

Die Synthese von 16 α ,18-Dimethylcorticosteroiden

Ulrich Kerb*, Rudolf Wiechert, Klaus Kieslich, Karl Petzoldt, Georg-A. Hoyer, Manfred Thiel und Arne Seeger

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

Eingegangen am 25. Juni 1974

Die Synthese der 16 α ,18-Dimethylcorticoide **5**, **7** und **9** aus 21-Acetoxy-6 α -fluor-16 α ,18-dimethyl-4-pregnen-3,20-dion (**1**) wird beschrieben.

The Synthesis of 16 α ,18-Dimethylcorticosteroids

The syntheses of 16 α ,18-dimethylcorticoids **5**, **7** and **9** starting from 21-acetoxy-6 α -fluoro-16 α ,18-dimethyl-4-pregnen-3,20-dione (**1**) are described.

Nach der Totalsynthese von optisch aktiven 18-Methylöstranen¹⁾ und der Einführung der angulären 10 β -Methylgruppe in 18-Methyl-19-nor-steroiden²⁾ beschäftigten wir uns mit der Darstellung von 18-Methylcorticoiden³⁾.

In der vorangehenden Mitteilung⁴⁾ haben wir die Darstellung des 21-Acetoxy-6 α -fluor-16 α ,18-dimethyl-4-pregnen-3,20-dions (**1**) beschrieben. Über den Abschluß der Synthese zum 6 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (18-Methylfluocortolon) (**5a**) und seiner 9 α -Halogenderivate **7** und **9** wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

Die Einführung der Sauerstoff-Funktion am C-11 gelang durch 11 α -Hydroxylierung von **1** zu **2** mit den Stämmen *Aspergillus ochraceus* (12–15% d. Th.) und mit *Glomerella cingulata* (40% d. Th.). Eine Nebenreaktion mit letzterem Stamm ist die 15 α -Hydroxylierung zum 6 α -Fluor-15 α ,21-dihydroxy-16 α ,18-dimethyl-4-pregnen-3,20-dion.

Die 11 α -Position der eingeführten Hydroxygruppe von **2** ergibt sich eindeutig aus dem NMR, da das zur Sauerstoff-Funktion geminale Proton als typisches doppeltes Triplett mit 2 *trans*-diaxialen Kopplungen von 10.5 Hz und einer axial-äquatorialen Kopplung von 4.5 Hz erscheint⁵⁾. Modellversuche⁶⁾ am 18-Methyltestosteron und 18-Methyl-Reichstein-S hatten gezeigt, daß die mikrobiologische 11 β -Hydroxylierung durch den 18-Methylsubstituenten vollständig blockiert wird.

¹⁾ C. Rufer, H. Kosmol, E. Schröder, K. Kieslich und H. Gibian, Liebigs Ann. Chem. **702**, 141 (1967).

²⁾ H. D. Berndt und R. Wiechert, Angew. Chem. **81**, 396 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 376 (1969).

³⁾ Eine Partialsynthese von 18-Methylcorticoiden wurde von L. Botta und J. Kalvoda, Experientia **28**, 625 (1972), beschrieben.

