

- [14] *A. Padwa, D. Dean & J. Smolanoff*, *Tetrahedron Letters* 1972, 4087.  
[15] *A. Padwa, J. Smolanoff & S. I. Wetmore, jr.*, *J. org. Chemistry* 38, 1333 (1973).  
[16] *A. Padwa & S. I. Wetmore, jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 2414 (1974).  
[17] *A. Padwa, M. Dharan, J. Smolanoff & S. I. Wetmore, jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 1945, 1954 (1973).  
[18] *N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen & H. Schmid*, *Helv.* 55, 748 (1972).  
[19] *A. Padwa & J. Smolanoff*, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 548 (1971); *A. Padwa & S. I. Wetmore, jr.*, *J. org. Chemistry* 39, 1396 (1974).  
[20] *R. Huisgen, G. Szeimies & L. Moebius*, *Chem. Ber.* 100, 2494 (1967).  
[21] *K. Bast, M. Christl, R. Huisgen & W. Mack*, *Chem. Ber.* 106, 3312 (1973).  
[22] *A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey & E. Spindler*, *Chem. Ber.* 100, 2192 (1967).  
[23] *R. Sustmann & H. Trill*, *Angew. Chem.* 84, 887 (1972); *R. Sustmann*, *Tetrahedron Letters* 1974, 963; *idem*, *Pure appl. Chemistry* 40, 569 (1974).  
[24] *R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm, R. Raab & K. Bunge*, *Chem. Ber.* 105, 1258 (1972).  
[25] *J. T. Clerc, E. Pretsch & S. Sternhell*, «<sup>13</sup>C-Kernresonanzspektroskopie», Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. Main 1973, S. 62.  
[26] *W. Stegmann, N. Gakis, P. Uebelhart, H. Heimgartner & H. Schmid*, in Vorbereitung.  
[27] *U. Vögeli & W. von Philipsborn*, *Org. magn. Res.* 7, 617 (1975).  
[28] *K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, jr., R. W. Strozier & J. K. George*, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 7287 (1973); *K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts & L. J. Luskus*, *ibid.* 95, 7301 (1973).  
[29] *E. Schlittler & J. Hohl*, *Helv.* 35, 29 (1952).

## 108. Neue Verfahren zur Herstellung von 21-Fluorsteroiden

Über Steroide. 232. Mitteilung<sup>1)</sup>

von Peter Wieland

Departement Forschung, Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz

(2. XII. 75)

Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. V. Prelog zum 70. Geburtstag gewidmet

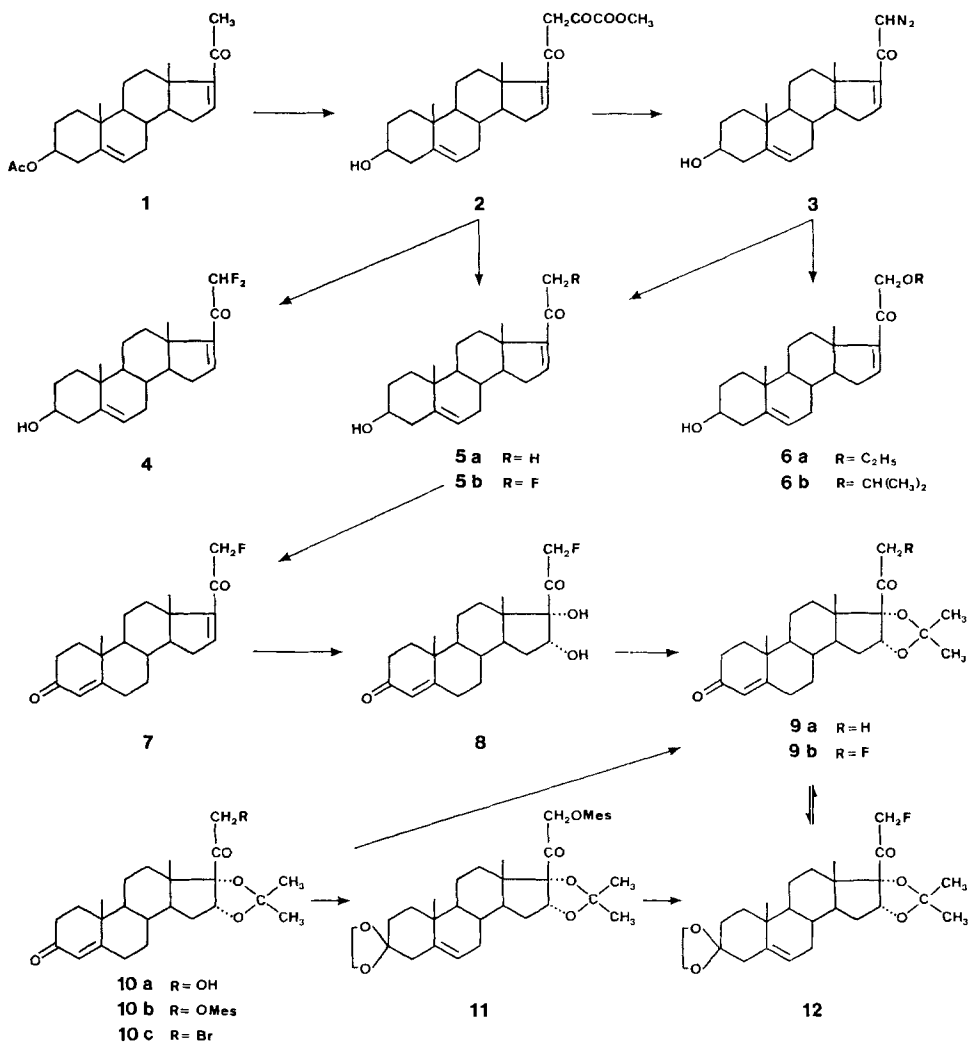
**New methods for the preparation of 21-fluoro-steroids.** – *Summary.* 21-Fluoro-20-oxosteroids are obtained either by reacting a 21-diazo-20-oxo-steroid with hydrofluoric acid or by subjecting a 21-mesyloxy-20-oxo-steroid to reduction with the radical anion derived from lithium and biphenyl, followed by treatment of the resulting enolate with perchloryl fluoride.

