

9. The Biosynthesis of Aldosterone in the Adrenal: CIBA Foundation Symposium, London 1954.
10. Chemie des Aldosterons: Schweiz. Endokrinologische Gesellschaft, Basel 1955.
11. Total Synthesis of Racemic Aldosterone: XIV. Internat. Kongress für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955.
12. On the in-vitro Biosynthesis of Aldosterone: 3. Internat. Kongress für Biochemie, Brüssel 1955.
13. Conversions by Microorganisms: Minneapolis, USA, 1955.
14. On Aldosterone: University of Pennsylvania, Philadelphia 1955.
15. Aldosteron, Chemie, Biochemie und physiolog. Aspekte: Wien 1955.
16. Neue Corticoide, Chemie und Biologie: 62. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Wiesbaden 1956.
17. Aldosteron und andere Nebennierenrinden-Hormone: Jahresversammlung Schweiz. Naturforschende Gesellschaft, Basel 1956.
18. Aldosterone: Stockholm 1956, Bern 1957, Paris 1957.
19. Chemische Forschung, Organisation und wichtige Gebiete: Basel 1957 und 1959.
20. Erforschung und Entwicklung neuer Heilmittel: Königlich-Schwedische Akademie für Ingenieur-Wissenschaften, Stockholm 1957.
21. Aldosteron-Symposium: Genf 1957.
22. Biochemie der Corticoide: 4. Internat. Kongress für Biochemie, Wien 1958.
23. Biochemical and Chemical Problems in the Field of Corticoids: University of Cambridge (England) 1958.
24. Nebennierenrinden-Hormone und ihre Derivate: 58. ordentl. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, München 1959.
25. Symposium on the Pathogenesis of Essential Hypertension: World Health Organisation and Czech. Cardiological Society, Prag 1960.
26. Biosynthèse des hormones stéroïdes: VIes Journées Biochimiques Latines, Genf 1961.
27. Die Chemie des Aldosterons: 68. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin und 9. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Wiesbaden 1962.
28. 20 Jahre Steroidforschung: Gesellschaft Deutscher Chemiker, Ortsverband Freiburg-Südbaden, Freiburg i. Br., 1965.
29. Chemistry of Fluorosteroids and their Hormonal Properties. The CIBA Foundation, London, September 1971.

35. 10(5→4)-abeo-Corticosteroide¹⁾

Über Steroide, 224. Mitteilung²⁾

von **Ch. Meystre, J. Schmidlin, H. Ueberwasser, H. Kaufmann** und **G. Anner**

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika der *CIBA-GEIGY AG*, Basel

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(13. I. 72)

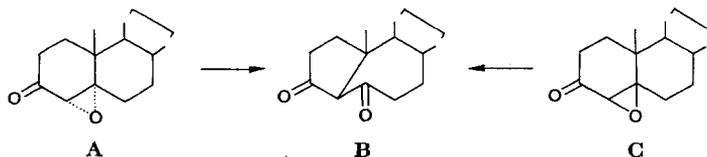
Summary. The synthesis of a new class of corticosteroids with rings A and B rearranged to a 10(5→4)-abeo system is reported. New methods are presented for the preparation and hydrolysis of corticosteroid derivatives, side-chain-protected by bis-methylenedioxy groups, used as intermediates in some of the examples given.

Die photochemische Umlagerung von α,β -Epoxyketonen zu isomeren β -Dicarbonylverbindungen wurde erstmals von *Jeger* und Mitarbeitern [3] [4] an ausgewählten

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am 3rd International Congress on Hormonal Steroids, Hamburg, 7.–12. September 1970; vgl. auch [1].

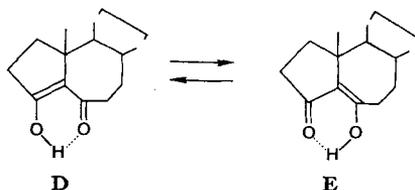
²⁾ 223. Mitt. vgl. [2].

Steroiden untersucht³⁾. Als Ausgangsmaterialien dienten dabei 4,5-Epoxy-3-ketosteroide (**A**, **C**) der Androstanreihe, die unter dem Einfluss von UV.-Licht (Wellenlänge ≥ 310 nm) in 10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-3,5-diketosteroide (**B**) übergehen. Von der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit [3] abgesehen ist der Reaktionsverlauf für 4 α ,5 α -Epoxyde (**A**) und 4 β ,5 β -Epoxyde (**C**) derselbe: Nach der durch eine $n \rightarrow \pi^*$ -Anregung ausgelösten homolytischen Spaltung der C $_{\alpha}$ -O-Bindung lagert sich das gebildete Diradikal zur β -Dicarbonylverbindung **B** um. Dieser Vorgang führt stereo-



spezifisch zu Endprodukten, die am C(10) und am C(4) eine unveränderte Konfiguration aufweisen, was an 4-Methylderivaten von 4,5-Epoxy-3-ketosteroiden eingehend untersucht worden ist [7a].

Die β -Dicarbonylgruppierung in den umgelagerten Steroiden vom Typ **B** ist normalerweise vollständig enolisiert. Das zeigt sich durch den positiven Eisen(III)-chlorid-Test und die typischen Absorptionsbanden bei ca. 1645 und 1600 cm^{-1} in den IR.-Spektren dieser Verbindungen. Untersuchungen an Derivaten von ähnlichen β -Dicarbonylverbindungen [3] sowie spannungstheoretische Erwägungen⁴⁾ lassen die Enolform **E** gegenüber der tautomeren Form **D** als günstiger erscheinen. Die enolische OH-Gruppe ist an einer starken Wasserstoffbrücke beteiligt, was daraus hervorgeht, dass im IR.-Bereich von ca. 3600 cm^{-1} keine für OH-Streckschwingungen typische Absorptionsbande beobachtet wird und das NMR.-Signal des Enol-Protons bei $\delta = 12\text{--}14$ ppm (100-MHz-Spektren) erscheint. Ausserdem ist die für Strukturen wie **D** und **E** zu erwartende Tendenz zur Bildung von Komplexen bei 10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-Steroiden sehr ausgeprägt⁵⁾.



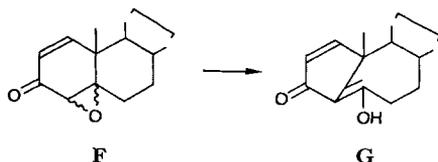
Die 1,2-Dehydroderivate von 4,5-Epoxy-3-ketosteroiden (**F**) erleiden ebenfalls eine (5 \rightarrow 4)-Umlagerung, wenn sie mit dem Licht eines Quecksilber-Niederdruck-

³⁾ Entsprechende Untersuchungen an aliphatischen und monocyclischen α , β -Epoxyketonen sind inzwischen auch von *Reusch* [5] und *Zimmermann* [6] veröffentlicht worden.

⁴⁾ Eine einwandfreie Bestätigung dieser Annahme, beispielsweise durch vergleichende magnetische ^{13}C -Kernresonanz-Analyse, steht noch aus.

⁵⁾ Beschrieben wurden kristalline Kupferkomplexe [3]. Die normalerweise unerwünschte Bildung von farbigen Komplexen wird immer dann beobachtet, wenn beim Arbeiten mit 10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-Steroiden Chemikalien (z. B. Kieselgel, NaOH) verwendet werden, die Spuren von Schwermetallsalzen enthalten. Die Zerstörung oder Entfernung dieser Komplexe erfordert einen zusätzlichen Aufwand und führt meist zu einer Verminderung der Ausbeute.

brenners ($\lambda = 254 \text{ nm}$) bestrahlt werden. In diesem Fall wird eine $\pi \rightarrow \pi^*$ -Anregung als einleitender Vorgang angenommen [7b].

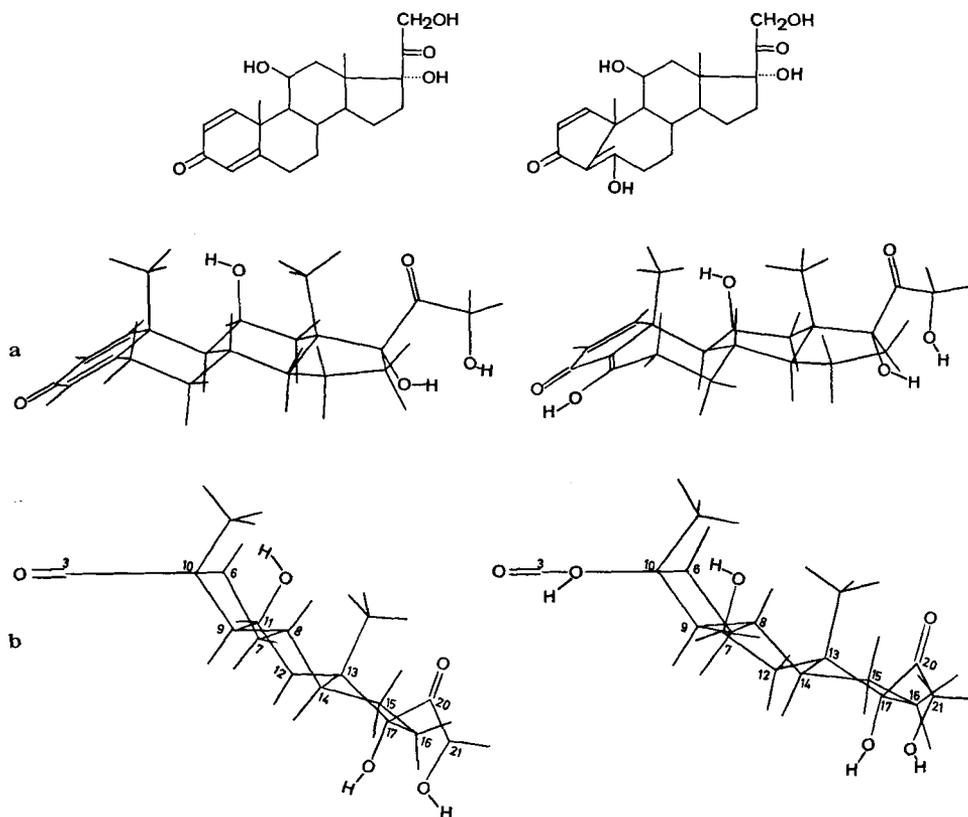


Bei den so gewonnenen neuen 10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-Androsterderivaten bleiben überraschenderweise die für die Stammsubstanzen typischen biologischen Aktivitäten bestehen. So ist z. B. 5,17 β -Dihydroxy-7 α ,17 α -dimethyl-19-nor-10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-androst-4-en-3-on ein starkes Anabolikum [8]. Es schien uns deshalb angezeigt, den Effekt der Gerüstumlagerung auch bei anderen Typen von Steroidverbindungen zu untersuchen. Wir berichten im folgenden über die Synthese von 10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-Corticosteroiden.

Die Betrachtung von *Dreiding*-Modellen des Prednisolons und des daraus hergestellten 5-Hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-prednisolons (Fig.) zeigt, dass die (5 \rightarrow 4)-Umlagerung einen verhältnismässig geringen Einfluss auf die Stereotopie des Kohlenstoffgerüsts hat. In beiden Verbindungen liegen die C-Atome in den Stellungen 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 10 praktisch in einer Ebene (**a** in Fig.). Betrachtet man die Modelle aus einer anderen Richtung, nämlich so, dass die oben erwähnte, im wesentlichen aus den Atomen des A-Rings gebildete Ebene senkrecht zur Papierebene steht (**b** in Fig.), so fällt auf, dass der aus den Ringen B, C und D bestehende Molekelteil gegenüber der Ebene des A-Rings bei der *abeo*-Verbindung etwas weniger stark geneigt ist. Zudem ist bei der *abeo*-Verbindung dieser Teil der Molekel schwach gewölbt, was zur Folge hat, dass die beim Prednisolon nahezu parallel aus der Molekelebene herausragenden 18- und 19-Methylgruppen hier leicht gegeneinander geneigt und in der Blickrichtung C(10) \rightarrow C(13) zudem schief gestaffelt sind. Im Granulom-Test zeigten alle neuen 10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-Corticosteroide eine antiinflammatorische Wirkung⁶⁾. Eine detaillierte Diskussion der biologischen Resultate erscheint an anderer Stelle.

