

## 263. Reaktionen von Steroiden mit Dialkylaminoschwefeltrifluoriden<sup>1)</sup>. I. 11 $\beta$ -Hydroxysteroide.

Über Steroide, 233. Mitteilung<sup>2)</sup>

von Michel Biollaz und Jaroslav Kalvoda

Department Forschung, Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Basel

(5.X.77)

### Reactions of Steroids with Dialkylaminosulfur Trifluorides. I. 11 $\beta$ -Hydroxysteroids.

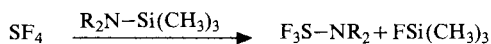
#### Summary

Reactions of three types of 11 $\beta$ -hydroxy steroids with dialkylaminosulfur trifluorides (DAST) have been studied. 9 $\alpha$ -unsubstituted 11-alcohols are dehydrated with DAST to  $\Delta^9(11)$ -unsaturated compounds under very mild conditions. 9 $\alpha$ -Chloro-11 $\beta$ -hydroxy steroids are quantitatively fluorinated in position 11 yielding the known 9 $\alpha$ -chloro-11 $\beta$ -fluoro derivatives. Finally, 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -fluorohydrins at 0-25° are selectively transformed with DAST into  $\Delta^{11}$ -9 $\alpha$ -fluorides. When the latter reaction is run at lower temperature, the corresponding 11-piperidinesulfonates, products of partial hydrolysis of the alkoxy-dialkylaminosulfur difluoride intermediates postulated by *Middleton*, can be isolated in high yields. A rational explanation of the results is presented.

Die unerwartet hohe biologische Aktivität vieler fluorierter Steroide<sup>3)</sup> stimulierte in den vergangenen zwei Jahrzehnten nicht nur die Synthese neuer halogener Verbindungen, sondern auch die Suche nach neuen, noch besseren Fluorierungsverfahren. Im Rahmen der Artikel dieser Reihe werden wir uns mit der Verwendung einer der jüngsten Klassen von Fluorierungsreagentien - der Dialkylaminoschwefeltrifluoride (= DAST) - zur Herstellung neuartiger, im Bereiche der Stellungen 3,9/11, 17 und 18 fluorierter Steroide beschäftigen.

Die von *Glemser & Halasz* [5] aus Schwefeltetrafluorid unter der Einwirkung von Trimethylsilylaminen gemäss *Schema 1* hergestellten DAST-Verbindungen wurden

Schema 1



<sup>1)</sup> In Kurzfassung vorgetragen an der Tagung der Fachgruppe «Medizinische Chemie» der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Münster/Westf. (17. September 1976); vgl. auch *Ciba-Geigy AG*, Belgisches Patent 844378 v. 24.1.1977 (Priorität: 23.7.1975).

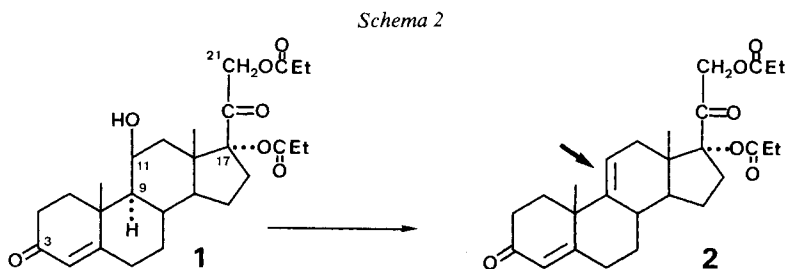
<sup>2)</sup> 232. Mitt. vgl. [1].

<sup>3)</sup> Bez. Struktur-Wirkungs-Beziehungen vgl. die Übersichtsartikel [2-4].

von der Gruppe von *Markovskij & Pashininik* [6] als Fluorierungsmittel in die organische Chemie eingeführt, wobei in Analogie zu  $SF_4$  die Umwandlung von Carbonyl- in  $CF_2$ -Gruppen im Vordergrund stand. Wie neuerdings *Middleton* [7] zeigte, reagieren DAST-Verbindungen bereits unter milden Bedingungen auch mit Alkoholen<sup>4)</sup>. In apolaren Lösungsmitteln werden dabei die entsprechenden Fluoride gebildet.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Einwirkung von DAST (Diäthylamino- und Piperidinoschwefeltrifluorid<sup>5)</sup>) auf in Stellung 9a verschiedenartig substituierte 11 $\beta$ -Hydroxy-steroide und stellen einige mechanistische und stereochemische Aspekte dieser Reaktionen zur Diskussion.