Im Zusammenhang mit der Herstellung von in 21-Stellung fluorierten Steroiden wurde unter anderem die Verbindung **9b** als Ausgangsmaterial benötigt. Ausgehend von 16-Dehydropregnenolon-acetat (**1**) sollte diese auf einfache Weise über die Zwischenprodukte **2**, **5b**, **7** und **8** zugänglich sein. Die Umsetzung des Oxalo-esters **2** mit Perchlorylfluorid verlief indessen uneinheitlich. Unter verschiedensten Reaktionsbedingungen wurden stets wechselnde Gemische an Methylketon **5a**, dem gewünschten Fluormethylketon **5b** und Difluormethylketon **4** erhalten<sup>2)</sup>. Während sich die Difluorverbindung **4** chromatographisch vom Fluormethylketon **5b** abtrennen liess, war dies beim Methylketon **5a** nicht möglich. Ebenso konnte **5a** auch durch Kristallisation nur mit Schwierigkeiten von **5b** entfernt werden. Es war daher ein Verfahren erwünscht, bei dem das Fluormethylketon **5b** frei vom Methylketon **5a** anfällt.

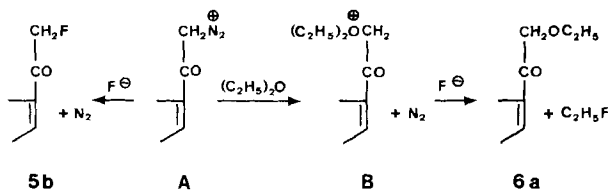
<sup>1)</sup> 231. Mitteilung vgl. [1].

<sup>2)</sup> Über die Fluorierung von 21-Äthoxalylpregnenolon mit Perchlorylfluorid vgl. [2].

Wie von *Regitz* [3] gezeigt wurde, lassen sich  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen mit *p*-Toluolsulfonylazid in guten Ausbeuten zu Diazoketonen umsetzen, von denen wiederum bekannt ist, dass sie mit Halogenwasserstoffsäuren die entsprechenden  $\alpha$ -Halogenketone liefern. Über die Umsetzung von 20-Oxo-21-diazo-steroiden mit Fluorwasserstoff ist allerdings noch nichts bekannt. Beim Versuch, das in 89proz. Ausbeute aus Dehydropregnenolonacetat **1** erhältliche Diazomethylketon **3** mit Fluorwasserstoff in Methylenchlorid/Äther umzusetzen, wurde wohl das Fluormethylketon **5b** erhalten; daneben bildete sich jedoch in ungefähr gleicher Menge der Äthyläther **6a**. Die Äthoxyverbindung **6a** dürfte dabei gemäss nachfolgendem Schema entstanden sein:



Das protonierte Diazoketon **A** kann entweder mit  $F^{\ominus}$  zum Fluormethylketon **5b** oder aber mit Äther zur Oxoniumverbindung **B** reagieren, die dann weiter unter Abspaltung von Äthylfluorid in **6a** übergeht. Bei Verwendung eines Äthers mit stärker raumerfüllenden Gruppen sollte sich jedoch die Reaktion  $A \rightarrow B$  infolge sterischer



rischer Hinderung zugunsten der Reaktion  $A \rightarrow 5b$  zurückdrängen lassen. Tatsächlich war das Verhältnis von Äther **6b** zu Fluormethylketon **5b** bei der Umsetzung von **3** mit Fluorwasserstoff in Methylenchlorid/Isopropyläther nur noch ca. 1:100. Damit war es möglich, das gewünschte 21-Fluormethylketon **5b** aus dem Methylketon **1** in über 50proz. Ausbeute zu erhalten. Der Oxalo-ester **2** wird dabei nicht isoliert, indem man nach beendeter Umsetzung von **1** zu **2** die Reaktionslösung direkt mit *p*-Toluolsulfonylazid und Triäthylamin versetzt.

Die weiteren Reaktionsstufen, nämlich Dehydrierung von **5b** zu **7**, Hydroxylierung des letzteren mit Osmiumtetroxid zu **8** und dessen Umsetzung mit Aceton/Perchlorsäure zu **9b** verliefen ohne Schwierigkeiten.