Zu einer präparativ brauchbaren Methode zur Herstellung von 10(5 \rightarrow 4)-*abeo*-Steroiden der Corticosteroidreihe gelangte man, indem man die Dihydroxyaceton-Seitenkette in geeigneter Weise schützte. Dafür bot sich die Bis-methyldioxy-Schutzgruppe (Abkürzung BMD für die gesamte so geschützte Seitenkette) an, die mit guter Ausbeute eine direkte Herstellung der α,β -Epoxyketone aus den entsprechenden Δ^4 -3-Ketosteroiden mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung erlaubt und sich nach der Photoumlagerung leicht abspalten lässt. Dank gegenüber früher publizierten Methoden [9] [10] modifizierten Reaktionsbedingungen gelang es, sowohl bei der Bildung als auch bei der Spaltung der BMD-Derivate die Ausbeuten bedeutend zu steigern. Wichtigste Merkmale der verbesserten Verfahren sind wasserfreies Arbeiten beim Einführen der Bis-methyldioxy-Schutzgruppe, wobei *s*-Trioxan anstelle von Formalin als Formaldehydquelle und reiner Fluorwasserstoff anstelle von konzentrierter Salzsäure verwendet werden, sowie die Abspaltung der Bis-methyldioxy-

⁶⁾ Die biologischen Prüfungen wurden von Herrn Dr. P. A. Desaulles und Mitarbeitern in unserer biologischen Abteilung durchgeführt.



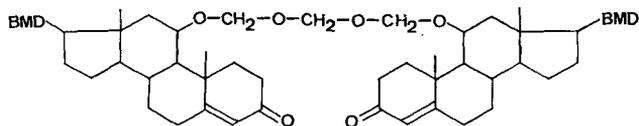
Prednisolon

5-Hydroxy-10(5→4)-abeo-prednisolon

Fig. Dreiding-Modelle von *Prednisolon* und *5-Hydroxy-10(5→4)-abeo-prednisolon*

Gruppe mit Hilfe des HF-Harnstoff-Reagens⁷⁾ anstelle von organischen Carbon-säuren.

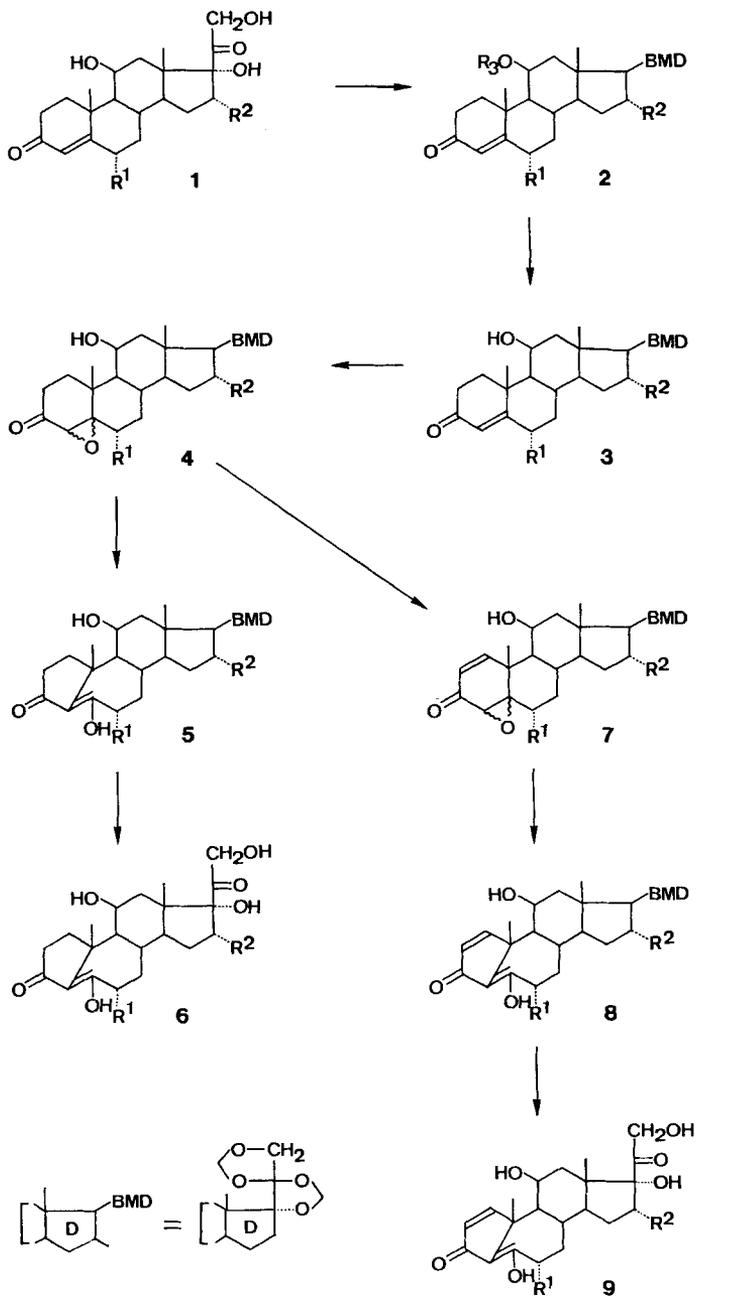
Eine Reihe von Corticosteroiden (**1a–1e**) konnte auf dem im Schema 1 dargestell-ten Weg in 10(5→4)-abeo-Steroide oder deren 1,2-Dehydroderivate übergeführt werden. Die Herstellung der BMD-Derivate verläuft unter den hier verwendeten Bedingungen über in 11-Stellung verätherte Zwischenprodukte vom Typ **2a–2e**, von



11

⁷⁾ Dieses Reagens entsteht beim Vermischen von 1 Gewichtsteil Harnstoff und 1,3 Gewichtsteilen HF; bei Bedarf kann die Löslichkeit des umzusetzenden Steroidderivats im Reaktions-gemisch dadurch erhöht werden, dass man eine geringe Menge eines Alkohols zusetzt (vgl. auch exper. Teil dieser Arbeit).

Schema 1



a - Reihe $R^1 = R^2 = H$

b - Reihe $R^1 = CH_3, R^2 = H$

c - Reihe $R^1 = H, R^2 = CH_3$

d - Reihe $R^1 = R^2 = CH_3$

e - Reihe $R^1 = F, R^2 = CH_3$

denen eines, der 11-Fluormethyläther **2a** ($R^3 = CH_2F$) in reiner Form isoliert wurde. In einem zweiten, üblicherweise direkt mit dem rohen Zwischenprodukt **2** durchgeführten Schritt erfolgt unter sauren Bedingungen die Abspaltung der Äthergruppen in 11-Stellung, wobei die BMD-Derivate **3a–3e** erhalten werden. In einem Fall, nämlich bei der Herstellung von **3a**, wurde aus den Mutterlaugen ein Nebenprodukt isoliert, dem auf Grund der physikalischen Daten die Struktur des symmetrischen Äthers **11** zukommt.

Die Epoxidierung der BMD-Derivate **3a–3e** mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung [13] liefert Gemische der isomeren $4\alpha, 5\alpha$ - und $4\beta, 5\beta$ -Epoxide **4a–4e**. Da bei der Photoumlagerung beide Epoxide dasselbe Produkt liefern [3], wurden diese Gemische üblicherweise direkt weiterverarbeitet⁶⁾.

Die Methode zur Einführung einer Δ^1 -Doppelbindung mit Selendioxid, die bereits für Δ^4 -3-Ketosteroide und 3-Ketosteroide mit gesättigtem A-Ring bekannt war [14], konnte auf die Epoxyketone **4a–4e** übertragen und durch die Verwendung von *t*-Amylalkohol als Lösungsmittel und einen Zusatz von basischem Eisen(III)-acetat verbessert werden.

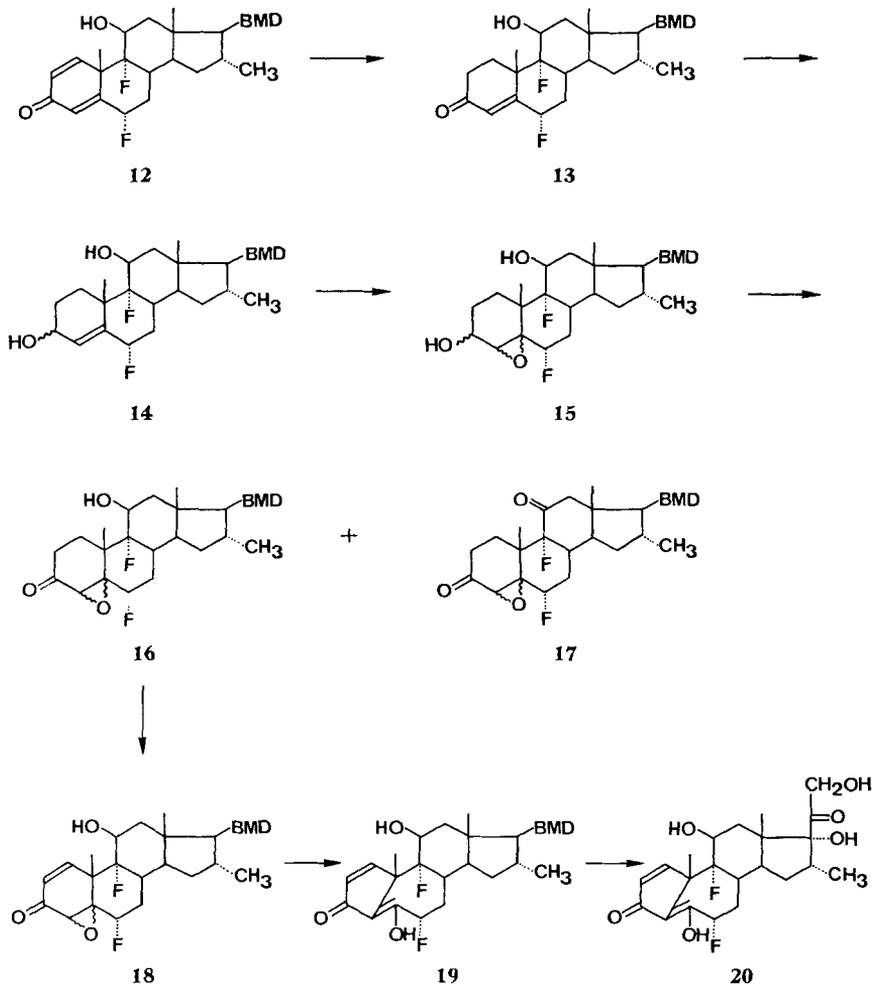
Die Photoumlagerung wurde nach den von *Jeger et al.* für die analogen Verbindungen aus der Androstanreihe beschriebenen Methoden durchgeführt [3] [4]: Das Epoxyketon **4a** geht beim Bestrahlen mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner ($\lambda \geq 310$ nm) in das 10(5→4)-*abeo*-Steroid **5a** über, während die Δ^1 -Epoxyketone **7a–7e** unter der Einwirkung von Licht der Wellenlänge 254 nm (Quecksilber-Niederdruckbrenner) zu den Δ^1 -10(5→4)-*abeo*-Corticosteroiden **8a–8e** umgelagert werden. Die Photoprodukte können in einzelnen Fällen direkt aus der Reaktionslösung kristallisiert werden. Aus Rohprodukten von Photoumlagerungen, die noch unverändertes, mit chromatographischen Methoden meist nicht in zufriedenstellender Weise abtrennbares Ausgangsmaterial enthielten, wurden die in ihrer enolisierten Form schwach sauren *abeo*-Steroide mit NaOH extrahiert und anschliessend durch Ansäuern wieder freigesetzt⁵⁾.