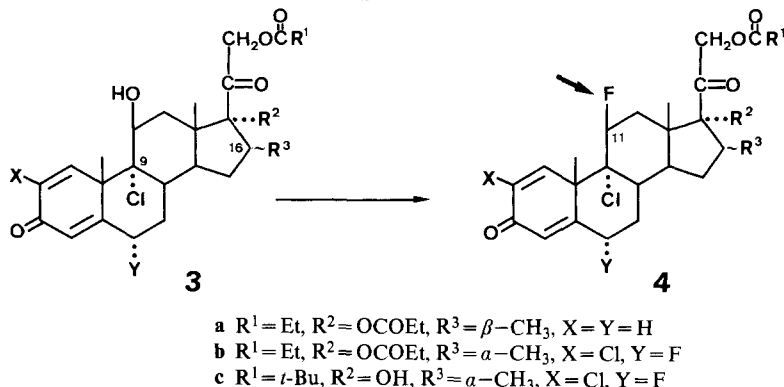
Als erstes Substrat für unsere Untersuchungen wählten wir den in Stellung 9 unsubstituierten Alkohol **1**. Unter dem Einfluss von Diäthylamino- oder Piperidinoschwefeltrifluorid in Dioxan oder Methylenchlorid als Lösungsmittel wurde bereits bei Temperaturen unter  $-60^\circ$  unter *trans*-Eliminierung von Wasser die ungesättigte Verbindung **2** gebildet (*Schema 2*). Die Reaktion verlief praktisch quantitativ und ist den bekannten Dehydratisierungsverfahren [8] mindestens ebenbürtig.



In den Chlorhydrinen vom Typus **3** ist im Gegensatz zu **1** die 9-Stellung durch ein Chloratom blockiert, so dass eine Eliminierung nur in Richtung C(12) möglich ist<sup>6)</sup>. Wie in den von *Middleton* [7] beschriebenen Fällen wurde bei der Umsetzung von **3 a-c** mit Piperidinoschwefeltrifluorid in Dioxan/Methylenchlorid ( $-40^\circ/2,5$  Std.) die 11 $\beta$ -Hydroxygruppe unter Ausbildung von **4 a-c** durch ein Fluoratom ersetzt (*Schema 3*)<sup>7)</sup>. Die Substitution verlief mit *ca.* 80% Ausbeute unter Retention der Konfiguration am C(11)<sup>8)</sup>. 9 $\alpha$ -Chlor-11 $\beta$ -fluor-Verbindungen wurden bereits früher aus den entsprechenden  $\Delta^9(11)$ -Steroiden z.B. durch Einwirkung von

- 4) Das O-Atom von Carbonylgruppen wird normalerweise erst bei Temperaturen oberhalb  $25^\circ$  substituiert.
- 5) In den meisten im exper. Teil beschriebenen Beispielen wurde das im Vergleich zu Diäthylamino-schwefeltrifluorid stabilere Piperidino-Derivat als Reagens verwendet.
- 6) Die Einführung einer  $\Delta^{11}$ -Doppelbindung wäre allerdings mit einer «Öffnung» des C(17)–C(13)–C(14)–C(15)-Diederwinkels verbunden [9] und stellt deshalb einen relativ ungünstigen Vorgang dar.
- 7) Unter diesen milden Bedingungen können auch 21-Acyloxy-16-methyl-Verbindungen, die eine freie 17-Hydroxygruppe enthalten, ohne Gefahr einer unerwünschten Umwandlung in der Seitenkette als Substrate verwendet werden.
- 8) Es wurden weder die Bildung von 11-epimeren Verbindungen noch von Dehydratisierungsprodukten nachgewiesen.