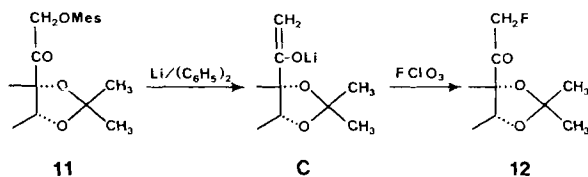
Selbstverständlich wurde auch in Betracht gezogen, den auf einfache Weise herstellbaren Alkohol **10a** [4] in die gewünschte 21-Fluorverbindung **9b** überzuführen. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, dass die 21-Stellung in 16 $\alpha$ ,17-Isopropylidendioxy-steroiden sterisch stark gehindert ist<sup>3)</sup>. Von der Firma *Syntex* wurde allerdings in einem Patent [6] der Austausch eines 21-ständigen Bromatoms gegen Fluor bei einem derartigen Steroid unter Verwendung von Kaliumfluorid in Tetramethylensulfon beschrieben. Beim Versuch der Übertragung dieses Verfahrens auf das aus **10a** über das Mesylat **10b** erhaltene 21-Bromid **10c** konnte jedoch das Fluorid **9b** unter Berücksichtigung von zurückgewonnenem Ausgangsmaterial **10c** nur in ca. 32proz. Ausbeute erhalten werden. Wie aus dem IR.-Spektrum ersichtlich war, enthielt das erhaltene Kristallisat von **9b** als Beimengung das Methylketon **9a**. Neben der Substitution war also auch teilweise Reduktion eingetreten.

Auf einem neuartigen Weg gelang es indessen, eine 21-Mesyloxygruppe in befriedigender Weise durch Fluor zu ersetzen. Dabei wurde das aus **10b** erhaltene Acetal **11** mit dem aus Lithium und Biphenyl erzeugten Radikal-Anion umgesetzt. Nach Einleiten von Perchlorylfluorid in die Reaktionslösung und Aufarbeitung erhielt man in über 50proz. Ausbeute<sup>4)</sup> das Fluormethylketon **12**, das sich mit einem aus **9b** durch

3) Die Realisierung des Überganges  $10a \rightarrow 9b$  durch Umsetzung des *t*-Butyl-dimethylsilyläthers von **10a** mit Phenyl-phosphortetrafluorid [5] wurde nicht versucht, da diese Reaktionsfolge bereits beim Desoxycorticosteron mit nur ca. 15proz. Ausbeute verlief. An Stelle des Trimethylsilyläthers wurde der *t*-Butyl-dimethylsilyläther verwendet, weil sich ersterer als zu instabil erwies. (Unveröffentlichte Versuche von *H. Kaufmann*.)

4) In einem Versuch, bei dem das rohe Fluormethylketon **12** direkt weiter umgesetzt wurde, konnte anhand des Resultats des nachfolgenden Schritts eine Ausbeute von mindestens 63% für die Überführung von **11** in **12** ermittelt werden.

Acetalisierung hergestellten Vergleichspräparat als identisch erwies. Bei der hier durchgeführten Reaktionsfolge wird zunächst auf reduktivem Wege das Enolat **C** gebildet, das dann mit Perchlorylfluorid weiter zu **12** reagiert:



Umsetzungen von Enolaten mit Perchlorylfluorid zu  $\alpha$ -Fluorketonen wurden bereits früher von *Schlosser & Heinz* [7] beschrieben. Die Erzeugung dieser Enolate erfolgte jedoch auf anderem Wege, nämlich durch Metallisierung der Ketone mittels Lithium-diisopropylamid. Auf das vorliegende Problem übertragen ist dieses Verfahren mit dem Nachteil behaftet, dass die erhaltenen  $\alpha$ -Fluorketone im Gemisch mit dem Ausgangsketon anfallen. Wie eingangs jedoch am Beispiel des Paares **5a** und **5b** erwähnt und auch noch an weiteren Beispielen beobachtet wurde, ist die Auftrennung eines solchen Gemisches von Methylketon und  $\alpha$ -Fluormethylketon mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Massenspektroskopisch konnte gezeigt werden, dass das auf dem neuen Weg hergestellte Fluormethylketon **12** nur geringfügig mit dem entsprechenden Methylketon verunreinigt ist.

### Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von *J. Bachmann* und *Hj. Haas*)

*Allgemeines.* Die *Smp.* wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* mit einem Satz von verkürzten Thermometern bestimmt. – Die *Spektren* wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren in Feinsprit, IR.-Spektren wenn nichts anderes vermerkt in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , NMR.-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz);  $\delta$  in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (*s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *m* = Multiplett, br. = breit, unstrukturiert, *J* = Kopplungskonstante in Hz).