Für den letzten Schritt, die Abspaltung der Bis-methylenedioxy-Schutzgruppe, musste ein neues Reagens gesucht werden, da die enolisierte β -Dicarbonylgruppierung in den 10(5→4)-*abeo*-Steroiden gegen die üblicherweise verwendete Ameisensäure nicht stabil ist. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Perchlorsäure in Tetrahydrofuran als auch das HF-Harnstoff-Reagens⁷⁾ mit guter Ausbeute zu den gewünschten Endprodukten **6a** resp. **9a–9e** führen.

In 9-Stellung fluorierte Derivate von 10(5→4)-*abeo*-Corticosteroiden liessen sich auf dem eben beschriebenen Weg nicht herstellen, da es nicht gelang, die Doppelbindung in 9α -Fluor- Δ^4 -3-ketosteroiden (z. B. **13**) mit H_2O_2 in alkalischer Lösung zu epoxidieren. Den Grund dafür sehen wir in einer Wechselwirkung zwischen dem

⁶⁾ In zwei Fällen, nämlich für **4a** und **7a**, erfolgte eine Trennung der bei der Epoxidierung anfallenden Isomergemische. Die dabei erhaltenen stereochemisch einheitlichen $4\alpha, 5\alpha$ - und $4\beta, 5\beta$ -Epoxide erhalten die Bezeichnungen **4a α** und **4a β** bzw. **7a α** und **7a β** . Die Strukturzuordnung, die anhand von NMR.-Spektren nicht mit Sicherheit möglich ist, gelang für **4a α** und **4a β** direkt auf Grund der von *Djerassi et al.* [11] aufgestellten Oktantenregel für Epoxyketone: In Übereinstimmung mit den Resultaten von *Wehrli et al.* [7b] zeigt das α -Epoxid einen negativen, das β -Epoxid einen positiven *Cotton*-Effekt. Für die Epoxide **7a α** und **7a β** wurde abgeleitet, dass die Einführung der zusätzlichen Δ^1 -Doppelbindung das Vorzeichen des *Cotton*-Effekts erwartungsgemäss nicht beeinflusst [12].

Schema 2



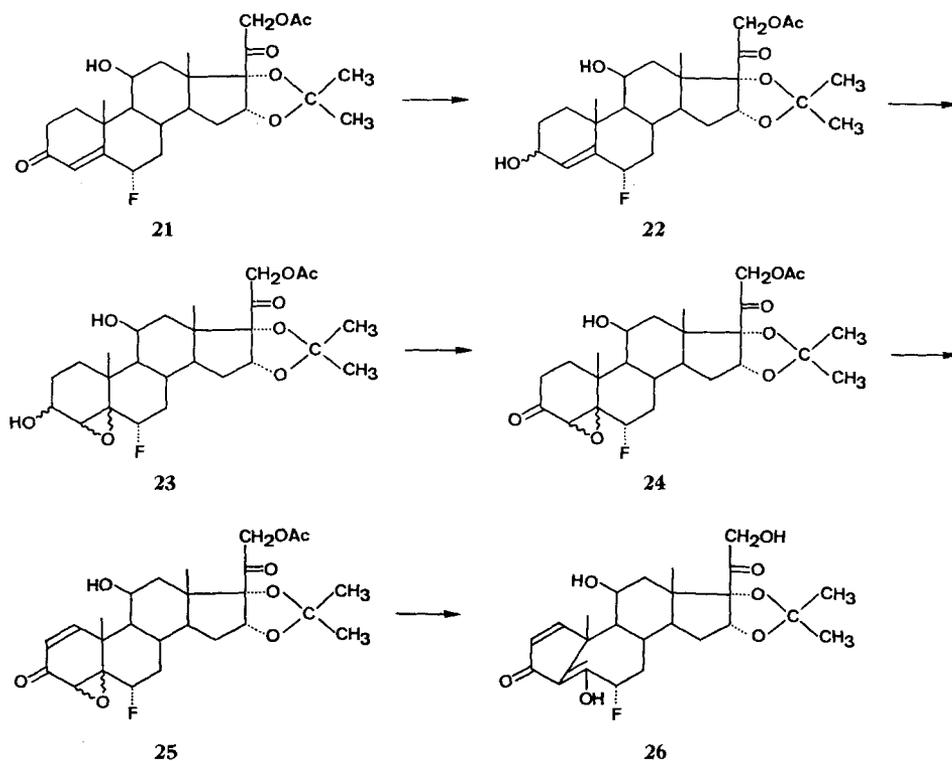
9α -Fluorsubstituenten und den π -Elektronen der Δ^4 -Doppelbindung, die sich auch in UV.-Spektren zeigt: Das Absorptionsmaximum von 9α -Fluor- Δ^4 -3-ketosteroiden ist im Vergleich zu demjenigen der entsprechenden in 9-Stellung unsubstituierten Verbindungen um etwa 3–5 nm nach kürzeren Wellenlängen verschoben [15]. Um dennoch zu den gewünschten Epoxyketonen **16** zu gelangen, wurde der im Schema 2 skizzierte Weg eingeschlagen. Das aus dem BMD-Derivat **12** von Flumethason durch katalytische Hydrierung mit $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$ als Katalysator in homogener Phase [16] erhaltene 1,2-Dihydroderivat **13** wurde mit $LiAlH(OC_4H_9)_3$ reduziert und das entstandene Gemisch der epimeren Allylalkohole **14** mit *m*-Chlorperbenzoesäure epoxidiert. Da der Gang dieser Reaktion durch die Konfiguration der 3-Hydroxygruppe gesteuert wird, besteht das Produkt **15** überwiegend aus der 3α -Hydroxy- $4\alpha,5\alpha$ -epoxy- und der 3β -Hydroxy- $4\beta,5\beta$ -epoxy-Verbindung. Trennversuche wurden

nicht unternommen, da beide Isomere im weiteren Verlauf der Synthese zum 10(5→4)-*abeo*-Steroid **20** führen.

Die selektive Oxydation der 3-Hydroxygruppe in **15** konnte durch Ausnützen eines bekannten Effekts, dass nämlich die Oxydation der 11 β -Hydroxygruppen mit Chrom(VI)-Salzen durch die Anwesenheit eines 9 α -Fluorsubstituenten gehemmt wird, verwirklicht werden: Nach der Behandlung von **15** mit einem Äquivalent *Kiliani*-Oxydationsmischung [17] wurde neben etwas 3,11-Diketon **17** und Ausgangsmaterial **15** vor allem die gewünschte, nur in 3-Stellung oxydierte Verbindung **16** gefunden und durch Säulenchromatographie abgetrennt. Die weiteren Schritte der Synthese – die Dehydrierung, die Photoumlagerung und die Abspaltung der Bis-methylenedioxy-Schutzgruppe – führten zum 5-Hydroxy-10(5→4)-*abeo*-flumethason (**20**).

In ähnlicher Weise wurde auch 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-21-acetoxy-pregna-4-en-3,20-dion (**21**)⁹⁾ in ein 10(5→4)-*abeo*-Corticosteroid übergeführt. Mit LiAlH(OC₄H₉)₃ konnte das Ausgangsmaterial **21** selektiv in 3-Stellung zum Gemisch der epimeren Alkohole **22** reduziert werden. Schwierigkeiten bereitete die selektive Oxydation der 3-Hydroxygruppe in **23**, da der oxydationshemmende

Schema 3



Ac = -COCH₃

⁹⁾ Wir danken Herrn Dr. J. H. Fried, Syntex Research Division, Palo Alto (Calif.), für die Überlassung dieser Verbindung.

Einfluss eines 9α -Fluorsubstituenten auf die 11β -Hydroxygruppe hier fehlt. Vorversuche zeigten, dass hier das *Kiliani*-Reagens nicht geeignet ist: Nach der Umsetzung von **23** mit einem Äquivalent des Oxydationsmittels wurde neben unverändertem Ausgangsmaterial praktisch nur das entsprechende 3,11-Diketon gefunden. Die selektive Oxydation gelang dagegen mit Silbercarbonat auf Celite nach der Methode von *Fétizon* [18]. Es zeigte sich dabei, dass das in **23** enthaltene 3α -Hydroxy- $4\alpha,5\alpha$ -epoxy-Isomere rascher oxydiert wird als das 3β -Hydroxy- $4\beta,5\beta$ -epoxy-Isomere: Aus dem Reaktionsgemisch der Oxydation wurde ein Gemisch von isomeren Epoxyketonen (**24**) isoliert, in dem das $4\alpha,5\alpha$ -Epoxid überwiegt. Daneben isolierte man unverändertes Ausgangsmaterial, das bei einer weiteren Behandlung mit Silbercarbonat auf Celite nur noch sehr langsam reagierte und vorwiegend aus dem 3β -Hydroxy- $4\beta,5\beta$ -epoxy-Isomeren von **23** bestand.

Die Dehydrierung mit Selendioxyd zu **25** verlief nicht quantitativ: die erhaltenen Produkte waren jeweils (1:1)-Gemische von **25** und unverändertem Ausgangsmaterial **24**. Da eine chromatographische Trennung der beiden Verbindungen nicht gelang, wurde das Gemisch direkt für die Photoumlagerung eingesetzt. Das Rohprodukt dieser Reaktion enthielt die $10(5 \rightarrow 4)$ -*abeo*-Verbindung neben unverändertem Epoxyketon **24**. Die Trennung der beiden Verbindungen erfolgte durch Verteilen zwischen Äther-Chloroform-(3:1) und 1N NaOH, wobei sich allerdings auch bei sorgfältiger Durchführung der Extraktion die Hydrolyse der 21-Acetoxygruppe nicht vermeiden liess. Als Produkt wurde also das $5,11\beta,21$ -Trihydroxy- 6α -fluor- $16\alpha,17\alpha$ -isopropylidendioxy- $10(5 \rightarrow 4)$ -*abeo*-pregna-1,4-dien-3,20-dion (**26**) erhalten.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Die *Schmelzpunkte* wurden im Flüssigkeitsbad oder auf einem *Kofler*-Block bestimmt. *Substanzproben* für Mikroanalysen und spektroskopische Bestimmungen wurden bei 70 – 105° während 16 Std. im Hochvakuum getrocknet.

Zur *Säulenchromatographie* wurde Kieselgel $0,05$ – $0,2$ mm, zur präparativen *Dünnschichtchromatographie* Kieselgel PF 254 der Firma *E. Merck AG*, Darmstadt, verwendet. Als weiteres Adsorbens für die Säulenchromatographie diente neutrales Alox der Firma *Woelm*.

Als Lichtquellen für die *Photoumlagerungen* wurden Quecksilberbrenner der Firma *Quarzlampen GmbH*, Hanau, verwendet, und zwar der Hochdruckbrenner Q81 und die Niederdruckbrenner NK 6/20 und NK 25/7.