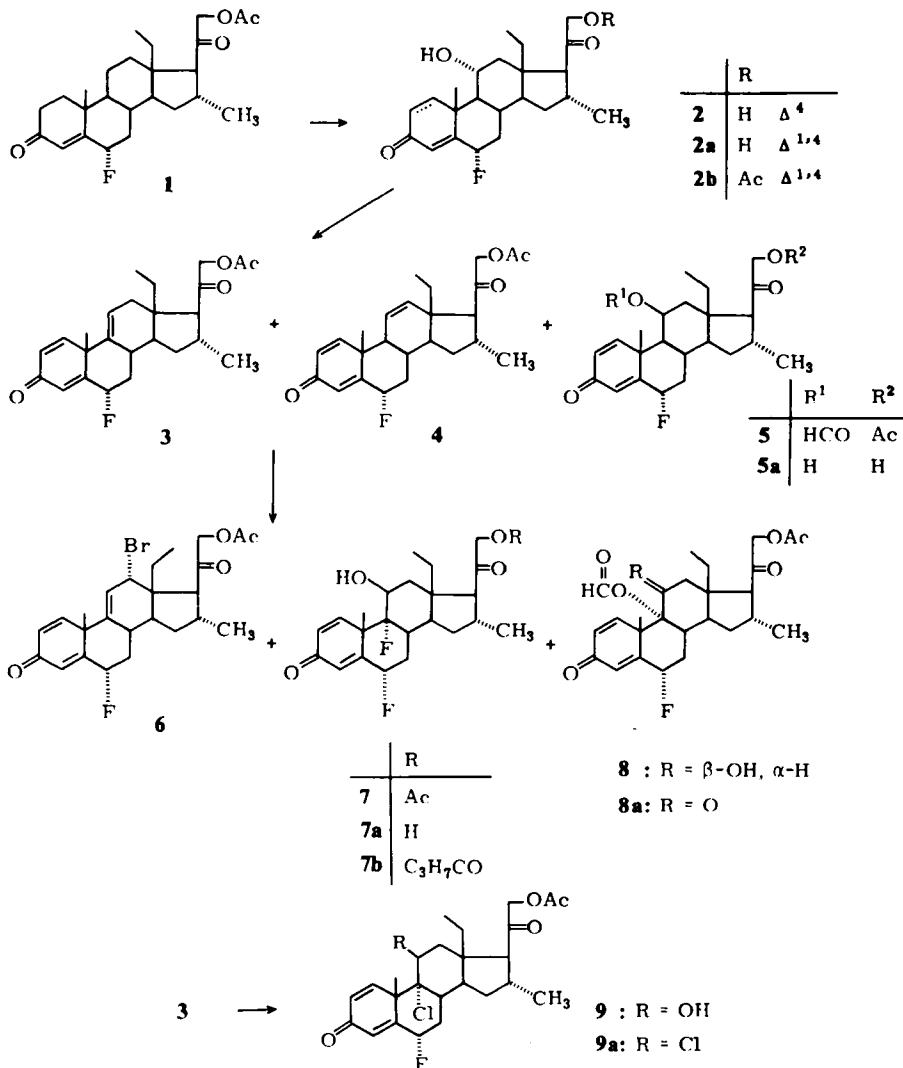
⁴⁾ U. Kerb und R. Wiechert, Liebigs Ann. Chem. **752**, 78 (1971).

⁵⁾ J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, E. R. H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G. D. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richards und P. D. Woodgate, J. Chem. Soc. C **1970**, 250.

⁶⁾ K. Kieslich, H. D. Berndt, R. Wiechert, U. Kerb, G. Schulz und H.-J. Koch, Liebigs Ann. Chem. **726**, 161 (1969).

Die Dehydrierung von **2** zum $\Delta^{1,4}$ -3-Keton **2a** erfolgte durch Fermentation mit *Bacillus lentus* (68% d. Th.), wie an dem charakteristischen Muster der olefinischen Protonen des 3-Keto- $\Delta^{1,4}$ -Systems im NMR leicht ersichtlich⁷⁾.

Nach partieller Acetylierung von **2a** zum 21-Acetat **2b**, Mesylierung der 11 α -Hydroxylgruppe (DMF) und Umsetzung des Mesylats mit Lithiumcarbonat in Dimethylformamid (DMF) erhält man als Hauptprodukt (85%) ein Gemisch der Doppelbindungsisomeren $\Delta^{9(11)}$ - und Δ^{11} -Verbindungen **3** und **4** (ca. 3:1) neben 1.5% des 11 β -Formiats **5**. Aus **5** war durch alkalische Hydrolyse das 18-Methylfluocortolon (**5a**) erhältlich.



⁷⁾ W. Neudert und H. Röpke, Steroid-Spektrenatlas, S. 336, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1965.

Tab. 1. NMR-Daten von 16 α ,18-Dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dionen^{a)}

Verb.	Lösungs- mittel	δ 19-H	δ 18-CH ₃	δ 11-H	δ 2-H	δ 4-H	δ 6-H	δ 11-H	δ 12-H	δ 16 α -CH ₃	δ 21-H	δ 21-OAc	δ CHO
2	CDCl ₃	1.32 s	0.64 t (7)			6.07 m (4)	5.03 dddd (⁴⁸ / ₆)	3.75 dt (^{4,5} / _{10,5})		0.96 d (7)	4.10 d 4.28 d (18)		
2a	CDCl ₃	1.30 s	0.66 t (7)	7.76 dd (10)	6.16 dd (12)	6.40 m (4)	5.19 dddd (⁴⁸ / ₆)	3.77 dt (^{4,5} / _{10,5})		0.96 d (7)	4.10 d 4.32 d (18)		
2b	CDCl ₃	1.30 s	0.76 t (7)	7.77 dd (10)	6.13 dd (12)	6.37 m (4)	5.20 dddd (⁴⁸ / ₆)	3.81 dt (^{4,5} / _{10,5})		0.97 d (7)	4.60 d 4.75 d (17)		2.18 s
3	C ₆ D ₆ N	1.28 s	0.78 t (7)	7.16 d (10)	6.43 dd (12)	6.58 m (4)	5.56 dddd (⁴⁸ / ₆)	5.56 dm (5)		0.95 d (7)	4.92 s		2.12 s
4	C ₆ D ₆ N	1.09 s	0.84 t (7)	7.17 d (10)	6.43 dd (12)	6.67 m (4)	5.39 dm (48)	6.29 dm (10)	5.83 dm (10)	0.97 d (7)	4.91 d 5.07 d (17)		2.13 s
5	CDCl ₃	1.30 s	0.63 t (7)	6.87 dd (10)	6.29 dd (12)	6.33 m (4)	5.26 dddd (⁴⁸ / ₆)	5.67 q (3)		0.96 d (7)	4.61 s		8.13 s
5a	C ₆ D ₆ N	1.58 s	1.01 t (7)	7.35 dd (10)	6.42 dd (12)	6.61 m (4)	5.46 dddd (⁴⁸ / ₆)	4.53 m (8)		0.98 d (7)	4.44 d 4.64 d (18)		
6	C ₆ D ₆ N	1.33 s	0.85 t (7)	7.14 d (10)	6.38 dd (12)	6.54 m (4)	5.56 dddd (⁴⁸ / ₆)	6.02 dm (6)	5.30 d (6)	1.00 d (7)	5.11 s		2.12 s
7	CDCl ₃	1.51 s	0.75 t (7)	7.07 dd (10)	6.34 dd (12)	6.40 m (4)	5.34 dddd (⁴⁸ / ₆)	4.30 dm (9)		0.96 d (7)	4.53 d 4.72 d (17)		2.16 s