*Umsetzung von  $\beta$ -Acetoxy-pregna-5,16-dien-20-on (16-Dehydropregnenolon-acetat) (1) mit Oxalsäure-dimethylester und anschliessende Behandlung des gebildeten  $\beta$ -Hydroxy-21-methoxalyl-pregna-5,16-dien-20-ons (2) mit Perchlorylfluorid.* Zu einer Lösung von 300 g Oxalsäure-dimethylester in 1,5 l Toluol gaben wir unter Rühren im Stickstoffstrom nacheinander 72 g Natriummethylat unter Nachspülen mit 1,3 l Toluol und 240 g **1** unter Nachspülen mit 1,2 l Toluol. Nach 24stdg. Rühren bei Zimmertemp. wurde auf  $-5^\circ$  abgekühlt und mit einer Suspension von 15 g Natriummethylat in 100 ml Toluol versetzt unter Nachspülen mit 200 ml Toluol. Darauf wurde das Rührwerk abgestellt und 1 l Perchlorylfluorid über der Lösung eingeleitet (Inhalt des Kolbens: 15 l). Nach Anstellen des Rührwerkes wurde in der nun verschlossenen Apparatur das verbrauchte Perchlorylfluorid kontinuierlich ersetzt. Dies geschah unter Verwendung einer Hydrierapparatur mit Toluol als Sperrflüssigkeit. Nach einer  $2\frac{1}{2}$ stdg. Reaktionszeit bei  $-10$  bis  $-15^\circ$  wurde das Perchlorylfluorid mit Stickstoff ausgeblasen und der Kolbeninhalt mit einer Lösung von 480 g Kaliumacetat in 4,8 l Methanol versetzt. Darauf liess man eine Stunde im Stickstoffstrom unter Rückfluss kochen. Anschliessend wurde die abgekühlte Reaktionslösung mit 5 l Wasser und 5 l Essigester während 5 Min. verrührt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit einem Toluol/Essigester-(1:1)-Gemisch nachextrahiert. Nach zweimaligem Waschen der organischen Lösungen mit Wasser wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den kristallinen Rückstand filtrierte man in Methylenchloridlösung durch 1,2 kg Aluminiumoxid (Aktivität II) unter Nachwaschen mit 4 l Methylenchlorid und 18 l eines Toluol/Essigester-(4:1)-Gemisches. Durch Kristallisation

des Rückstandes der im Vakuum eingedampften Eluate aus Methylchlorid/Äther wurden 159 g eines Kristallisates erhalten, das nach Gas-Chromatogramm aus einem *Gemisch der Verbindungen 4, 5a und 5b* im Verhältnis von 29,1 zu 2,7 zu 68,2 bestand<sup>5)</sup>. Nach Umlösen aus 1,7 l Aceton resultierten 92 g eines Kristallisates enthaltend 9,5% **4**, 2,4% **5a** und 88,1% **5b**.

Nachstehend ist die *chromatographische Auftrennung* von 10 g eines Gemisches wiedergegeben, das die Verbindungen **4**, **5a** und **5b** im Verhältnis von ca. 49:3:48 enthält. Die Chromatographie erfolgte an 300 g Kieselgel mit Fraktionen à 1 l. Für die Fraktionen 1–10 wurde reines Toluol, für Fr. 11–22 ein Toluol/Essigester-(49:1)-Gemisch und für Fr. 23–26 ein solches von (9:1) verwendet. Durch Kristallisation des Rückstandes der Fr. 13–19 aus Methylchlorid/Äther erhielt man 4,25 g der *Disfluorverbindung 4* vom Smp. 184–186°. – UV.: 250 nm ( $\epsilon = 8970$ ). – IR.: 3570, 1690, 1675, 1575  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 0,94 (s;  $\text{H}_3\text{C}(18)$ ); 1,04 (s;  $\text{H}_3\text{C}(19)$ ); 3,56 (br. m; HC(3)); 5,36 (m; HC(6)); 5,92 (t/J = 53; HC(21)); 7,1 (m; HC(16)).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{O}_2$  (350,45) Ber. C 71,97 H 8,05% Gef. C 71,86 H 7,95%.

Aus den Fr. 22–26 wurden durch Kristallisation aus Methylchlorid/Äther 4,07 g des *Fluormethylketons 5b* erhalten, das nach Gas-Chromatogramm noch ca. 5,2% an *Methylketon 5a* enthielt. Die physikalischen Daten von **5b** sind anlässlich seiner Herstellung aus dem Diazoketon **3** wiedergegeben.