Die *Aufarbeitung der Reaktionsgemische* ist in den nachfolgenden Versuchsbeschreibungen in leicht vereinfachter Form dargestellt. In jedem Fall wurden die wässrige Phase und alle wässrigen Waschlösungen mit wenigstens einer Portion des für die Extraktion verwendeten Lösungsmittels zurückgewaschen und die so erhaltenen zusätzlichen organischen Phasen mit dem Hauptextrakt zusammen getrocknet und eingedampft.

Die *100-Mc-NMR.-Spektren* wurden in Deuteriochloroform (CDCl_3) oder Deuteriopyridin ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) als Lösungsmittel mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen, Angaben über chemische Verschiebungen in ppm (β -Skala). Für die *IR.-Spektren* wird in Klammern das verwendete Lösungsmittel genannt und die Lage der Absorptionsbanden in cm^{-1} angegeben. Die *optischen Drehungen* wurden in einem 1-dm-Rohr in den angegebenen Lösungsmitteln bei den Hg-Linien bestimmt und der $[\alpha]_D$ -Wert durch Extrapolation ermittelt; die Konzentration c der für die Messung verwendeten Lösung ist in Prozenten angegeben. Von den bei einigen Substanzen aufgenommenen *ORD.-Kurven* wird nur das verwendete Lösungsmittel und das Vorzeichen des *Cotton*-Effekts (CE.) angegeben.

2. 5-Hydroxy-10(5→4)-abeo-hydrocortison (6a). – 2.1. *BMD-Derivat 3a* von *Hydrocortison*. 50 g Hydrocortison (**1a**) wurden in einer verschliessbaren 500-ml-Polyäthylflasche bei 0° mit einer

auf 0° abgekühlten Lösung von 50 g *s*-Trioxan und 22 g Fluorwasserstoff in 200 ml Methylenchlorid versetzt und bei dieser Temperatur 30 Min. mit einem Teflon-Magnetprüher gerührt. Anschliessend goss man die nun klare Reaktionslösung auf eine in einem Polyäthylenbecher vorgelegte, mit viel Eis vermischte Lösung von 200 g Natriumacetat in 300 ml Wasser. Die dabei entstandene Suspension wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die nacheinander mit verd. KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrockneten organischen Phasen wurden vereinigt und ergaben nach dem Eindampfen im Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 40–50° 68 g des rohen Zwischenprodukts vom Typ **2a**, das unter anderen 11-Äthern den *11-Fluormethyläther 2a* ($R^3 = \text{CH}_2\text{F}$) enthielt. Aus einer Probe dieses Rohprodukts wurde beim Kristallisieren aus Essigester eine geringe Menge eines reinen Präparats **2a** ($R^3 = \text{CH}_2\text{F}$) erhalten; Smp. 192–194° (Zers.). IR. (CH_2Cl_2): typische Banden bei 1155 s, 1090 s.

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FO}_6$ (436,52) Ber. C 66,26 H 7,61% Gef. C 65,7 H 7,7%

67 g des oben beschriebenen rohen Zwischenprodukts vom Typ **2a** wurden mit 500 ml Dimethylformamid, 15 g Calciumcarbonat, 100 g *p*-Toluolsulfonsäure, 50 g Harnstoff und 100 ml Wasser versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wurde zuerst 1 Std. bei Raumtemperatur und dann 20 Std. bei einer Innentemperatur von 40° gerührt. Die entstandene Suspension wurde mit 500 ml Methylenchlorid verdünnt, über Hyflo abgenutscht und in kleinen Portionen abwechselungsweise mit insgesamt 500 ml Wasser und 500 ml Methylenchlorid gewaschen. Das klare Filtrat wurde mit 3 l Äther verdünnt und die organische Phase nacheinander mit verd. HCl, Wasser, verd. KHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wurde in Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von Essigester und Abdampfen des Methylenchlorids kristallisierten beim Abkühlen der Lösung 37,7 g des *BMD-Derivats 3a* von *Hydrocortison* mit dem Doppel-Smp. 218–220°/235° aus. Dieses Produkt war identisch mit einer nach dem in [9] beschriebenen Verfahren hergestellten Substanzprobe.

Die Mutterlauge wurde an 200 g Alox (Aktivität II) chromatographiert. Mit Toluol wurden ölige, nicht verwertbare Produkte, mit Toluol-Äther-(1:1) und Äther weiteres **3a** eluiert. Daraus ergaben sich beim Kristallisieren aus Essigester nochmals 8,3 g reines **3a**. Ferner ergaben die Methylenchlorid-Eluate beim Umkristallisieren aus Essigester 620 mg *Äther 11* vom Smp. 248–263°, eines bereits im ersten Schritt der Herstellung des *BMD-Derivats* von **1a** entstandenen Nebenprodukts. IR. (CH_2Cl_2): keine für OH-Streckschwingungen typische Absorptionsbande im Bereich von 3600 cm^{-1} . Molekulargewichtsbestimmungen: Vaporometrisch ca. 830; MS: *m/e* 881 ($M^+ + 1$), 880 (M^+). $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{O}_{14}$ (881,07) Ber. C 66,79 H 7,79% Gef. C 66,95 H 7,86%

2.2. *Epoxidierung des BMD-Derivats 3a*. – 2.2.1. Eine Lösung von 46 g **3a** in 1,5 l Methanol wurde bei – 5° unter Rühren mit 150 ml einer 30-proz. Lösung von Wasserstoffperoxid und anschliessend innert 10 Min. mit 100 ml einer kalten 10-proz. NaOH-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0° gerührt und der Reaktionsverlauf anhand von IR.-Spektren (die für α , β -ungesättigte Sechsringketone typische Bande verschwindet; dafür tritt eine neue, für ein gesättigtes Sechsringketon typische Bande auf) und Dünnschichtchromatogrammen (bei der Verwendung von Silicagel-Platten mit Fluoreszenzzusatz kann festgestellt werden, zu welchem Zeitpunkt das UV.-absorbierende Ausgangsmaterial ganz verschwunden ist) verfolgt. Nach 60 Std. wurde das Reaktionsgemisch auf 1,5 l Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die mit Wasser neutral gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete organische Phase ergab nach dem Eindampfen im Vakuum 47,5 g eines *amorphen Gemisches* von *4 α* , *5 α* - und *4 β* , *5 β* -Epoxy-11 β -hydroxy-17 α , 20; 20, 21-bis-methylenedioxy-pregnan-3-on (**4a**). Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung für die Dehydrierungsreaktion (vgl. 2.4) verwendet.

2.2.2. Für die unter 2.3 beschriebene präparative Trennung der epimeren Epoxide wurde eine Probe von **4a** wie folgt hergestellt und vorgereinigt: Zu einer Lösung von 2,53 g **3a** in 530 ml Methanol wurde bei – 12 bis – 15° (Kühlbad mit 2-Propanol und Trockeneis) innert 30 Min. eine Mischung von 62,5 ml 1,0 M wässriger Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung und 31,25 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid getropft. Nach 40stdg. Stehenlassen bei – 10 bis – 12° wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von ca. 70 ml 0,5 N Orthophosphorsäure unter Rühren auf einen pH-Wert von ca. 7,5 eingestellt, auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wusch man viermal mit je 100 ml eiskaltem Wasser und trocknete sie über Na_2SO_4 , filtrierte und engte das Filtrat im Teilvakuum auf ca. 50 ml ein. Nachdem man das Methylenchlorid, durch mehrfaches Zugabe von Äther und Eindampfen, durch Äther ersetzt hatte, schieden

sich beim Konzentrieren der Lösung 2,17 g des kristallinen Epimerengemischs **4a** in farblosen, opaken Drusen vom Smp. 202–286° (Gasentwicklung) ab. Dünnschichtchromatographisch (Silicagelplatte, Chloroform-Aceton-(95:5) als Fliessmittel) liess sich neben zwei polaren Spurenverunreinigungen noch etwas unverändertes Ausgangsmaterial nachweisen; für die Weiterverarbeitung auf **6a** oder **9a** war das Präparat direkt verwendbar.

Zur weiteren Reinigung wurden 715 mg des obigen Kristallisats an einer mit Benzol bereiteten Säule mit 21,8 g Silicagel «Davison THRU 200» chromatographiert. Die dünn-schichtchromatographisch einheitlichen, mit Benzol-Essigester-(95:5), -(85:15) und -(7:3) eluierten Fraktionen wurden vereinigt und aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert. Dabei wurden 433 mg des reinen Epimerengemischs **4a** vom Smp. 212–310° erhalten. IR. (CH₂Cl₂): Banden u. a. bei 3600*m*, 1715*s*, 1090*s*, 1085*s*, 1030*w*, 1010*w*, 990*m*, 975*w*, 940*s*. UV. (Äthanol): keine Absorption im Bereich von 220–250 nm.

C₂₃H₃₂O₇ (420,49) Ber. C 65,69 H 7,67% Gef. C 65,39 H 7,76%

2.3. *Präparative Trennung des Epoxidgemischs 4a*. Eine verdünnte Lösung von 2,1 g des nach Abschnitt 2.2.2 hergestellten Gemischs der isomeren Epoxide **4a** in Methylenchlorid wurde auf 10 ml eingeeengt, worauf sich beim Stehen 546 mg der schwerer löslichen Komponente abschieden. Nach zweimaligem Umkristallisieren schmolz das in farblosen, feinen Drusen anfallende, dünn-schichtchromatographisch einheitliche (vgl. unten) *4α,5α-Epoxy-11β-hydroxy-17α,20;20,21-bis-methylendioxy-pregnan-3-on (4aα)* konstant bei 305–325° (Zers.); [α]_D²⁰ = +25,4° (*c* = 0,2 in Dioxan). MS.: *m/e* 420 (*M*⁺), 402 (*M*⁺ – H₂O), 390 (*M*⁺ – CH₂O), 372 (*M*⁺ – CH₂O – H₂O). ORD. (Dioxan): CE. negativ.

Die nach Abtrennung der Hauptmenge der *4α,5α*-Epoxidverbindung verbliebene Mutterlauge wurde unter Zusetzen von Äther mehrfach stark konzentriert, worauf 1,62 g der angereicherten leichter löslichen Komponente als nahezu farblose Drusen ausfielen. Das Kristallisat wurde fein pulverisiert, mit 10 ml Dichlormethan verrührt und von einer geringen Menge schwerlöslicher Anteile (zur Hauptsache **4aα**) abgesaugt. Durch Einengen des Filtrats unter mehrfachem Zugabe von Äther erhielt man 1,45 g der leichter löslichen *4β,5β*-Epoxyverbindung **4aβ** vom Smp. 202–209°. Das Präparat enthielt gemäss Dünnschichtchromatogramm (Silicagelplatte, Benzol-Chloroform-(1:9) als Fliessmittel, 6–8facher Lauf) noch ca. 5% des etwas stärker polaren Epimeren **4aα**. Zur endgültigen Reinigung löste man 250 mg dieses Kristallisats in 6,25 ml Benzol-Chloroform-(3:7) und chromatographierte an einer mit 200 g Kieselgel und demselben Lösungsmittelgemisch bereiteten Stufensäule (4 Stufen, 1,6 m Gesamthöhe). Nach dem Durchlauf von 1,61 Benzol-Chloroform-(3:7) wurden bei einem Fraktionen-Volumen von 25 ml folgende Substanzmengen eluiert: 2, 38, 99, 55, 38, 23 und 6 mg, wobei die ersten drei Eluate nach Dünnschichtchromatogramm die reine Verbindung **4aβ** enthielten. Sie wurden zusammen aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert und ergaben 105 mg reines *4β,5β-Epoxy-11β-hydroxy-17α,20;20,21-bis-methylendioxy-pregnan-3-on (4aβ)* als farblose, verwachsene Drusen vom Smp. 205–217°; [α]_D²⁰ = –125° (*c* = 0,2 in Dioxan). MS. (keine gesicherten Unterschiede gegenüber dem Fragmentierungsbild von **4aα**): *m/e* 420 (*M*⁺), 402 (*M*⁺ – H₂O), 390 (*M*⁺ – CH₂O), 372 (*M*⁺ – CH₂O – H₂O). ORD. (Dioxan): CE. positiv.