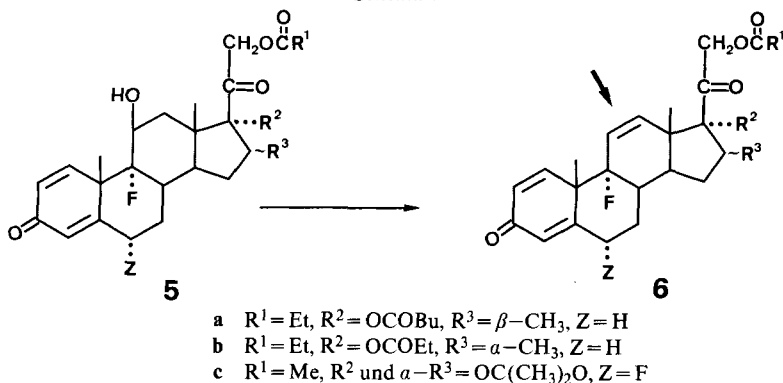
Schema 3



*N*-Chlorsuccinimid/HF bereitet [10]<sup>9)</sup>. Die neue Methode stellt wegen des einheitlichen Reaktionsablaufs und der guten Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe **3** eine attraktive Alternative zu den bekannten Verfahren dar.

Grundsätzlich anders als die eben besprochenen  $9\alpha$ -Chlor- $11\beta$ -hydroxy-steroiden verhielten sich indessen die  $9\alpha$ ,  $11\beta$ -Fluorhydrine vom Typ **5**. Unter der Einwirkung von Piperidinoschwefeltrifluorid (Dioxan/0-25°) wurden **5 a-c** in hoher Ausbeute in die neuen<sup>10)</sup>  $9\alpha$ -Fluor- $\Delta^{11}$ -Derivate **6** übergeführt (Schema 4)<sup>11)</sup>. Die Allylfluorid-Partialstruktur dieser Verbindungen ergibt sich eindeutig aus deren <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren (vgl. exper. Teil).

Schema 4

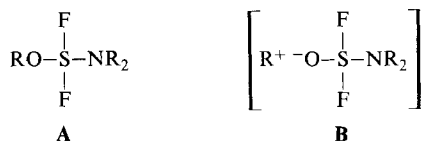


<sup>9)</sup> Vertreter der Corticosteroid-Reihe stellen hochwirksame Antiinflammatorika dar.

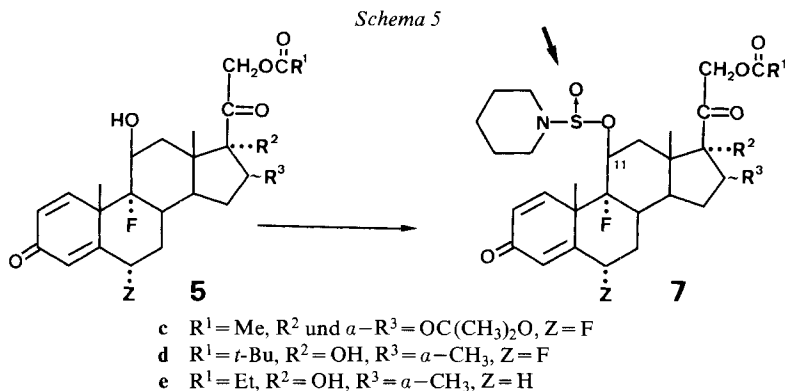
<sup>10)</sup> Kurz vor der Fertigstellung des vorliegenden Manuskriptes haben *Tanabe, Green, McPhail et al.* [11] ebenfalls über die Dehydratisierung von  $9\alpha$ ,  $11\beta$ -Fluorhydrinen mittels DAST-Verbindungen und die Röntgenstrukturanalyse eines Vertreters der  $9\alpha$ -Fluor- $\Delta^{11}$ -steroiden berichtet.

<sup>11)</sup> Biologische Untersuchungen (die wir den Herren Drs. *P. Bischof, Ch. Krähenbühl* und *R. Maier* verdanken) zeigten, dass in der Reihe der  $9\alpha$ -Fluor- $\Delta^{11}$ -steroiden komplexe Struktur-Wirkungs-Beziehungen bestehen, auf die an einer anderen Stelle eingegangen wird. Es sei nur erwähnt, dass Analoga von Flumethason- $17,21$ -diestern (vom Typ **6b** mit  $Z = \text{F}$ ) und Fluciclonol-acetonid (vom Typ **6c**) bei niedriger systemischer Wirkung trotz fehlender  $11$ -Sauerstofffunktion eine beträchtliche antiproliferative Aktivität im lokalen Granulomtest aufweisen.