*21-Diazo-3 $\beta$ -hydroxy-pregna-5,16-dien-20-on (3)*. Eine Mischung von 60 g Natriummethylat und 3 l Benzol wurde unter Rühren im Stickstoffstrom bei 15° mit einer Lösung von 250 g Oxalsäure-dimethylester in 500 ml Benzol unter Nachspülen mit 540 ml Benzol versetzt. 20 Min. später gab man eine Lösung von 200 g **1** in 4 l Benzol zu unter Nachspülen mit 1 l Benzol. Nach 32 Std. wurde nacheinander mit 282 ml Triäthylamin, 330 g *p*-Toluolsulfonylazid und 1 l Benzol versetzt und weitere 35 Std. rühren gelassen. Dann leerte man auf 25 l Wasser und extrahierte einmal mit 25 l und zweimal mit je 15 l Chloroform. Die organischen Lösungen wurden mit 15 l Wasser gewaschen, getrocknet und bei einer Badtemp. von 40° im Vakuum eingedampft. Zur vollständigen Verseifung der 3-O-Acetylgruppe wurde der kristalline Rückstand während 2 $\frac{1}{2}$  Std. im Stickstoffstrom mit einer Mischung von 10 l *t*-Butylalkohol und 2 l 2N-Kalilauge verrührt. Darauf goss man auf 35 l 10proz. Kochsalzlösung und extrahierte dreimal mit Chloroform. Nach Waschen mit verd. Kochsalzlösung wurden die organischen Lösungen getrocknet und bei einer Badtemp. von 40° im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit 1 l Äther kurz aufgekocht. Nach Abkühlen, Abnutschen und Nachwaschen mit Äther erhielt man 160,53 g des Diazomethylketons **3** vom Smp. 178° (Zers.). Durch Chromatographie des Rückstandes der eingedampften Mutterlauge an 1,5 kg Aluminiumoxid (Akt. II) konnten weitere 10 g **3** erhalten werden. Die analysenreine Substanz schmolz nach Umlösen aus einem Methylchlorid/Methanol/Äthergemisch bei 181° (Zers.). – UV.: 253 nm ( $\epsilon = 10400$ ); 300 nm ( $\epsilon = 10650$ ). – IR. (Nujol): 3510, 2105, 1605, 1570  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 0,99 (s;  $\text{H}_3\text{C}(18)$ ); 1,04 (s;  $\text{H}_3\text{C}(19)$ ); 3,50 (br. m; HC(3)); 5,34 (m; HC(6)); 5,46 (s; HC(21)); 6,35 (m; HC(16)).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$  (340,45) Ber. C 74,08 H 8,29 N 8,23% Gef. C 73,90 H 8,49 N 8,22%

*21-Fluor-3 $\beta$ -hydroxy-pregna-5,16-dien-20-on (5b)*. – a) *Durch Umsetzung von 3 mit HF in Methylchlorid/Äther*: Zu einer Suspension von 300 mg **3** in 5 ml Methylchlorid und 5 ml Äther gaben wir unter Rühren und Kühlen mit einer Eis/Kochsalz-Mischung 15 ml einer 30proz. Lösung von Fluorwasserstoff in Äther. Dabei entstand nach 5 Min. eine hellrote Lösung. Nach insgesamt 15 Min. wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mehrmals mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man an 9 g Aluminiumoxid (Akt. II), worauf die mit Toluol/Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten kristallinen Fraktionen aus Methylchlorid/Äther/Petroläther-Gemisch umgelöst wurden. Die erhaltenen 215 mg Kristalle wurden präparativ an 2 Platten Kieselgel (PF 254; 1,5 mm) à 1 m im System Toluol/Aceton-(19:1) aufgetrennt. Nach 4 Läufen wurde die obere und die untere Zone mit Toluol/Essigester-(4:1)-Gemisch eluiert. Aus der oberen Zone erhielt man nach Kristallisation aus Methylchlorid/Äther 87 mg *21-Äthoxy-3 $\beta$ -hydroxy-pregna-5,16-dien-20-on (6a)* vom Smp. 160–163°. – UV.: 242 nm ( $\epsilon = 8500$ ). – IR.: 3620, 1680, 1665 (Inflexion), 1590  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 0,93 (s;  $\text{H}_3\text{C}(18)$ );

<sup>5)</sup> Die Ausführung dieser Bestimmungen verdanke ich Herrn H. Müller.

1,03 (s;  $H_3C(19)$ ); 1,23 (t/J = 7;  $H_3C(OCH_2CH_3)$ ); 3,53 (q/J = 7;  $H_2C(OCH_2CH_3)$  und m; HC(3)); 4,30 (s;  $H_2C(21)$ ); 5,33 (m; HC(6)); 6,74 (m; HC(16)).

$C_{23}H_{34}O_3$  (358,50) Ber. C 77,05 H 9,56%; Gef. C 76,93 H 9,78%

Aus der unteren Zone wurden durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther 60 mg des *Fluormethylketons* **5b** erhalten, das nach erneutem Umlösen bei 199–205° schmolz. – UV.: 242 nm ( $\epsilon = 9400$ ). – IR.: 3620, 1690, 1665, 1590  $cm^{-1}$ . – NMR.: 0,94 (s;  $H_3C(18)$ ); 1,03 (s;  $H_3C(19)$ ); 3,50 (br. m; HC(3)); 5,04 (d/J = 48;  $H_2C(21)$ ); 5,32 (m; HC(6)); 6,76 (m; HC(16)).

$C_{21}H_{29}FO_2$  (332,46) Ber. C 75,87 H 8,79%; Gef. C 75,59 H 9,04%

b) *Durch Umsetzung von 3 mit HF in Methylenchlorid/Isopropyläther*: Eine Lösung von 13,69 g des Diazomethylketons **3** in 450 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren und Kühlung mittels einer Eis/Kochsalz-Mischung mit 86 g Fluorwasserstoff in 325 ml Isopropyläther<sup>6)</sup> versetzt. Dabei trat heftiges Schäumen auf. 4 Min. später goss man die rote Reaktionslösung unter Rühren in eine Lösung von 900 g Natriumacetat in 3 l Wasser. Nach Zugabe von 1,5 l 2N-Sodalösung wurde mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man an 360 g Aluminiumoxid (Akt. II). Die mit Toluol/Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten kristallinen Fraktionen wurden aus Methylenchlorid/Äther/Petroläther unkristallisiert. Dabei erhielt man 7,62 g des *Fluormethylketons* **5b** vom Smp. 199–203,5°.