2.4. *Photoumlagerung von 4a*. – 2.4.1. *Ausgehend vom Gemisch der isomeren Epoxide 4a*. Die für die Photoumlagerungen verwendete Apparatur bestand aus einem zylindrischen Pyrexgefäss mit einem zentral angeordneten, doppelwandigen, mit Wasserkühlung ausgerüsteten Quarzkühlfinger, der den Quecksilberbrenner aufnehmen konnte. In einer derartigen Apparatur von ca. 600 ml Fassungsvermögen wurde eine Lösung von 2,17 g des Gemischs der isomeren *4α,5α*- und *4β,5β*-Epoxide **4a** in 500 ml Dioxan (für UV.-Spektroskopie geeignete Qualität) bei 18–22° unter raschem Rühren mit einem Hochdruckbrenner vom Typ Q81 bestrahlt. Die Reaktion wurde nach 6 Std. abgebrochen, nachdem die Intensität der im IR.-Spektrum neu auftretenden Banden bei 1645 und 1602 cm⁻¹ nicht mehr zunahm. Das nach dem Einengen der leicht gelbstichigen Reaktionslösung erhaltene Rohprodukt wurde an 80 g Silicagel «Davison THRU 200» chromatographiert. Das in den mit Benzol, Benzol-Essigester-(95:5) und -(85:15) eluierten Fraktionen enthaltene Material ergab beim Kristallisieren aus Methylenchlorid-Äther nach zusätzlicher chromatographischer Reinigung der Mutterlauge und nochmaliger Kristallisation insgesamt 1,11 g reines *5,11β-Dihydroxy-10(5→4)-abeo-17α,20;20,21-bis-methylendioxy-pregn-4-en-3-on (5a)* vom Smp. 193–196°; [α]_D²⁰ = –117° (*c* = 1,07 in Dioxan). IR. (CH₂Cl₂): Banden u. a. bei 3600*w*, 3175*w*, 1645*s*,

1602 s, 1095 s, 1085 s, 1040 m, 1005 s, 980 m, 943 m, 870 s, 833 w. NMR. (CDCl_3): Signale bei 1,14 (s, 3H an C(18)); 1,41 (s, 3H an C(19)); 3,99 (AB-System in der Form eines *quasi-s*, 2H an C(21)); 4,44 (m, 1H an C(11)); 5,02/5,03/5,04/5,22 (vier *quasi-s*, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe, Stereoisomerenmischung); 12,94 (breites m, 1H, Enol-OH-Gruppe an C(5))¹⁰. UV. (Äthanol): λ_{max} 289 nm ($\epsilon = 9330$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (420,49) Ber. C 65,69 H 7,67% Gef. C 65,75 H 7,79%

2.4.2. *Ausgehend vom reinen 4 α ,5 α -Epoxid 4a α* : Eine Lösung von 223 mg **4a α** in 125 ml Dioxan wurde 4 Std. wie oben beschrieben bestrahlt. Die Aufarbeitung ergab 110 mg reines **5a** vom Smp. 193–196°.

2.4.3. *Ausgehend vom reinen 4 β ,5 β -Epoxid 4a β* : 420 mg **4a β** , welche gemäss Dünnschichtchromatogramm (vgl. 2.4.1) weniger als 5% **4a α** enthielten, wurden in 125 ml Dioxan wie oben beschrieben bestrahlt. Aus diesem Ansatz wurden 243 mg reines **5a** vom Smp. 193–196° erhalten.

2.5. *Abspaltung der Bis-methylenedioxy-Schutzgruppe in 5a*. Zu einer Lösung von 2,09 g **5a** in 125 ml Tetrahydrofuran liess man bei einer Innentemperatur von 22–25° innert 30 Min. 37,5 ml einer 2,66M Lösung von Perchlorsäure tropfen. Das auf 3–5° abgekühlte Reaktionsgemisch neutralisierte man mit 125 ml eiskalter 1N NaHCO_3 -Lösung und schüttelte anschliessend mit insgesamt 375 ml Methylenechlorid-Äther (1:2) aus. Die organischen Phasen wurden mit 62,5 ml 0,4N NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und schonend eingedampft. Beim Kristallisieren aus Tetrahydrofuran-Äther erhielt man 1,51 g reines *5,11 β ,17 α ,21-Tetrahydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-pregn-4-en-3,20-dion (6a)* als blass rosastichige Drusen vom Doppel-Smp. 137–138°/174–176°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,3^\circ$ ($c = 1,03$ in Dioxan). IR. (CH_2Cl_2): Banden u. a. bei 3600 m, 3480 w, 1705 s, 1640 s, 1595 s, 1120 w, 1100 m, 1085 w, 1060 w, 1040 w, 1030 w. NMR. (CDCl_3): Signale bei 0,97 (s, 3H an C(18)); 1,40 (s, 3H an C(19)); 4,16/4,36/4,56/4,76 (AB-System, $J_{\text{gem}} = 20$ Hz, 2H an C(21)); 4,49 (m, 1H an C(11)). Gemäss thermogravimetrischer Untersuchung enthielt dieses Präparat schwer entfernbares Kristallwasser, welches sich im Bereich bis 140° vollständig austreiben liess. Die in zwei Stufen eintretende Gewichtsabnahme bis zu einem deutlichen Plateau ab ca. 140° betrug 2,4%. Für die Verbrennungsanalyse wurde die Einwägung daher zuerst im Hochvakuum bei 135–140° kurz durchgeschmolzen, bei den übrigen quantitativen Messungen wurde der Wassergehalt verrechnet.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (378,45) Ber. C 66,64 H 7,99% Gef. C 66,59 H 8,10%

3. 5-Hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-prednisolon (9a). – 3.1. *1,2-Dehydrierung von 4a*. Eine Lösung von 47 g des rohen Gemisches der isomeren Epoxide **4a** (vgl. 2.2.1) in 400 ml *t*-Amylalkohol wurde mit 30 g Selendioxid und 4,5 g basischem Eisen(III)-acetat (*Riedel de Haën*) versetzt und unter Rühren während 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Nutschenrückstand mit 110 ml Methylenechlorid gewaschen. Das klare Filtrat wurde mit 75 ml Methanol verdünnt, auf 0° abgekühlt, mit 45 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid versetzt und 2 Std. bei 0° gerührt. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit Eiswasser extrahierte man mit Methylenechlorid/Äther 3:1. Die organischen Phasen wurden nacheinander mit 2N HCl, Wasser, 2N NaOH (erschöpfend, d. h. bis die NaOH-Lösung farblos blieb) und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (37,3 g) besteht aus dem *Gemisch der isomeren Epoxide 7a*, die auf Grund ihrer sehr unterschiedlichen Löslichkeit durch fraktionierte Kristallisation getrennt wurden. Aus Methylenechlorid kristallisierte 0,5 g des schwerlöslichen **4 α ,5 α -Epoxids 7a α** . Die Mutterlauge wurde mit Methylenechlorid als Lösungsmittel über 80 g AloX (Aktivität II) filtriert. Der Rückstand (34,3 g) wurde in wenig Methylenechlorid gelöst, worauf sich 1,5 g **7a α** absetzten. Aus Essigester kristallisierten weitere 1,6 g **7a α** . So wurden total 3,6 g *4 α ,5 α -Epoxy-11 β -hydroxy-17 α ,20;20,21-bis-methylenedioxy-pregn-1-en-3-on (7a α)* vom Smp. 305–315° (Zers.) erhalten; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47^\circ$ ($c = 1,06$ in Dioxan). IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3530 m, 1680 s, 1610 w, 1290 w, 1265 w, 1235 w, 1175 w, 1165 w, 1120 m, 1090 s, 980 m, 935 s. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$):

¹⁰) Das bei sehr tiefem Feld erscheinende Signal des an einer starken Wasserstoffbrücke beteiligten Enol-Protons kann nur bei Derivaten von *abeo*-Corticosteroiden mit geschützter Seitenkette beobachtet werden. Bei den meisten in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen wurde davon abgesehen, dieses Signal zu registrieren, da die bei der Photoumlagerung entstehende enolisierte β -Dicarbonylgruppierung anhand leichter erhältlicher Indizien (Eisen(III)-chlorid-Test, IR.-Spektrum) nachgewiesen werden kann.

Signale bei 1,4 (*s*, 3H an C(18)); 1,55 (*s*, 3H an C(19)); 3,52 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H an C(4)); 4,1 (*m*, 2H an C(21)); 4,65 (*m*, 1H an C(11)); 5,08–5,15 (4H, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe); 5,8 (*m*, 1H, OH an C(11)); 5,98 (*q*, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H an C(2)); 7,14 (*d*, $J = 10$ Hz, 1H an C(1)). UV. (Äthanol): λ_{max} 223 nm ($\epsilon = 10950$). ORD. (Dioxan): CE. negativ.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (418,49) Ber. C 66,01 H 7,23% Gef. C 65,86 H 7,37%

Die Mutterlauge der obigen Kristallisation wurde in Essigester gelöst. Beim Abkühlen schieden sich 20,5 g 4 β ,5 β -Epoxy-11 β -hydroxy-17 α ,20,20,21-bis-methylenedioxy-pregn-1-en-3-on (**7a**) vom Smp. 222–232° ab; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +114^\circ$ ($c = 1,05$ in Dioxan). IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3450 *s*, 1660 *s*, 1300 *w*, 1255 *w*, 1160 *w*, 1135 *m*, 1090 *s*, 1025 *m*, 1010 *m*, 1000 *m*, 940 *s*. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 1,37 (*s*, 3H an C(18)); 1,78 (*s*, 3H an C(19)); 3,53 (*d*, $J = 1,5$ Hz, 1H an C(4)); 4,1 (*m*, 2H an C(21)); 4,45 (*m*, 1H an C(11)); 5,06–5,15 (4H, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe); 5,83 (*m*, 1H, OH an C(11)); 6,02 (*q*, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H an C(2)); 6,95 (*d*, $J = 11$ Hz, 1H an C(1)). UV. (Äthanol): λ_{max} 232 nm ($\epsilon = 8750$). ORD. (Dioxan): CE. positiv.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (418,49) Ber. C 66,01 H 7,23% Gef. C 65,75 H 7,32%

Aus der Kristallisationsmutterlauge erhielt man durch Chromatographieren an 80 g Alox (Aktivität II, eluiert mit Toluol und Methylenchlorid) und Kristallisieren aus Essigester weitere 3,5 g **7a**.