Tab. 1 (Fortsetzung)

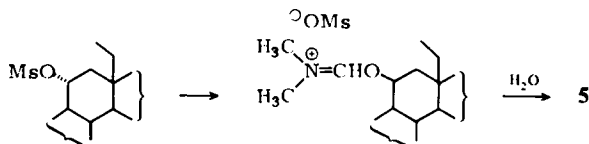
Verb. mittel	819-H	818-CH ₃	811-H	82-H	84-H	86-H	811-H	812-H	816 α -CH ₃	821-H	821-OAc	8CHO
7a	C ₆ D ₅ N	1.70 s	0.99 t (7)	7.36 dd (10)	6.47 dd (10)	6.71 m (4)	5.60 dddd (10/12/2)	4.53 dm (9)	0.90 d (7)	4.41 d 4.60 d (18)		
7b	C ₆ D ₅ N	1.70 s	1.06 t (7)	7.36 dd (10)	6.47 dd (10)	6.71 m (4)	5.60 dddd (10/12/2)	4.57 dm (9)	0.92 d (7)	4.96 s	b ¹	
8	C ₆ D ₅ N	1.77 s	1.07 t (7)	7.51 d (10)	6.45 dd (10)	6.69 m (4)	5.59 dddd (10/12/2)	5.79 t (3)	0.91 d (7)	4.93 s	2.07 s	8.46 s
8a	CDCl ₃	1.61 s	0.77 t (7)	7.38 d (10)	6.21 dd (10)	6.44 m (4)	5.30 dddd (10/12/2)		1.02 d (7)	4.59 s	2.16 s	7.90 s
9	CDCl ₃	1.63 s	0.76 t (7)	7.08 dd (10)	6.35 dd (10)	6.40 m (4)	5.32 dddd (10/12/2)	4.48 t (3)	0.98 d (7)	4.54 d 4.74 d (17)	2.17 s	
9a	CDCl ₃	1.71 s	0.81 t (7)	7.06 dd (10)	6.39 dd (10)	6.36 m (4)	5.30 dm (50)	4.66 dd (3)	0.98 d (7)	4.62 s	2.16 s	

a¹) Chemische Verschiebungen δ in ppm mit Tetramethylsilan als internem Standard; die eingeklammerten Zahlen sind die Kopplungskonstanten J in Hz; bei m bedeutet die Hz-Angabe die Halbwertsbreite $W_{1/2}$.

b) 21-OCC₃H₇-8CH₃(α) = 2.39 ppm t (7), 8CH₃ (γ) = 0.87 ppm t (7).

Die Verbindung **3** zeigt im NMR neben dem 3-Keto- $\Delta^{1,4}$ -System nur noch ein weiteres olefinisches Proton, das nach Lage und Aufspaltung einem 11-H an einer Doppelbindung $\Delta^{9(11)}$ entspricht⁷⁾. Auch das UV-Maximum bei 238 nm deutet auf das Vorliegen der Doppelbindung in der angegebenen Stellung hin⁸⁾. Bei **4** erscheinen im NMR dagegen 2 zusätzliche olefinische Protonen mit einer gegenseitigen Kopplung von 10 Hz, was auf vicinale *cis*-Stellung hinweist. Das ist nur mit einer Doppelbindung Δ^{11} in Einklang. Beweisend für die Struktur von **5** ist das Erscheinen eines Quartetts bei $\delta = 5.67$ ppm mit einer Kopplung von 3 Hz und eines 1-Protonensingulets bei $\delta = 8.13$ ppm, was auf eine axialstehende 11 β -Formyloxygruppe hindeutet. Eine weitere Stütze ist, daß das Hydrolyseprodukt **5a** die erwartete starke Entschirmung der 10 β -Methylgruppe zeigt⁹⁾. Die Konstitutionen **3**, **4**, **5** und **5a** konnten weiter abgesichert werden, indem die mit den Inkrementtabellen von Zürcher¹⁰⁾ und Tori et al.⁹⁾ berechneten Signallagen für 19-H gut mit den experimentellen übereinstimmen.