Die Mutterlauge, deren Gewicht 610 mg betrug, wurde wie oben beschrieben an 4 Platten Kieselgel präparativ aufgetrennt. Aus der oberen Zone wurden dabei 95 mg eines Kristallisates erhalten, das nach NMR.-Spektrum den *Isopropyläther 6b* und das *Fluormethylketon 5b* im ungefähren Verhältnis von 1:1 enthält. NMR.: u. a. 4,34 (s;  $H_2C(21)$  von **6b**).

Aus der unmittelbar daran anschliessenden Zone konnten noch 135 mg *reines 5b* erhalten werden.

*21-Fluor-pregna-4,16-dien-3,20-dion (7)*. Eine Lösung von 900 mg **5b** und 1 g Aluminiumisopropylat in 30 ml Toluol und 7,4 ml Cyclohexanon liess man während 2 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss kochen. Nach Abkühlen wurde auf gesättigte *Seignette*-Salzlösung geleert, mit Toluol extrahiert, mit *Seignette*-Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zunächst bei 80° im Hochvakuum von hochsiedenden Anteilen befreit und dann an 45 g Florisil chromatographiert. Aus den mit Toluol/Essigester-(9:1)-Gemisch eluierten Fraktionen erhielt man durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Petroläther 512 mg **7**, das nach erneutem zweimaligem Umlösen bei 163,5–165° schmolz. – UV.: 242 nm ( $\epsilon = 26400$ ). – IR.: 1690, 1670, 1620, 1590  $cm^{-1}$ . – NMR.: 0,96 (s;  $H_3C(18)$ ); 1,20 (s;  $H_3C(19)$ ); 5,03 (d/J = 47;  $H_2C(21)$ ); 5,70 (s; HC(4)); 6,75 (m; HC(16)).

$C_{21}H_{27}FO_2$  (330,44) Ber. C 76,33 H 8,24%; Gef. C 76,27 H 8,27%

*21-Fluor-16 $\alpha$ ,17-dihydroxy-pregna-4-en-3,20-dion (8)*. Zu einer Lösung von 42,59 g **7** in 610 ml Benzol und 61 ml Pyridin gab man unter Rühren und Eiskühlung 35,4 g Osmiumtetroxid. 14 Std. später leerte man unter Rühren auf eine Lösung von 545 g Natriumsulfit und 545 g Kaliumhydrogencarbonat in 5,32 l Wasser und 3,5 l Methanol unter Nachwaschen mit 610 ml Benzol. Nach 5stdg. Rühren wurde mit 22,75 l Chloroform versetzt und 30 Min. rühren gelassen. Darauf wurde abgetrennt, mit 16proz. Kochsalzlösung gewaschen, mit Chloroform nachextrahiert, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den kristallinen Rückstand filtrierte man in Toluol/Essigester-(4:1)-Lösung durch 430 g Florisil. Nach Umlösen des Rückstandes des im Vakuum eingedampften Filtrates aus Methylenchlorid/Äther wurden 33,7 g eines Kristallisates erhalten, das erneut an 430 g Florisil gereinigt wurde. Dabei erhielt man 29,64 g reines Diol **8** vom Smp. 223–226,5°. – UV.: 242 nm ( $\epsilon = 17100$ ). – IR.: 3610, 3500, 1735, 1670, 1620  $cm^{-1}$ . – NMR.: 0,74 (s;  $H_3C(18)$ ); 1,17 (s;  $H_3C(19)$ ); 4,96 und 5,44 (2 q/J = 17 und 36; ( $H_aC(21)$  und  $H_bC(21)$ , darunter bei ca. 5,0 HC(16)); 5,71 (s; HC(4)).

$C_{21}H_{29}FO_4$  (364,46) Ber. C 69,21 H 8,02%; Gef. C 69,01 H 8,09%

Die ölige braune Mutterlauge der oben erhaltenen 33,7 g wurde in 152 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 18 g Natriumhydrogensulfit in 300 ml Wasser und 200 ml Pyridin versetzt.

<sup>6)</sup> Das Einleiten von HF in Isopropyläther muss unter guter Kühlung erfolgen, da sonst Verfärbung eintritt.

Nach 2 $\frac{1}{2}$ stdg. Rühren wurde auf Wasser geleert, dreimal mit Chloroform extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand filtrierte man in Toluol/Essigester-(4:1)-Lösung durch 150 g Florisil. Aus dem Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrates konnten durch Kristallisation aus Methanol/Methylenchlorid/Äther weitere 4,24 g des Diols **8** vom Smp. 218,5–222° erhalten werden.