3.2. *Photoumlagerung von 7a*. Die Bestrahlungsapparatur bestand für diesen Versuch aus einem zylindrischen Pyrexgefäß von 6 l Inhalt mit einem Polyäthylendeckel. Vier in diesen Deckel eingelassene Quarzfinger nahmen vier Niederdruckbrenner (Typ NK 25/7) auf. Das Gefäß wurde von aussen gekühlt (Kältemaschine mit Umwälzpumpe). In dieser Apparatur wurde eine Lösung von 50 g des Gemisches der isomeren Epoxide **7a** in 5,7 l Methanol (Aceton-frei) unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff bei einer Temperatur von 6–8° während 26 Std. bestrahlt. Aus der im Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 30° eingeengten Lösung kristallisierten in vier Portionen insgesamt 47,5 g 5,11 β -Dihydroxy-17 α ,20,20,21-bis-methylenedioxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-pregna-1,4-dien-3-on (**8a**). Eine Probe dieser Substanz schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Methylenchlorid bei 247–254°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20^\circ$ ($c = 1,02$ in Dioxan). IR. (CH_2Cl_2): Banden u. a. bei 3630 *w*, 2780 *w*, 1730 *w*, 1670 *s*, 1610 *s*, 1470 *w*, 1375 *m*, 1335 *m*, 1220 *s*, 1095 *s*, 1005 *m*, 940 *s*, 865 *s*. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 1,39 (*s*, 3H an C(18)); 1,64 (*s*, 3H an C(19)); 4,1 (*m*, 2H an C(21)); 4,43 (*m*, 1H an C(11)); 5,05–5,14 (4H, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe); 5,8 (*m*, 1H, OH an C(11)); 6,35 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(2)); 7,84 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(1)). UV. (Äthanol): λ_{max} 238 nm ($\epsilon = 8100$), 309 nm ($\epsilon = 6150$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (418,49) Ber. C 66,01 H 7,23% Gef. C 65,59 H 7,08%

3.3. *Abspaltung der Bis-methylenedioxy-Schutzgruppe in 8a*. 5 g **8a** wurden bei 0° in einer 50-ml-Polyäthylflasche mit 25 ml des HF-Harnstoff-Reagens⁷⁾ versetzt und 30 Min. bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine eiskalte Lösung von 150 g Natriumacetat in 750 ml Wasser gegossen. Die entstandene Suspension extrahierte man mit Essigester und wusch die organischen Phasen nacheinander mit Wasser, verd. KHCO_3 -Lösung und Wasser. Die über Na_2SO_4 getrocknete Essigesterlösung ergab beim Eindampfen im Rotationsverdampfer 3,76 g Rohprodukt, das in Aceton gelöst mit Aktivkohle behandelt wurde. Der Rückstand lieferte beim Kristallisieren aus Essigester 3,2 g reines 5-Hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-prednisolon (**9a**) vom Smp. 218–222°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +97^\circ$ ($c = 1,07$ in Chloroform). IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3500 *m*, 1720 *m*, 1710 *m*, 1650 *m*, 1600 *s*, 1570 *w*, 1220 *s*, 1130 *m*, 1095 *w*, 1050 *m*, 1030 *m*. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 1,28 (*s*, 3H an C(18)); 1,65 (*s*, 3H an C(19)); 4,48 (*m*, 1H an C(11)); 4,62/4,82/5,09/5,29 (*AB*-System, 2H an C(21)); 6,35 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(2)); 6,8 (*m*, 1H, OH an C(11)); 7,85 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(1)). UV. (Äthanol): λ_{max} 239 nm ($\epsilon = 8500$), 310 nm ($\epsilon = 6000$). MS.: m/e 376 (M^+), 358 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), $MI = 341$), 346, 343 (358 – CH_3), 340 (358 – H_2O), 330, 325 (340 – CH_3), 317 (376 – $\text{O} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{OH}$), 316, 299 (317 – H_2O), 281 (299 – H_2O , $MI = 264$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$ (376,45) Ber. C 67,00 H 7,50% Gef. C 66,78 H 7,27%

4. In 6 α - und 16 α -Stellung methylierte Derivate von 5-Hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-prednisolon. – Auf dem im Schema 1 dargestellten und für die Überführung von Hydrocortison (**1a**) in 5-Hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-prednisolon (**9a**) oben ausführlich beschriebenen Syntheseweg konnten die folgenden methylierten Derivate von **9a** erhalten werden:

Ausgehend von 6 α -Methyl-hydrocortison (**1b**) [19] erhielt man das 5-Hydroxy-6 α -methyl-10(5 \rightarrow 4)-abeo-prednisolon (**9b**) vom Smp. 245° (Zers., kristallisiert aus Chloroform-Essigester), $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$ ($c = 1,07$ in Dioxan).

$C_{22}H_{30}O_6$ (390,46) Ber. C 67,67 H 7,74% Gef. C 67,57 H 7,58%

Aus 16 α -Methyl-hydrocortison (**1c**) [20] konnte das 5-Hydroxy-16 α -methyl-10(5 \rightarrow 4)-abeo-prednisolon (**9c**) vom Smp. 233–236° (kristallisiert aus Aceton-Äther) bzw. 251–252° (Zers., kristallisiert aus Chloroform-Essigester) erhalten werden.

$C_{22}H_{30}O_6$ (390,46) Ber. C 67,67 H 7,74% Gef. C 67,4 H 7,5%

Das BMD-Derivat **3d** von 6 α ,16 α -Dimethyl-hydrocortison (**1d**) [21] wurde in das 5-Hydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-10(5 \rightarrow 4)-abeo-prednisolon (**9d**) vom Smp. 236–238° (kristallisiert aus Essigester) übergeführt.

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,49) Ber. C 68,29 H 7,97% Gef. C 68,04 H 8,04%

5. 5-Hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-paramethason (9e). – 5.1. BMD-Derivat **3e** von 6 α -Fluor-16 α -methyl-hydrocortison (**1e**). 10 g 1,2-Dihydroparamethason (**1e**, gewonnen aus Paramethason durch selektive Hydrierung nach [16], vgl. auch 6.1) wurden bei 0° mit einer Lösung von 25 g *s*-Trioxan und 11 g Fluorwasserstoff in 100 ml Methylenchlorid versetzt und wie unter 2.1 beschrieben weiter verarbeitet. Das dabei erhaltene Zwischenprodukt vom Typ **2e** (15,4 g) wurde mit 100 ml Dimethylformamid, 3 g Calciumcarbonat, 20 g *p*-Toluolsulfonsäure, 10 g Harnstoff und 20 ml Wasser versetzt und analog zu Abschnitt 2.1 weiterbehandelt. Das erhaltene Rohprodukt (11,54 g) lieferte beim Kristallisieren aus Essigester 7,67 g reines 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α ,20;20,21-bis-methylenedioxy-pregn-4-en-3-on (**3e**) vom Smp. 255–260°; $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$ ($c = 1,18$ in Dioxan). IR. (CH_2Cl_2): Banden u. a. bei 3600 *w*, 2750 *w*, 1675 *s*, 1625 *s*, 1455 *w*, 1380 *w*, 1320 *w*, 1220 *w*, 1135 *w*, 1090 *s*, 1010 *s*, 980 *s*, 940 *s*. NMR. (C_5D_5N): Signale bei 0,96 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H an C(16a)); 1,41 (*s*, 3H an C(18)); 1,55 (*s*, 3H an C(19)); 4,1 (*m*, 2H an C(21)); 4,53 (*m*, 1H an C(11)); 4,9–5,6 (*m*, 1H an C(6)); 5,07–5,23 (4H, zwei $-CH_2-$ der BMD-Schutzgruppe); 6,52 (*m*, 1H, OH an C(11)); 6,28 (*m*, 1H an C(4)).

$C_{24}H_{33}FO_6$ (436,52) Ber. C 66,04 H 7,62% Gef. C 66,56 H 7,69%

Aus der Mutterlauge (3,9 g) konnten nach chromatographischer Reinigung an 30 g Alox (Aktivität II) weitere 1,73 g reines **3e** erhalten werden.

5.2. Epoxidierung des BMD-Derivats **3e**. 11,5 g **3e** wurden in 100 ml Methylenchlorid und 300 ml Methanol gelöst und durch Umsetzen mit 15 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid und 10 ml 10-proz. NaOH-Lösung bei 0° wie unter 2.2.1 beschrieben epoxidiert. Das erhaltene Rohprodukt (9,5 g) war ein Gemisch der isomeren 4 α ,5 α - und 4 β ,5 β -Epoxide **4e** und wurde direkt für den Dehydrierungsschritt verwendet.

5.3. 1,2-Dehydrierung von **4e**. 9,5 g des rohen Gemisches der isomeren Epoxide **4e** in 80 ml *t*-Amylalkohol wurden durch Umsetzen mit 6 g Selendioxid und 0,9 g basischem Eisen(III)-acetat dehydriert und mit Wasserstoffperoxid nachbehandelt (vgl. 3.1). Das Rohprodukt filtrierte man mit Methylenchlorid als Lösungsmittel über 50 g Alox (Aktivität II). Der beim Eindampfen des Filtrats erhaltene Rückstand lieferte beim Kristallisieren aus Äther 2,9 g Kristalle vom Smp. 252–273° und nach Einengen der Mutterlauge weitere 0,5 g Kristalle vom Smp. 230–250°. Dabei handelt es sich um Gemische von 4 α ,5 α - und 4 β ,5 β -Epoxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α ,20;20,21-bis-methylenedioxy-pregn-1-en-3-on (**7e**). IR. (CH_2Cl_2): für α , β -ungesättigtes Sechsringketon typische Banden bei 1675 und 1613 *w*. UV.: λ_{max} 233 nm. Dieses Material wurde direkt für den folgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

5.4. Photoumlagerung von **7e**. In einer Bestrahlungsapparatur (vgl. 2.4.1) mit einem Fassungsvermögen von ca. 300 ml wurde eine Lösung von 2,5 g **7e** in 250 ml Methanol (warm gelöst und dann abgekühlt) unter Stickstoff während 21 Std. bei 15–20° mit einem Niederdruckbrenner (Typ NK 6/20) bestrahlt. Beim Einengen der Lösung kristallisierte das Produkt aus. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 1,7 g reines 5,11 β -Dihydroxy-6 α -fluor-16 α -methyl-17 α ,20;20,21-bis-methylenedioxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-pregna-1,4-dien-3-on (**8e**) erhalten, Smp. 258–264°; $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 1,09$ in Dioxan). IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3400 *s*, 1670 *s*, 1605 *s*, 1350 *m*, 1325 *m*, 1245 *s*, 1210 *m*, 1180 *w*, 1110 *w*, 1095 *s*, 1085 *s*, 1060 *m*, 1050 *m*, 1005 *m*, 975 *w*, 945 *s*. NMR. (C_5D_5N): Signale bei 0,94 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H an C(16a)); 1,42 (*s*, 3H an C(18)); 1,59 (*s*, 3H an C(19));

4,1 (*m*, 2 H an C(21)); 4,4 (*m*, 1 H an C(11)); 5,05–5,20 (4 H, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe); 5,3–5,9 (*m*, 1 H an C(6)); 6,38 (*d*, $J = 6$ Hz, 1 H an C(2)); 7,70 (*d*, $J = 6$ Hz, 1 H an C(1)). UV. (Äthanol): λ_{max} 240 nm ($\epsilon = 6120$), 312 nm ($\epsilon = 5220$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FO}_7$ (450,50) Ber. C 63,99 H 6,94% Gef. C 63,49 H 7,01%