Die Entstehung von **5** dürfte auf einem S_N2 -Angriff des Dimethylformamids am C-11 basieren und über ein Aldimin-Zwischenprodukt ablaufen¹¹⁾.



Die außerordentlich schwierige Trennung von **3** und **4** (Analysenproben wurden durch mehrfache Dünnschichtchromatographie getrennt) machte es erforderlich, daß bei den folgenden Reaktionen (HOBr-Addition an die $\Delta^{9(11)}$ -Doppelbindung, Umsetzung des Bromhydrins mit KOAc zum β -Epoxid und Öffnung des Epoxids mit Fluorwasserstoff in DMF) mit Gemischen gearbeitet werden mußte.

Nach Chromatographie der Reaktionsprodukte wurden drei Verbindungen isoliert: das Allylbromid **6** (14%), das gewünschte Fluorhydrin **7** (35%) und das 9 α -Formiat **8** (10%). **8** ist äußerst alkalilabil, so daß die Verseifung des Esters nicht gelang. Zur Konstitutionsaufklärung wurde mit CrO₃ in Pyridin zum 11-Keton **8a** oxidiert.

Das UV-Spektrum von **6** weist auf das Vorliegen eines 3-Keto- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -Systems hin⁸⁾. Im NMR erscheint das 11-H jedoch gegenüber der Normallage ($\delta \approx 5.56$ ppm) stark paramagnetisch verschoben, was durch das 12 α -ständige Brom hervorgerufen wird. Wegen der Kopplung von 6 Hz müssen das 11-H und 12-H einen kleinen Interplanarwinkel bilden. Das ist nur mit einem 12 β -H zu erklären. **7** zeigt das typische Signal eines 11 α -H für eine 11 β -HO-9 α -F-Gruppierung. Das 11 α -H ist mit $J_{HF} = 9$ Hz aufgespalten¹²⁾. Das 19-H zeigt die charakteristische Entschirmung durch die 11 β -Hydroxygruppe, was besonders bei den Derivaten **7a** und **7b** in C₆D₅N zu beobachten ist⁹⁾. **8** muß ebenfalls eine 11 β -Hydroxygruppe besitzen, wie aus der starken Entschirmung von 19-H und der Oxidierbarkeit zur Ketogruppe folgt. Die Aufspaltung von

⁸⁾ M. Heller, R. H. Lenhard und S. Bernstein, Steroids **7**, 381 (1966).

⁹⁾ K. Tori und K. Aono, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. (Osaka) **14**, 136 (1964) [C. A. **67**, 27508 s (1967)].

¹⁰⁾ R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta **46**, 2054 (1963).

¹¹⁾ F. C. Chang und R. T. Blickenstaff, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2906 (1958).

¹²⁾ N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 131, Holden-Day, Inc., San Francisco – London – Amsterdam 1964.

11 α -H bei **8** als Triplett mit $J = 3$ Hz läßt erkennen, daß die 9 α -Stellung substituiert ist. Aus dem Erscheinen eines 1-Protonensingulets bei $\delta = 8.46$ ppm und dem erwarteten Molekülpeak im MS mit entsprechenden Fragmentierungen ergibt sich der Substituent als Formyloxygruppe.

Die Allylbromierung von **3** zu **6** als Nebenreaktion der HOBr-Anlagerung ist auf die gebremste Reaktivität der 18-Methylsteroiden zurückzuführen, die verlängerte Reaktionszeiten und höhere Temperaturen erforderlich machen. Solche Bedingungen sind in der 18-unsubstituierten Reihe nur bei HOCl-Additionen notwendig, wobei Allylchlorierungen zu $\Delta^{9(11)}$ -12 α -Chlorverbindungen^{13,14} beobachtet wurden.

Die Öffnung des 9,11 β -Epoxids zum Hydroxyformiat **8** neben dem Fluorhydrin **7** könnte in Analogie zu Reaktionen von 5 α ,6 α -Epoxiden zu 6 β -Formiat-5 α -hydroxyverbindungen mit BF₃ in Dimethylformamid¹⁵ interpretiert werden. Auch in diesem Fall dürften die erheblich härteren Reaktionsbedingungen der Epoxid-Öffnung an 18-Methylsteroiden diese Nebenreaktion begünstigen.

