75 g Jod versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Ganze noch  $\frac{1}{2}$  Stde. gerührt und in 15 l Wasser, dem 250 ccm Eisessig zugesetzt waren, eingetührt. Die Fällung wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. 77 g Rohjodid wurden mit 3.85 l Aceton und 231 g wasserfreiem Kaliumacetat 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht, anschließend eingedampft und i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde mit 3 l Wasser digeriert, das Ungelöste abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 1 l Methanol gelöst. Nach Zusatz einer Lösung von 25 g Natriumhyposulfit in 375 ccm Wasser wurde das Ganze eine Stde. unter Rückfluß gekocht. Das danach isolierte Kristallisat wurde aus Benzol umkristallisiert: 35 g IV b vom Schmp. 188–191°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-117^\circ$  (Chlf.).

$C_{24}H_{34}O_5$  (402.5) Ber. C 71.61 H 8.52 Gef. C 71.60 H 9.10

16-Methyl-21-acetoxy- $\Delta^{4,15}$ -pregnadienol-(17 $\alpha$ )-dion-(3.20) (VII): 10 g IV b wurden in 400 ccm Aceton gelöst. In die auf 0° abgekühlte Lösung ließ man unter Stickstoffatmosphäre eine Chromtrioxydlösung eintropfen, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 0 und +3° gehalten wurde (die Chromtrioxydlösung wurde durch Auffüllen von 26.7 g CrO<sub>3</sub> und 23 ccm konz. Schwefelsäure mit Wasser auf 100 ccm bereitet). Nach Verbrauch von etwa 16 ccm war die Oxydation beendet (Prüfung mit KJ/Stärke). Das Ganze wurde noch 5 Min. gerührt und dann in 2 l Eiswasser eingetragen. Die Fällung wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Das reine VII hatte Schmp. 199–204°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-65^\circ$  (Chlf.); Ausb. 6.5 g.

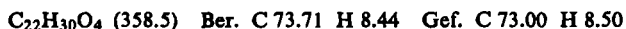
NMR: 5.67 (15); 5.36 (6); 4.93 Quartett (–O–CH<sub>2</sub>–); 2.18 (OAc); 1.76 (16-CH<sub>3</sub>); 1.24 (19); 0.82 (18).

IR: In CDCl<sub>3</sub> 3040. In CHCl<sub>3</sub> 3590; 1752; 1722; 1705; 924; 899; 840/cm.

$C_{24}H_{32}O_5$  (400.5) Ber. C 71.97 H 8.05 Gef. C 71.50 H 8.20

16-Methyl- $\Delta^{4,15}$ -pregnadiendiol-(17 $\alpha$ .21)-dion-(3.20) (Vc): 20 g VII wurden in 550 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 4.62 g Natriumhydrogencarbonat in 68 ccm Wasser versetzt. Das Ganze wurde 7 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und in 3 l Wasser, die mit 20 ccm Eisessig versetzt waren, eingetührt. Die Fällung wurde abgesaugt, mit

Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 233–236°;  $[\alpha]_D$ : +35° (Chlf.).  $\lambda_{\max}$  240.5  $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17500; Ausb. 14.7 g.

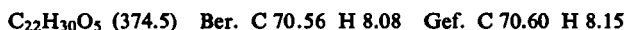


16-Methyl-21-acetoxy- $\Delta^4$ .15-pregnadienol-(17 $\alpha$ )-dion-(3.20): 5 g Vc wurden in 50 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 15 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 20stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser eingetragen, die Fällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 175–177°;  $[\alpha]_D$ : +38° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  239.5  $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15180.

NMR: 5.70 (15 + 4); 4.90 Quartett (—O—CH<sub>2</sub>—), 2.16 (OAc); 1.73 (16-CH<sub>3</sub>); 1.17 (19); 0.78 (18).

IR: In CCl<sub>4</sub> 3042. In CHCl<sub>3</sub> 1747; 1724; 1658; 1617; 947; 927; 908; 887; 869; 834/cm.

16-Methyl- $\Delta^4$ .15-pregnadienatriol-(11 $\beta$ .17 $\alpha$ .21)-dion-(3.20): 6 g Vc wurden mit *Curvularia lunata*, wie oben beschrieben, mikrobiologisch 11 $\beta$ -hydroxyliert. Der Chloroformextrakt wurde eingengt, i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Petroleumbenzin digeriert, das Ungelöste abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. 5.7 g Rohprodukt wurden in 1.6 l Chloroform gelöst, die Lösung mit Kohle  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß gekocht, filtriert und auf 120 ccm eingengt. Das isolierte Kristallisat wurde nochmals aus Chloroform umkristallisiert. Schmp. 245–247°;  $[\alpha]_D$ : +53° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  241  $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16600; Ausb. 1.7 g.