5.5. *Abspaltung der Bis-methylenedioxy-Schutzgruppe in 8e*. 1 g **8e** wurde mit 10 ml HF-Harnstoff-Reagens unter Zusatz von 5 ml *t*-Butanol wie unter 3.3 beschrieben behandelt. Das Rohprodukt (900 mg) ergab beim Kristallisieren aus Methanol 570 mg *5-Hydroxy-10(5→4)-abeo-paramethason (9e)* vom Smp. 260–270° (Zers.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54^\circ$ ($c = 1,04$ in Dioxan). IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3600 *m*, 3550 *m*, 1710 *m*, 1665 *m*, 1610 *s*, 1530 *m*, 1245 *m*, 1205 *m*, 1135 *m*, 1100 *w*, 1070 *m*, 1055 *m*, 1020 *w*, 940 *m*. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 1,07 (*d*, $J = 7$ Hz, 3 H an C(16a)); 1,36 (*s*, 3 H an C(18)); 1,58 (*s*, 3 H an C(19)); 3,35 (*m*, 1 H an C(16)); 4,43 (*m*, 1 H an C(11)); 4,58/4,78/5,01/5,21 (*AB*-System, 2 H an C(21)); 5,3–5,9 (*m*, 1 H an C(6)); 6,35 (*d*, $J = 5,5$ Hz, 1 H an C(2)); 7,67 (*d*, $J = 5,5$ Hz, 1 H an C(1)). UV. (Äthanol): λ_{max} 222 nm ($\epsilon = 6670$), 239 nm ($\epsilon = 6600$), 312 nm ($\epsilon = 5900$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FO}_6$ (408,47) Ber. C 64,69 H 7,16% Gef. C 64,57 H 7,31%

6. 5-Hydroxy-10(5→4)-abeo-flumethason (20). – 6.1. *Selektive Hydrierung des BMD-Derivats 12 von Flumethason*. Eine Lösung von 5 g **12** vom Smp. 292–294° (hergestellt aus Flumethason nach 2.1) in 500 ml Benzol und 500 ml Dioxan wurde mit 1 g $\text{RhCl}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_3$ [16] versetzt und unter Normalbedingungen hydriert. Nach 28 Std. betrug die Wasserstoffaufnahme 272 ml (ber. 279 ml). Die Reaktionslösung wurde sorgfältig im Vakuum eingedampft. Aus dem dunkelbraunen, amorphen Rückstand liessen sich beim Kristallisieren aus Methylenchlorid-Aceton 4,4 g reines $6\alpha,9\alpha$ -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 $\alpha,20;20,21$ -bis-methylenedioxy-pregn-4-en-3-on (**13**) vom Smp. 278–280° gewinnen.

6.2. *Reduktion von 13 mit $\text{LiAlH}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$* . Eine bei 0° unter Stickstoff gerührte Lösung von 3 g **13** in 120 ml Tetrahydrofuran wurde mit 5,3 g $\text{LiAlH}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$ versetzt und 16 Std. bei 0° weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther-Chloroform-(3:1) aufgenommen und die organische Phase mit *Seignette*-Salz-Lösung (bis sich die wässrige Phase nicht mehr trübte) und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Beim Kristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther erhielt man 2,88 g des Gemisches von $3\alpha/3\beta,11\beta$ -Dihydroxy-6 $\alpha,9\alpha$ -difluor-16 α -methyl-17 $\alpha,20;20,21$ -bis-methylenedioxy-pregn-4-en-3-on (**14**). Dieses Material, das im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) keine Absorptionsbande im Bereich von 1600–1800 cm^{-1} aufwies, wurde direkt für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

6.3. *Epoxidierung von 14*. 2,8 g des Gemisches der isomeren 3-Hydroxyverbindungen **14** wurden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2,19 g *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 16stdg. Rühren bei Raumtemperatur nahm man das Reaktionsgemisch in Äther-Chloroform-(3:1) auf. Diese Lösung wurde nacheinander mit Wasser, KI- und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt lieferte beim Kristallisieren aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,36 g des *Isomerengemisches 15* vom Smp. 283–285°, das vorwiegend aus 3α -Hydroxy-4 $\alpha,5\alpha$ -epoxy- und 3β -Hydroxy-4 $\beta,5\beta$ -epoxy-6 $\alpha,9\alpha$ -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 $\alpha,20;20,21$ -bis-methylenedioxy-pregnan besteht.

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{O}_7$ (472,53) Ber. C 61,01 H 7,25% Gef. C 60,81 H 7,29%

6.4. *Selektive Oxydation von 15*. Zu einer bei 0° unter Stickstoff gerührten Lösung von 1 g des Isomerengemisches **15** in 200 ml abs. Aceton wurde 1 ml *Kiliani*-Oxydationslösung [17] zugesetzt. Nach 5 Min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Methanol abgebrochen und das Reaktionsgemisch bei einer Badtemperatur von 20° im Rotationsverdampfer auf ca. 25 ml eingengt. Nach der Extraktion mit Äther-Chloroform-(3:1) wurde die organische Phase nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt aus sechs gleichen 1-g-Ansätzen, zusammen 6,1 g, wurde an 400 g Kieselgel chromatographiert (Säule mit Toluol aufgezogen, Fraktionen à 300 ml). Beim Eluieren mit Toluol-Essigester-(95:5) ergab sich folgendes Resultat:

Aus den Fraktionen 6–14 wurden 690 mg des $3,11$ -Diketons **17** vom Smp. 297–299° erhalten, bei dem es sich um ein Gemisch von $4\alpha,5\alpha$ - und $4\beta,5\beta$ -Epoxy-6 $\alpha,9\alpha$ -difluor-16 α -methyl-17 $\alpha,20;20,21$ -bis-methylenedioxy-pregnan-3,11-dion handelt. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 0,91 (*s*, 3 H an C(18)); 0,97 (*d*, $J = 7$ Hz, 3 H an C(16a)); 1,43 (*s*, 3 H an C(19)); 2,65–3,55 (*m*, 2 H an C(12)); 3,83 (*s*, 1 H an

C(4)); 4,07 (*m*, 2H an C(21)); 4,9–5,5 (*m*, 1H an C(6)); 5,03–5,23 (4H, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe).

Aus den Fraktionen 21–52 wurden 3,6 g des 3-Ketons **16** vom Smp. 276–279° erhalten, bei dem es sich um ein Gemisch von 4 α ,5 α - und 4 β ,5 β -Epoxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α ,20;20,21-bis-methylenedioxy-pregnan-3-on handelt. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 0,97 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H an C(16a)); 1,37 (*s*, 3H an C(18)); 1,56 (*s*, 3H an C(19)); 3,83 (*s*, 1H an C(4)); 4,06 (*m*, 2H an C(21)); 4,45 (*m*, 1H an C(11)); 4,85–5,6 (*m*, 1H an C(6)); 5,0–5,2 (4H, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe); 6,59 (*m*, 1H, OH an C(11)).

6.5. 1,2-Dehydrierung von **16**. 1,4 g des kristallinen Gemisches der isomeren Epoxide **16** wurden in 20 ml *t*-Amylalkohol gelöst, mit 1 g Selendioxid und 150 mg basischem Eisen(III)-acetat dehydriert und anschliessend mit Wasserstoffperoxid nachbehandelt (vgl. 3.1). Das Rohprodukt (1,3 g) lieferte beim Kristallisieren aus Methanol-Chloroform-Äther 1,15 g des kristallinen Gemisches von 4 α ,5 α - und 4 β ,5 β -Epoxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α ,20;20,21-bis-methylenedioxy-pregnan-1-en-3-on (**18**), das nach einmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittelgemisch bei 292–294° schmolz. Nach dem NMR.-Spektrum enthält dieses Material kein **16** mehr.

6.6. Photoumlagerung von **18**. In einer Bestrahlungsapparatur (vgl. 2.4.1) mit einem Fassungsvermögen von ca. 300 ml wurde eine Lösung von 580 mg **18** in 250 ml Methanol bei 15–20° unter Stickstoff während 16 Std. mit einem Niederdruckbrenner (Typ NK 6/20) bestrahlt. Die bei einer Badtemperatur von 20° im Rotationsverdampfer auf ca. 20 ml eingeeengte Reaktionslösung wurde in Äther-Chloroform-(3:1) aufgenommen. Daraus extrahierte man das Photoprodukt durch Ausschütteln mit 1N NaOH (dreimal) und Wasser (zweimal) unter Zusatz von viel Eis bei 0°. Die organische Phase wurde weiter mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 200 mg neutrale Anteile erhalten wurden. Die vereinigten basischen Extrakte wurden bei 0° mit 2N HCl angesäuert und mit Äther-Chloroform-(3:1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser und wenig NaHCO_3 -Lösung (der pH-Wert der Waschwässer soll nicht über 6 steigen) gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dieses Rohprodukt (0,45 g) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (2 Kieselgelplatten von 1 m Breite, Fließmittel Chloroform-Methanol-(95:5), einfacher Lauf) aufgetrennt. Die stark UV.-absorbierende Zone (R_f ca. 0,2) wurde mit Chloroform-Methanol-(95:5) eluiert und der Rückstand aus Methylchlorid-Äther kristallisiert. Dabei erhielt man 210 mg 5,11 β -Dihydroxy-6 α ,9 α -difluor-16 α -methyl-17 α ,20;20,21-bis-methylenedioxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-pregna-1,4-dien-3-on (**19**) vom Smp. 297–299°. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 0,89 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H an C(16a)); 0,93 (*s*, 3H an C(18)); 1,19 (*s*, 3H an C(19)); 4,05 (*m*, 2H an C(21)); 4,4 (*m*, 1H an C(11)); 4,8–5,6 (*m*, 1H an C(6)); 4,9–5,1 (4H, zwei $-\text{CH}_2-$ der BMD-Schutzgruppe); 6,42 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(2)); 7,77 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(1)).

6.7. Abspaltung der Bis-methylenedioxy-Schutzgruppe in **19**. 200 mg **19** wurden mit 2 ml HF-Harnstoff-Reagens unter Zusatz von 1 ml Methanol wie unter 3.3 beschrieben behandelt. Das Rohprodukt ergab nach zweimaligem Kristallisieren aus Methylchlorid-Methanol-Äther 110 mg 5-Hydroxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-flumethason (**20**) vom Smp. 261–263°; $[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$ ($c = 1,12$ in Äthanol). IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3530 *m*, 3450 *m*, 1690 *s*, 1620 *s*, 1585 *m*, 1535 *m*, 1320 *m*, 1275 *s*, 1205 *m*, 1140 *w*, 1110 *w*, 1070 *s*, 1045 *s*, 1030 *s*, 985 *m*, 955 *s*. NMR. ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): Signale bei 0,90 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H an C(16a)); 1,41 (*s*, 3H an C(18)); 1,73 (*s*, 3H an C(19)); 4,5 (*m*, 1H an C(11)); 4,61/4,80/5,07/5,26 (*AB*-System, 2H an C(21)); 5,45–6,15 (*m*, 1H an C(6)); 6,43 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(2)); 7,77 (*d*, $J = 6$ Hz, 1H an C(1)). MS.: *m/e* 426 (M^+), 408 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 406 ($M^+ - \text{HF}$), 396 ($M^+ - \text{CH}_2\text{O}$), 377, 367 ($M^+ - \text{COCH}_2\text{OH}$), 349 (367 – H_2O).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{O}_6$ (426,46) Ber. C 61,96 H 6,62% Gef. C 61,75 H 6,68%

7. 5,11 β ,21-Trihydroxy-6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-10(5 \rightarrow 4)-abeo-pregna-1,4-dien-3,20-dion (**26**). – 7.1. Selektive Reduktion von 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-21-acetoxy-pregna-4-en-3,20-dion (**21**)⁹. 5 g **21**, gelöst in 300 ml abs. Tetrahydrofuran, wurden mit 7,5 g $\text{LiAlH}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$ bei 0° reduziert (vgl. 6.2). Das Rohprodukt (5 g) ergab beim Kristallisieren aus Methylchlorid-Äther 4,2 g Kristalle vom Smp. 194–196°, wobei es sich um das Gemisch der epimeren Verbindungen 3 α /3 β ,11 β -Dihydroxy-6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-21-acetoxy-pregna-4-en-20-on (**22**) handelt.