Durch alkalische Hydrolyse des Acetats **7** wurde der freie Alkohol **7a** erhalten, der in das 21-Butyrat **7b** übergeführt wurde. **7b** zeigt im NMR die charakteristischen Signale des Butyryloxyrestes.

Die Reaktion von **3** mit *N*-Chlorsuccinimid/Perchlorsäure in Tetrahydrofuran führte zu dem Chlorhydrin **9**. Als Nebenprodukt dieser Umsetzung konnte die 9,11-Dichlorverbindung **9a** isoliert werden. Beide Verbindungen zeigen im NMR schmale Signale, typisch für äquatoriale Protonen in 11 α -Position und kräftige paramagnetische Verschiebungen der 19-H-Atome. Die Verbindungen **7** und **9** zeigen interessante entzündungshemmende Wirkungen in topischen Testen bei deutlich abgeschwächten systemischen Aktivitäten¹⁶.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt, sie sind unkorrigiert. Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Kieselgel-Fertigplatten (Merck) und zur präparativen Schichtchromatographie wurde Kieselgel PF₂₅₄ (Merck) (Schichtdicke 0.5 mm) verwendet. Die Säulenchromatographien wurden mit der 30–50fachen Menge an Kieselgel durchgeführt. Die NMR-Spektren wurden im Varian HA 100 mit Tetramethylsilan als internem Standard, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer 621 in getemperten KBr-Tabletten, die UV-Spektren mit dem Cary 14 in Methanol und die Massenspektren im Varian MAT CH4 bei 70 eV aufgenommen. Bei den MS-Daten werden die charakteristischen Fragmentationen mit einer Erklärung ihrer Entstehung angegeben. Die Basispeaks sind jeweils kursiv gedruckt. Die Elementaranalysen wurden im Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle der Schering AG (Leitung Dipl.-Ing. J. Huber) durchgeführt.

6 α -Fluor-11 α ,21-dihydroxy-16 α ,18-dimethyl-4-pregnen-3,20-dion (**2**)

a) *Umwandlung von 1 mit Glomerella cingulata*: Zwei 2-Liter-Erlenmeyerkolben, die mit je 500 ml einer 30 min bei 120°C im Autoklaven sterilisierten Nährlösung gefüllt waren, wurden mit Lyophilkultur von *Glomerella cingulata* (ATCC 10534) beimpft und 72 h bei 30°C auf einem Rotationsschüttler geschüttelt.

¹³) U. Kerb, unveröffentlicht.

¹⁴) Nebenprodukte bei der Clocortolonsynthese Schering AG (Erf. U. Kerb, K. Kieslich, G. Raspé) D.B.P. 1249270 (9. Nov. 1963) [C. A. **63**, 18232f (1965)].

¹⁵) A. Bowers, E. Denot, R. Urquiza und L. M. Saucedo-Hidalgo, Tetrahedron **8**, 116 (1960).

¹⁶) Einzelheiten über die Biologie werden an anderer Stelle mitgeteilt.

Mit dieser Vorkultur wurde dann ein 50-Liter-Fermenter, der 29 Liter eines bei 121°C und 1.1 atü sterilisierten Nährmediums enthielt, beimpft. Unter Zugabe von Silicon SH als Antischaummittel wurde bei 29°C unter Belüftung und kräftigem Rühren 7 h germiniert. Nach dieser Anwachsphase gab man das Substrat in Form einer steril filtrierten Lösung von 6 g **1** in 300 ml Dimethylsulfoxid hinzu und setzte die Incubation fort. Nach einer Kontaktzeit von ca. 24 h war die Umwandlung vollständig. Der Fermenterinhalt wurde nun zweimal mit je 20 Liter Isobutylmethylketon ausgerührt, und die vereinigten Extrakte wurden bei 50°C Badtemp. i. Vak. eingedampft.

Der verbliebene Rückstand wurde zur Entfernung des mitextrahierten Antischaummittels mehrmals mit Hexan digeriert und gewaschen und chromatographiert. Mit Hexan/5–40% Aceton wurde **2** eluiert und ohne weitere Reinigung zur 1,2-Dehydrierung eingesetzt.