*21-Fluor-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-pregn-4-en-3,20-dion (9b)*. 102,5 g des Diols **8** wurden nach [8] während 2 Std. mit 1,025 l einer Mischung von 1,1 l Aceton und 5,5 ml 70proz. Perchlorsäure verrührt. Darauf wurde die dickflüssige Reaktionslösung mit 1 l 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und anschliessend mit weiteren 3 l Wasser verdünnt. Nach Abnutschen, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxid wurden 107,84 g des Acetonids **9b** vom Smp. 257–258,5° erhalten. Ein aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiertes Präparat schmolz bei 262–263°. – UV.: 240 nm ( $\epsilon = 16950$ ). – IR.: 1735, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 0,69 (s; H<sub>3</sub>C(18)); 1,19 (s; H<sub>3</sub>C(19)); 1,22 und 1,47 (s; H<sub>3</sub>C (Acetonid)); 4,90 und 5,36 (2 q/J = 17 und 42; (H<sub>a</sub>C(21) und H<sub>b</sub>C(21), darunter bei ca. 5,05 HC(16)); 5,74 (s; HC(4)).

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FO}_4$  (404,52) Ber. C 71,26 H 8,22% Gef. C 71,30 H 8,22%

*16 $\alpha$ ,17-Isopropylidendioxy-21-mesyloxy-pregn-4-en-3,20-dion (10b)*. Zu 40 ml Pyridin gaben wir unter Kühlung mit einer Eis/Kochsalz-Mischung und unter Rühren 3 ml Methansulfonylchlorid. Darauf wurden 3,04 g **10a** zugegeben unter Nachspülen mit 5 ml Pyridin. Nach einstündigem Rühren bei 0° leerte man auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Eis. 30 Min. später wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Den Nutschenrückstand löste man in Methylenchlorid, worauf mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft wurde. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther erhielt man 3,29 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches **10b** [Smp. 203,5–205°; IR.: 1730, 1665, 1620, 1355, 1180  $\text{cm}^{-1}$ ], das direkt weiterverarbeitet wurde.

*21-Brom-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-pregn-4-en-3,20-dion (10c)*. Eine Lösung von 1 g **10b** und 1 g Lithiumbromid in 10 ml Aceton liess man 8 Std. im Stickstoffstrom unter Rückfluss kochen. Nach Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, im Vakuum eingengt und auf Zugabe von mehr Wasser abgenutscht. Den Nutschenrückstand löste man in Methylenchlorid, worauf getrocknet und im Vakuum eingedampft wurde. Darauf wurde präparativ an 6 Platten Kieselgel (PF 254, 1,5 mm) im System Toluol/Aceton-(9:1) aufgetrennt. Nach 4 Läufen wurde die Hauptzone mit Essigester eluiert und der Rückstand aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Dabei erhielt man 450 mg reines 21-Bromid **10c** vom Smp. 257–257,5° (Zers.). – IR.: 1730, 1665, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 0,67 (s; H<sub>3</sub>C(18)); 1,19 (s; H<sub>3</sub>C(19) und H<sub>3</sub>C<sub>a</sub>(Acetonid)); 1,49 (s; H<sub>3</sub>C<sub>b</sub>(Acetonid)); 4,08 und 4,41 (2 d/J = 15; H<sub>a</sub>C(21) und H<sub>b</sub>C(21)); 5,06 (d/J = 4; HC(16)); 5,75 (s; HC(4)).

*Umsetzung von 10c mit Kaliumfluorid*. Eine Mischung von 440 mg des 21-Bromids **10c**, 1,24 g trockenem Kaliumfluorid und 4 ml Tetramethylensulfon wurde im verschlossenen Kolben unter Rühren 14 Std. auf 110°, 9 Std. auf 140° und 12 Std. auf 110° erwärmt. Dann wurde auf Wasser gegossen, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. Den Rückstand trennte man präparativ an 4 Platten Kieselgel (PF 254, 1,5 mm) à 1 m im System Toluol/Aceton-(9:1) auf. Nach 5 Läufen waren die beiden Hauptzonen voneinander getrennt. Aus der oberen erhielt man nach Eluieren mit Essigester und Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 83 mg der 21-Fluorverbindung **9b**. Ihr IR.-Spektrum zeigte bei 1705  $\text{cm}^{-1}$  eine schwache Bande, die auf eine Verunreinigung mit dem *Methylketon 9a* zurückzuführen ist. Aus der unmittelbar darauf folgenden Zone konnten durch Eluieren und Umlösen aus Methylenchlorid/Äther 138 mg der Ausgangsverbindung **10c** zurückerhalten werden.

*3-Äthylendioxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-21-mesyloxy-pregn-5-en-20-on (11)*. Eine Mischung von 5,64 g Mesylat **10b**, 115 mg *p*-Toluolsulfonsäure, 2,9 ml Äthylenglykol und 600 ml Benzol wurde während 6 Std. unter Rühren und Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von 0,2 ml Pyridin wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther erhielt man 3,5 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches Acetal **11** [IR.: 1730, 1355, 1175, 1095  $\text{cm}^{-1}$ ]. Die Mutterlauge wurde an 90 g Florisil chromatographiert, wobei man, neben 1,323 g Ausgangsmaterial **10b**, weitere 332 mg **11** erhielt, die mit dem obigen Kristallinat direkt weiterverarbeitet wurden.