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{FO}_7$ (480,57) Ber. C 64,98 H 7,76% Gef. C 64,98 H 7,75%

7.2. Epoxidierung von **22**. 4,1 g des Isomerengemisches **22** wurden in 200 ml Methylchlorid gelöst und mit 2,4 g *m*-Chlorperbenzoesäure epoxidiert (vgl. 6.3). Die Rohprodukte von zwei An-

sätzen dieser Grösse, zusammen 8,5 g, ergaben beim Kristallisieren aus Methylchlorid-Äther 7,5 g des *Isomerenmischens* **23** vom Smp. 227–231°, das vorwiegend aus *3α-Hydroxy-4α,5α-epoxy- und 3β-Hydroxy-4β,5β-epoxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-21-acetoxy-pregnan-20-on* besteht.

$C_{26}H_{37}FO_8$ (496,57) Ber. C 62,89 H 7,51% Gef. C 62,60 H 7,80%

7.3. *Selektive Oxydation von 23*. 5 g des Isomerenmischens **23** wurden in 1,1 l abs. Benzol gelöst und mit 60 g Ag_2CO_3 auf Celite (frisch bereitet nach [18]) versetzt. Aus dem Reaktionsgemisch destillierte man zur Entfernung von Spuren von Wasser 100 ml Benzol ab. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 40 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei nach 10 Std. nochmals 30 g des Ag_2CO_3 -Celite-Reagens zugegeben wurden. Das schwarzgefärbte Reagens wurde durch Abfiltrieren über Celite entfernt und das erhaltene klare Filtrat zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt (4,7 g) wurde an 500 g Kieselgel mit Toluol-Essigester-(2:1) als Fließmittel chromatographiert (Fraktionen zu 250 ml). Aus den Fraktionen 7–11 erhielt man 975 mg des gewünschten *Oxydationsprodukts* **24** vom Smp. 185–187° (kristallisiert aus Methylchlorid-Äther), wobei es sich um ein Gemisch von *4α,5α- und 4β,5β-Epoxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-21-acetoxy-pregnan-3,20-dion* handelt. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) zeigt sich eine für Sechsringketone typische Bande bei 1700 cm^{-1} . NMR. ($CDCl_3$): Signale bei 0,91 (s, 3H an C(18)); 1,23 und 1,50 (zwei s, 6H der Isopropylidengruppe); 1,31 (s, 3H an C(19)); 2,18 (s, 3H, CH_3COO an C(21)); 3,45 (s, H an C(4) des β -Epoxyds, schwaches Signal); 3,53 (s, H an C(4) des hauptsächlich entstandenen α -Epoxyds); 4,4 (m, 1H an C(11)); 4,7–5,3 (m, 1H an C(6)); 4,05–5,05 (m, 3H an C(16) und C(21)).

$C_{26}H_{35}FO_8$ (494,56) Ber. C 63,14 H 7,13% Gef. C 63,07 H 7,07%

Das in den Fraktionen 12–30 enthaltene unveränderte Ausgangsmaterial (3,55 g) lieferte nach nochmaligem Oxydieren nach der oben beschriebenen Methode weitere 610 mg des Epoxyketons **24**.

7.4. *1,2-Dehydrierung von 24*. 2,2 g des Gemisches der isomeren Epoxide **24** wurden in 100 ml *t*-Amylalkohol gelöst, mit 1,1 g Selendioxyd und 250 mg basischem Eisen(III)-acetat dehydriert und anschliessend mit Wasserstoffperoxid nachbehandelt (vgl. 3.1). Das noch ziemlich stark braun- gelb gefärbte Rohprodukt (2,05 g) wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (8 Kieselgelplatten von 1 m Breite, Fließmittel Toluol-Essigester-(1:1), einfacher Lauf) gereinigt. Aus der stark UV.-absorbierenden Zone eluierte man mit Toluol-Essigester-(1:1) 1,62 g fast farbloses Material, das aus Äther-Petroläther kristallisierte. Dabei wurden 1,17 g Kristalle erhalten, bei denen es sich auf Grund des NMR.-Spektrums um ein (1:1)-Gemisch von **24** und **25** handelt (das Signal der $CH_3(19)$ -Gruppe ist aufgespalten, die Signale für die Protonen in der 4-Stellung von **24** und **25** integrieren je für ca. ein halbes Proton). Die chemische Verschiebung der Signale der $CH_3(19)$ -Gruppe lässt darauf schliessen, dass die Epoxygruppe in **24** und **25** α -ständig ist. NMR. ($CDCl_3$): Signale u. a. bei 0,89 (s, 3H an C(18)); 1,20 und 1,36 (zwei s, 6H der Isopropylidengruppe); 1,28 (s, H an C(19) von **24**); 1,43 (s, H an C(19) von **25**); 2,14 (s, 3H, CH_3COO an C(21)); 3,49 (s, H an C(4) von **24**); 3,72 (d, $J = 2\text{ Hz}$, H an C(4) von **25**). Das bei der Dehydrierung erhaltene Gemisch von **24** und **25** wurde direkt für die Photoumlagerung eingesetzt.

7.5. *Photoumlagerung von 25*. In einer Bestrahlungsapparatur (vgl. 2.4.1) mit einem Fassungsvermögen von ca. 300 ml wurde eine Lösung von 1,8 g eines Gemisches von **24** und **25** in 250 ml Methanol bei 15–20° unter Stickstoff während 20 Std. mit einem Niederdruckbrenner (Typ NK 6/20) bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde wie unter 6.6 beschrieben aufgearbeitet. Dabei erhielt man 770 mg neutrale Anteile und 1090 mg rohe *abeo*-Verbindung. 800 mg dieses Rohprodukts wurden zusammen mit weiteren 530 mg eines gleichwertigen Produkts aus einem analogen Versuch mit Chloroform als Lösungsmittel durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert und dann aus Chloroform-Äther kristallisiert. Dabei erhielt man 830 mg *5,11β,21-Trihydroxy-6α-fluor-16α,17α-isopropylidendioxy-10(5→4)-abeo-pregna-1,4-dien-3,20-dion* (**26**) vom Smp. 275–277°; $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$ ($c = 1,07$ in Chloroform). IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3510 *m*, 1710 *s*, 1665 *m*, 1615 *s*, 1590 *s*, 1535 *m*, 1260 *s*, 1240 *s*, 1210 *s*, 1200 *s*, 1170 *m*, 1130 *w*, 1085 *s*, 1070 *s*, 1055 *s*, 1030 *m*, 1015 *w*, 945 *m*. NMR. (C_6D_6N): Signale bei 1,13 (s, 3H an C(18)); 1,18 und 1,53 (zwei s, 6H der Isopropylidengruppe); 1,53 (s, 3H an C(19)); 4,4 (m, 1H an C(11)); 4,38/4,58/4,92/5,12 (*AB*-System, 2H an C(21)); 5,25 (m, 1H an C(16)); 5,3–5,9 (m, 1H an C(6)); 6,36 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H an C(2)); 7,64 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H an C(1)).

$C_{24}H_{31}FO_7$ (450,50) Ber. C 63,99 H 6,94% Gef. C 63,63 H 6,88%

Den Herren *E. Blättler*, *K. Hufschmid*, *O. Kopp* und *H. Müller* sind wir für sorgfältige experimentelle Mitarbeit sehr zu Dank verpflichtet. Mikroanalysen und spektroskopische Untersuchungen verdanken wir unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren *Dres. W. Padowetz*, *H. Fuhrer* und *H. Hürzeler*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. Anner*, *Ch. Meystre*, *H. Kaufmann*, *J. Schmidlin*, *H. Ueberwasser* & *P. Wieland*, *Excerpta Medica*, Intern. Congress Series No. 210, p. 78 (1970).
 - [2] *J. Schmidlin*, *Helv. 54*, 2460 (1971).
 - [3] *C. Lehmann*, *K. Schaffner* & *O. Jeger*, *Helv. 45*, 1031 (1962).
 - [4] *K. Schaffner*, «Photochemical Rearrangements and Cycloadditions», in «Organic Reactions in Steroid Chemistry» (Ed. *J. H. Fried*), van Nostrand Reinhold Company, New York 1972, im Druck.
 - [5] *C. K. Johnson*, *B. Dominy* & *W. Reusch*, *J. Amer. chem. Soc.* *85*, 3894 (1963); *C. S. Markos* & *W. Reusch*, *ibid.* *89*, 3363 (1967).
 - [6] *H. E. Zimmermann*, *B. R. Cowley*, *C. Y. Tseng* & *J. W. Wilson*, *J. Amer. chem. Soc.* *86*, 947 (1964).
 - [7a] *H. Wehrli*, *C. Lehmann*, *T. Izuka*, *K. Schaffner* & *O. Jeger*, *Helv. 50*, 2403 (1967).
 - [7b] *H. Wehrli*, *C. Lehmann*, *P. Keller*, *J. J. Bonet*, *K. Schaffner* & *O. Jeger*, *Helv. 49*, 2218 (1966).
 - [8] *P. A. Desaulles* & *B. Schär*, *Proc. Sec. Intern. Congress Hormonal Steroids*, *Excerpta Medica*, Intern. Congress Series No. 132, p. 541 (1967).
 - [9] *R. E. Beyler*, *R. M. Moriarty*, *F. Hoffmann* & *L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* *80*, 1517 (1958); *J. org. Chemistry* *26*, 2421 (1961).
 - [10] *D. K. Fukushima* & *S. Daum*, *J. org. Chemistry* *26*, 520 (1961).
 - [11] *C. Djerassi*, *W. Klyne*, *T. Norin*, *G. Ohloff* & *E. Klein*, *Tetrahedron* *21*, 163 (1965).
 - [12] *G. Snatzke*, *Tetrahedron* *21*, 413 (1965).
 - [13] *E. Weitz* & *A. Scheffer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* *54*, 2341 (1921).
 - [14] *Ch. Meystre*, *H. Frey*, *W. Voser* & *A. Wettstein*, *Helv. 39*, 734 (1956); *S. Szpilfogel*, *T. Posthumus*, *M. De Winter* & *D. A. van Dorp*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* *75*, 475 (1956).
 - [15] *W. Neudert* & *H. Röpke*, «Steroid Spektrenatlas», S. 319, Springer Verlag, Berlin 1965.
 - [16] *J. F. Young*, *J. A. Osborn*, *F. H. Jardine* & *G. Wilkinson*, *Chem. Commun.* *1965*, 131.
 - [17] *H. Kiliani* & *B. Merck*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* *34*, 3562 (1901); Ausführung nach *M. S. Ragab*, *H. Linde* & *K. Meyer*, *Helv. 45*, 474 (1962).
 - [18] *M. Fétizon* & *M. Golfier*, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. C* *267*, 900 (1968).
 - [19] *G. B. Spero*, *J. L. Thompson*, *B. J. Magerlein*, *A. R. Hanze*, *H. C. Murray*, *O. K. Sebek* & *J. A. Hogg*, *J. Amer. chem. Soc.* *78*, 6213 (1956).
 - [20] *G. E. Arth*, *D. B. R. Johnston*, *J. Fried*, *W. W. Spooncer*, *D. R. Hoff* & *L. H. Sarett*, *J. Amer. chem. Soc.* *80*, 3160 (1958).
 - [21] *M. Sletzinger* & *W. Gaines*, zitiert in *J. H. Fried*, *H. Mrozik*, *G. E. Arth*, *T. S. Bry*, *N. G. Steinberg*, *M. Tishler* & *R. Hirschmann*, *J. Amer. chem. Soc.* *85*, 236 (1963).
-