Aus einer polaren Fraktion wurde als Nebenprodukt in geringer Ausbeute das 6 α -Fluor-15 α ,21-dihydroxy-16 α ,18-dimethyl-4-pregnen-3,20-dion vom Schmp. 210/212–213°C (aus Essigester) isoliert.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 237 \text{ nm}$ (16500). — IR: 3450, 3390 (HO), 1705 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1620 (C=C), 1070 cm^{-1} (C–O). — NMR ($\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$): δ 0.66 ppm (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, 18-CH₃), 1.04 (s, 3H, 19-H), 1.08 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, 16 α -CH₃), 4.26 (t, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, 15 β -H), 4.42 d und 4.62 d ($J = 18 \text{ Hz}$, 2H, 21-H), 5.20 (dddd, $J = 48, 12, 6 \text{ und } 2 \text{ Hz}$, 1H, 6 β -H), 6.24 ppm (m, $W_{1/2} = 4 \text{ Hz}$, 1H, 4-H). — MS: 392 (M^+), 374 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 372 ($\text{M}^+ - \text{HF}$), 361 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 343 (361 - H_2O), 333 (361 - CO), 315 (333 - H_2O), 313 (333 - HF), 295 (333 - $\text{H}_2\text{O} - \text{HF}$), 173 (A^*), 121.

b) *Umwandlung von 1 mit Aspergillus ochraceus*: Analog den unter a) beschriebenen Bedingungen wurde die Fermentation von 4 g **1** mit *Aspergillus ochraceus* (ATCC 1008) durchgeführt. Nach Chromatographie und Umkristallisation aus Aceton/Isopropyläther wurden 0.473 g (13%) **2** isoliert. Schmp. 232–235°C.

IR: 3490 (HO), 1710 (20-C=O), 1655 (3-C=O), 1610 cm^{-1} (C=C).

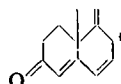
$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FO}_4$ (392.5) Ber. F 4.85 Gef. F 4.69

6 α -Fluor-11 α ,21-dihydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**2a**): Ein 2-Liter-Erlenmeyerkolben, der 500 ml einer 30 min bei 120°C im Autoklaven sterilisierten Nährlösung enthielt, wurde mit einer Lyophilkultur von *Bacillus lentus* MB 284 (ATCC 13805) beimpft und 24 h bei 30°C geschüttelt. Mit dieser Vorkultur wurde dann ein 20-Liter-Fermenter, der mit 15 Liter eines bei 121°C und 1.1 atü sterilisierten Mediums gefüllt war, beimpft. Unter Zugabe von Silicon SH als Antischaummittel wurde bei 29°C unter Belüftung und Rühren germiniert. Nach einer Anwachsphase von 6 h wurde das Substrat in Form einer Lösung von **2** in 150 ml DMF zugegeben. Nach einer Kontaktzeit von ca. 24 h war aufgrund dünn-schichtchromatographischer Analyse von Fermenterproben die Dehydrierung beendet. Der Fermenterinhalt wurde nun zweimal mit je 10 Liter Isobutylmethylketon extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung des als Antischaummittel eingesetzten Siliconöls mit Hexan gewaschen und aus Essigester umkristallisiert: 1.56 g **2a** (28%, bez. auf **1**) mit Schmp. 221–223°C.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 244 \text{ nm}$ (17200). — IR: 3530, 3450 (HO), 1700 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1625, 1605 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FO}_4$ (390.5) Ber. F 4.87 Gef. F 4.61

*) A =



21-Acetoxy-6 α -fluor-11 α -hydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (2b): 9.5 g **2a** in 90 ml DMF wurden mit 18 ml Acetanhydrid und 1.03 g Blei(II)-acetat versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand chromatographiert. Durch Elution mit Hexan/5–40% Aceton und Kristallisation aus Benzol/Äther erhielt man 9.33 g **2b** (89%) mit Schmp. 157.5–158.5°C. Eine Analysenprobe zeigte aus Äther Schmp. 158–158.5°C.

IR: 3390 (HO), 1745 (21-OAc), 1715 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1620, 1600 (C=C), 1235 (21-O=C-O), 1055 cm⁻¹ (C-O).

C₂₅H₃₃FO₅ (432.5) Ber. C 69.51 H 7.70 F 4.39 Gef. C 69.39 H 7.81 F 4.18

21-Acetoxy-6 α -fluor-16 α ,18-dimethyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion (3), *21-Acetoxy-6 α -fluor-16 α ,18-dimethyl-1,4,11-pregnatrien-3,20-dion (4)* und *21-Acetoxy-6 α -fluor-11 β -formyloxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (5)*: Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 9.3 g **2b** in 60 ml Pyridin wurde tropfenweise mit 5.6 ml Methansulfochlorid versetzt und 1.5 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurde in Eiswasser eingerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und in Methylenchlorid aufgenommen. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand (10.3 g) löste man in 200 ml DMF, setzte 50 g Lithiumcarbonat zu und rührte 4 h bei 150°C. Nach dem Erkalten wurden die Lithiumsalze abfiltriert, mit Aceton gewaschen, das Filtrat i. Vak. konzentriert und in Eiswasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wurde getrocknet und chromatographiert. Mit Hexan/0–33% Aceton wurden 7.5 g Gemisch von **3** und **4** isoliert und 148 mg **5** (1.5%, bez. auf **2b**), Schmp. 255–257°C (Aceton/Hexan).