*3-Äthylendioxy-21-fluor-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-pregn-5-en-20-on (12).* – a) *Durch Acetalisierung von 9b:* 5,04 g des Diketons **9b** wurden wie bei der Herstellung von **11** beschrieben in 3-Stellung acetalisiert. Durch Umkristallisation des Rohproduktes aus Methylenchlorid/Äther/Pentan und aus Methanol erhielt man 2,67 g des Acetals **12** vom Smp. 175–176°. Eine weiter aus Äther umkristallisierte Probe schmolz bei 186–189°. – IR.: 1735, 1095  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 0,67 (s;  $\text{H}_3\text{C}(18)$ ); 1,04 (s;  $\text{H}_3\text{C}(19)$ ); 1,22 und 1,46 (s;  $\text{H}_3\text{C}$  (Acetonid)); 3,95 (s;  $\text{H}_2\text{C}$  (3-Acetal)); 4,94 und 5,42 (2  $q/J = 17$  und 42;  $\text{H}_a\text{C}(21)$  und  $\text{H}_b\text{C}(21)$ , darunter bei ca. 5,06 und 5,35  $\text{HC}(16)$  bzw.  $\text{HC}(6)$ ).

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{FO}_5$  (448,58) Ber. C 69,62 H 8,31% Gef. C 69,17 H 8,66%

Die bei Zimmertemperatur getrocknete Substanz enthielt nach NMR. noch Äther.

Der Mutterlaugenrückstand wurde an 70 g Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Neben 525 mg Ausgangsmaterial **9b** erhielt man dabei noch 1,47 g Acetal **12**.

b) *Aus 11 durch Reduktion und anschliessende Behandlung mit  $\text{FCIO}_3$ :* Zu einer Lösung von 1,2 g Biphenyl in 40 ml abs. Tetrahydrofuran gab man unter Rühren im Stickstoffstrom 60 mg Lithium. Nach 2 Std. wurde die blaugrüne Lösung auf  $-70^\circ$  abgekühlt und mit einer Lösung von 500 mg des Acetals **11** in 14 ml Tetrahydrofuran versetzt unter Nachspülen mit 6 ml Tetrahydrofuran. Dabei stieg die Temperatur auf  $-45^\circ$ . 10 Min. später wurde der Stickstoff durch Perchlorylfluorid ersetzt, worauf man die Apparatur verschlossen unter einem schwachen Überdruck des Perchlorylfluorids bei einer Innentemperatur von  $-30$  bis  $-35^\circ$  belies. Nach 45 Min. wurde die Kühlung entfernt, worauf man weitere 45 Min. bei Zimmertemp. rühren liess. Dann wurde das Perchlorylfluorid durch Stickstoff ersetzt und die Lösung bei  $-10^\circ$  mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach mehrmaligem Extrahieren mit Toluol wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Darauf filtrierte man den Rückstand, gelöst in 50 ml Petroläther, durch 15 g Aluminiumoxid (Akt. II) unter Nachwaschen mit 200 ml Petroläther. Anschliessend wurde das Fluormethylketon **12** mit 1 l Toluol abgelöst. Man erhielt 378 mg dünn-schichtchromatographisch reines **12** in Form farbloser Kristalle. Nach Umlösen aus Methylenchlorid/Äther/Pentan verblieben 103 mg vom Smp. 186–190°, die mit dem unter a erhaltenen Präparat keine Erniedrigung des Smp. gaben. Auch die IR.-Spektren waren identisch.

Der Mutterlaugenrückstand wurde mit 5 ml 90proz. Essigsäure während einer Stunde auf  $60^\circ$  erwärmt. Nach Eindampfen im Vakuum, Lösen des Rückstandes in Toluol und erneutem Eindampfen im Vakuum wurde aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Dabei erhielt man 117 mg des *Fluormethylketons 9b*, das nach IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm mit dem aus dem Diol **8** erhaltenen **9b** identisch war.

Für die Ausführung der Mikroanalysen danke ich Dr. *W. Padowetz*, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren *Dres. J. Bersier, H. Fuhrer, H. Hürzeler, J. Liehr* und *G. Rist*.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Biollaz, J. Schmidlin & J. Kalvoda*, *Helv.* **58**, 1433 (1975).
- [2] *H. M. Kissman, A. M. Small & M. J. Weiss*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 2312 (1960).
- [3] *M. Regitz*, *Angew. Chem.* **79**, 786 (1967).
- [4] *M. Heller, S. M. Stolar & S. Bernstein*, *J. org. Chemistry* **26**, 5036 (1961).
- [5] *H. Koop & R. Schmutzler*, *J. Fluor Chemistry* **1**, 252 (1971).
- [6] BRD. Offenlegeschrift 2225324.
- [7] *M. Schlosser & G. Heinz*, *Chem. Ber.* **102**, 1944 (1969).
- [8] *J. Fried, E. F. Sabo, P. Grabowich, L. J. Lerner, W. B. Kessler, D. M. Brennan & A. Borman*, *Chemistry & Ind.* **1961**, 465.