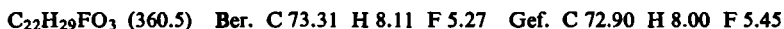
16-Methyl- $\Delta^1$ .4.15-pregnatrienatriol-(11 $\beta$ .17 $\alpha$ .21)-dion-(3.20) (VIIIb): 2.8 g Vc wurden, wie für IX beschrieben, mikrobiologisch mit *Corynebacterium simplex* dehydriert; Laufzeit  $6\frac{3}{4}$  Stdn. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden eingengt und i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Petroläther digeriert. Das Ungelöste wurde abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. 3 g Rohprodukt wurden aus Chloroform mehrfach umkristallisiert. Schmp. 250–251°;  $[\alpha]_D$ : +18° (Chlf.); Ausb. 1.6 g.



15-Dehydro-16-fluormethyl-17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron (Va): 48 g IIIa wurden in 710 ccm Dioxan gelöst, unter Kühlung mit 240 ccm 37-proz. Salzsäure versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde das Gemisch in ca. 5 l Wasser eingegossen, mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt, der Auszug neutral gewaschen und eingengt. Der Rückstand wurde in Benzol/Chloroform (1:1) über Kieselgel chromatographiert, der Verlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die reinen Fraktionen wurden aus Aceton kristallisiert. Dabei konnten 18.9 g Va erhalten werden. Schmp. 239–240°;  $[\alpha]_D$ : –4° (Chlf.);  $\lambda_{\max}$  240  $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17650.

NMR: 6.21 (15); 5.77 (4); 5.53/4.82; J = 47.5 Hz (—CH<sub>2</sub>F); 2.26 (21); 1.22 (19); 0.78 (18).

IR: In CDCl<sub>3</sub> 3048; 3034. In CHCl<sub>3</sub> 1715; 1662; 1620/cm.



16-Fluormethyl-21-acetoxy- $\Delta^4$ .15-pregnadienol-(17 $\alpha$ )-dion-(3.20) (Vb): 9 g Va wurden analog der Darstellung von VIe und VI d in 120 ccm Tetrahydrofuran und 80 ccm Methanol mit 13.6 g Jod und 13.6 g Calciumoxyd umgesetzt. Nach dem Verkochen mit Kaliumacetat und danach mit Natriumhydrogensulfit wurde das Reaktionsgemisch durch Ausschütteln mit Chloroform aufgearbeitet. Der Rückstand wurde anschließend über 180 g Kieselgel chromatographiert. Die mittleren Benzol/Chloroform-Fractionen (1:1) zeigten bei dünnschichtchromatographischer Analyse das erwünschte Produkt an. Sie wurden zusammenge-

faßt und eingeengt. *Vb* konnte nur als Öl isoliert werden (5.6 g). Alle Kristallisationsversuche schlugen fehl.

$C_{24}H_{31}FO_5$  (418.5) Ber. F 4.54 Gef. F 4.40

*15-Dehydro-16-fluormethyl-cortisol*: 12.1 g *Vb* wurden in der oben beschriebenen Weise mit *Curvularia lunata* mikrobiologisch  $11\beta$ -hydroxyliert und aufgearbeitet. Aus Aceton/Äther kristallisierten 2.2 g reines Produkt vom Schmp.  $210-211^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+69.7^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{max}$  241 m $\mu$ ,  $\epsilon = 17250$ .

$C_{22}H_{29}FO_5$  (392.5) Ber. F 4.84 Gef. F 5.02

*15-Dehydro-16-fluormethyl-prednisolon (VIIIa)*: 2.2 g *15-Dehydro-16-fluormethyl-cortisol* wurden analog der Darstellung von IXa und b mit *Corynebacterium simplex* mikrobiologisch zu VIIIa dehydriert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden eingeengt, zum Schluß i. Vak. Aus dem Rückstand kristallisierten aus Essigester 1.5 g VIIIa vom Schmp.  $224-225^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+22.8^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{max}$  241 m $\mu$ ,  $\epsilon = 15970$ .

$C_{22}H_{27}FO_5$  (390.5) Ber. C 67.68 H 6.97 F 4.86 Gef. C 67.20 H 7.10 F 4.35

*15-Dehydro-16-fluormethyl-prednisolon-21-acetat*: Aus Essigester Kristalle vom Schmp.  $208-209^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+47.3^\circ$  (Dioxan);  $\lambda_{max}$  242 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16500$ .

*NMR*: 7.45/7.28 (1); 6.37/6.19 (2); 6.30 (15); 6.04 (4); 5.47/4.68;  $J = 47$  Hz ( $-CH_2F$ ); 4.94 ( $CH_2-O-$ ); 4.53 (11); 2.17 (21); 1.49 (19); 1.08 (18).

*IR*: In  $CDCl_3$  3048; 3019. In KBr ca. 1750 (Schulter); 1720; 1655; 1617; 1600/cm.

$C_{24}H_{29}FO_6$  (432.5) Ber. F 4.39 Gef. F 4.5