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 240$ nm (16800). – IR: 1750 (21-OAc), 1715 (20-C=O und 11 β -OCH=O), 1675 (3-C=O), 1635, 1610 (C=C), 1230 (21-O=C-O), 1170 (11 β -O=CH-O), 1060 cm⁻¹ (C-O).

C₂₆H₃₃FO₆ (460.5) Ber. F 4.12 Gef. F 3.97

DC-Trennung von 400 mg Gemisch **3** und **4** (Laufmittel Benzol/Äther 1:1, 6 mal entwickelt) lieferte 280 mg **3** (aus Methanol kristallisiert). Schmp. 64–68°C.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 238$ nm (16400). – IR: 1750 (21-OAc), 1720 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1630, 1605 (C=C), 1230 (21-O=C-O), 1055 cm⁻¹ (C-O).

C₂₅H₃₁FO₄ (414.5) Ber. F 4.58 Gef. F 4.31

Ferner ergab die DC-Trennung 92 mg **4** verunreinigt mit wenig **3**, die nach nochmaliger DC (Laufmittel Benzol/Methanol 97:3, 3 mal entwickelt) 60 mg **4** als Schaum lieferten.

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 241$ nm (16800). – IR: 1750 (21-OAc), 1725 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1630, 1610 (C=C), 1235 (21-O=C-O), 1055 cm⁻¹ (C-O).

C₂₅H₃₁FO₄ (414.5) Ber. F 4.58 Gef. F 4.29

6 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (5a): 50 mg **5** in 3 ml Methylenchlorid wurden mit einer Lösung von 4.5 mg KOH in 3 ml Methanol 1.5 h bei 0–5°C gerührt. Es wurde mit Eisessig neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Tetrahydrofuran aufgenommen, filtriert und das Filtrat eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Aceton/Hexan erbrachte 30 mg **5a** mit Schmp. 219–222°C.

21-Acetoxy-12 α -brom-6 α -fluor-16 α ,18-dimethyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion (6), *21-Acetoxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (7)* und *21-Acetoxy-6 α -fluor-9 α -formyloxy-11 β -hydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (8)*: 7.1 g Gemisch aus **3** und **4** in 150 ml Tetrahydrofuran wurden mit 10.5 g *N*-Bromsuccinimid und 60 ml 1 *N* HClO₄ versetzt und 40 min bei 30–35°C gerührt. Anschließend goß man in Na₂SO₃-

haltiges Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wusch die Methylenchloridlösung mit Wasser und dampfte i. Vak. ein. Das Rohprodukt (7.4 g) wurde in 250 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 17 g wasserfreiem KOAc 50 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Abfiltrieren der anorganischen Salze und Einengen des Filtrats i. Vak. erhielt man 5.6 g rohes 9,11 β -Epoxid, das in einer Mischung aus 25 ml Fluorwasserstoff und 25 ml DMF bei -20°C gelöst wurde. Nach 48 h bei Raumtemp. war die Reaktion beendet. Man goß in KHCO_3 -haltiges Eiswasser, extrahierte mit Methylenchlorid, wusch mit Wasser neutral und dampfte i. Vak. ein. Bei der Chromatographie des Rohprodukts wurden mit Hexan/5–50% Aceton 1.3 g **6** eluiert.

UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 237 \text{ nm}$ (17600). — IR: 1750 (21-OAc), 1725 (20-C=O), 1670 (3-C=O), 1635, 1610 (C=C), 1235 (21-O=C-O), 1060 cm^{-1} (C-O).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrFO}_4$ (493.4) Ber. Br 16.20 F 3.85 Gef. Br 13.95 F 3.87

Ferner kamen von der Säule 3.8 g **7** mit Schmp. 165–166 $^{\circ}\text{C}$ (Essigester/Hexan).

IR: 3530, 3470, 3350 (HO), 1735 (21-OAc), 1695 (20-C=O), 1670 (3-C=O), 1625, 1605 (C=C), 1235 (21-O=C-O), 1060 cm^{-1} (C-O).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{O}_5$ (450.5) Ber. F 8.44 Gef. F 8.29

Schließlich wurden noch 0.7 g **8** eluiert, Schmp. 137–140 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.) (Aceton/Hexan).

UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 242 \text{ nm}$ (15200). — IR: 3440 (HO), 1750 (21-OAc), 1730 (9 α -OCH=O), 1695 (20-C=O), 1665 (3-C=O), 1635, 1610 (C=C), 1230 (21-O=C-O), 1160 (9 α -O=CH-O), 1055 cm^{-1} (C-O). — MS: *m/e* 476 (M^+), 456 ($\text{M}^+ - \text{HF}$), 428 ($\text{M}^+ - \text{HF} - \text{CO}$), 410 (428 - H_2O), 386 (428 - CH_2CO), 370 ($\text{M}^+ - \text{HO}_2\text{CH} - \text{H}_3\text{CCO}_2\text{H}$), 368 (428 - $\text{H}_3\text{CCO}_2\text{H}$), 355 (428 - CH_2OAc), 327 (428 - COCH_2OAc), 309 (327 - H_2O), 283, 265 (283 - H_2O), 255 (283 - CO), 134 (B^{17}), 121, 101 (COCH_2OAc), 73 (CH_2OAc), 60 ($\text{H}_3\text{CCO}_2\text{H}$), 43 (H_3CCO).

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FO}_7$ (476.5) Ber. F 3.99 Gef. F 3.78

6 α ,9 α -Difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**7a**): 2.8 g **7** wurden analog **5** verseift. Schmp. 148 und 234–240 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.). Ausb. 2.2 g **7a**.

UV: $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 238 \text{ nm}$ (15800). — IR: 3420 (HO), 1710 (20-C=O), 1670 (3-C=O), 1635, 1610 (C=C), 1060 cm^{-1} (C-O).

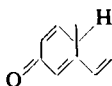
$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{O}_4$ (408.5) Ber. F 9.30 Gef. F 9.12

21-Butyryloxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**7b**): 200 mg **7a** werden in 3 ml Pyridin mit 0.3 ml Buttersäureanhydrid 5 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand nach Verreiben mit Pentan aus Methylenchlorid/Isopropyläther umkristallisiert. Schmp. 167–168 $^{\circ}\text{C}$, Ausb. 191 mg **7b**.

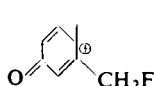
$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{O}_5$ (478.6) Ber. F 7.95 Gef. F 7.82

21-Acetoxy-6 α -fluor-9 α -formyloxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,11,20-trion (**8a**): 60 mg **8** wurden mit 2 ml einer Chromtrioxid/Pyridin-Lösung in Methylenchlorid (600 mg CrO_3 , 15 ml CH_2Cl_2 , 0.95 ml Pyridin)¹⁸ 10 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit Methylenchlorid verdünnt, über Kieselgel filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Schmp. 105–107 $^{\circ}\text{C}$ (Zers.), Ausb. 58 mg **8a**.

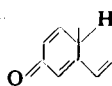
¹⁷) B =



C =



D =



¹⁸) R. Ratcliffe und R. Rodehorst, J. Org. Chem. 35, 4000 (1970).

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 236 \text{ nm (14300)}$. – IR: 1750 (21-OAc), 1720 (9 α -OCH=O, 11-C=O und 20-C=O), 1665 (3-C=O), 1620, 1600 (C=C), 1225 (21-O=C-O), 1150 (9 α -O=CH-O), 1060 cm^{-1} (C-O). – MS: *m/e* 474 (M^+), 446 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 430 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$), 428 ($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H}$), 426 ($\text{M}^+ - \text{CO} - \text{HF}$), 401 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OAc}$), 398 ($\text{M}^+ - 2\text{CO} - \text{HF}$), 370 (430 – $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 357 (430 – CH_2OAc), 329 (430 – COCH_2OAc), 325 (426 – COCH_2OAc), 297 (325 – CO), 279 (297 – H_2O), 139 (C^{17}), 134 (D^{17}), 121, 101 (COCH_2OAc), 73 (CH_2OAc), 60 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 43 (CH_3CO).

21-Acetoxy-9 α -chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**9**) und 21-Acetoxy-9 α ,11 β -dichlor-6 α -fluor-16 α ,18-dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**9a**): 187 mg **3** wurden in 7 ml Tetrahydrofuran mit 600 mg *N*-Chlorsuccinimid und 5.3 ml 1 *N* HClO₄ 2.5 h bei 35°C gerührt. Anschließend wurde i. Vak. eingengt, in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit Wasser gewaschen und konzentriert. Durch DC (Laufmittel Chloroform/Aceton 95:5) isolierte man 115 mg **9** vom Schmp. 203.5–204.5°C (Zers.) (Aceton).

UV: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 238 \text{ nm (15700)}$. – IR: 3440 (HO), 1750 (21-OAc), 1715 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1615, 1605 (C=C), 1230 (21-O=C-O), 1055 cm^{-1} (C-O).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClFO}_5$ (467.0) Ber. F 4.06 Cl 7.60 Gef. F 4.01 Cl 7.72

Ferner erhielt man 25 mg **9a**, Schmp. 212–213°C (Zers.) (aus Äther/Pentan).

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{FO}_4$ (485.4) Ber. F 3.92 Cl 14.61 Gef. F 3.73 Cl 14.29

[246/74]