Als erster Schritt in der Reaktion von DAST mit Alkoholen wurde von *Middleton* [7] die Bildung eines (nicht isolierten) Zwischenproduktes **A**, in dem ein Fluoratom des Reagens durch eine Alkoxygruppe ersetzt wird, postuliert. Dieses Zwischenprodukt soll anschliessend über das Ionenpaar **B** die Endprodukte liefern.



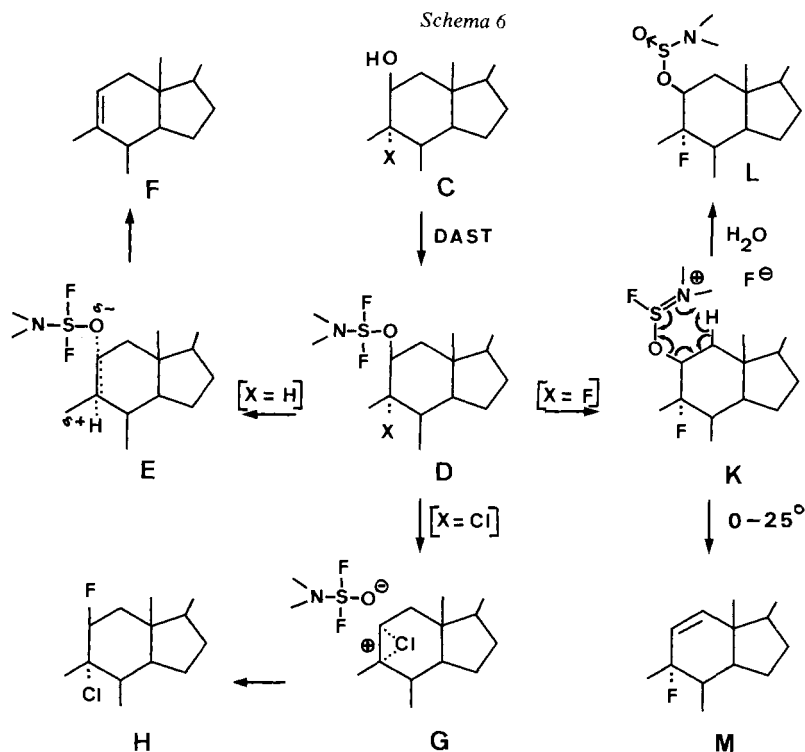
Auf der Suche nach einer plausiblen Deutung unserer Resultate versuchten wir, einen konkreten Hinweis für die Existenz des Zwischenproduktes **A**, zumindest im Falle der etwas träger reagierenden Fluorhydrine, zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde die Umsetzung von **5 c-e** mit Piperidinoschwefeltrifluorid in Dioxan/Methylenchlorid bei  $-40^\circ$  bis  $-10^\circ$  durchgeführt<sup>7)</sup> und nach 3-5 Stunden durch Zutropfen von Wasser abgestoppt. Die übliche Aufarbeitung lieferte, ebenfalls in hoher Ausbeute (80%), je ein Paar am S-Atom isomerer 11-Piperidinsulfinate **7 c-e**. Im Falle von **7d** und **7e** wurden durch Chromatographie und anschliessende Kristallisation beide Isomeren in reiner Form gewonnen und anhand von analytischen und spektroskopischen Daten charakterisiert. Ihre Bildung dürfte auf die Partialhydrolyse des postulierten Zwischenproduktes **A** zurückzuführen sein. Wurde jedoch das obige Reaktionsgemisch aus **5c** vor der Zugabe von Wasser auf Raumtemperatur erwärmt, so lieferte die Aufarbeitung erneut das entsprechende 11-ungesättigte Steroid **6c**.



Unter der Annahme, dass der beim Übergang **5**→**6** beobachtete Primärschritt auch für die Reaktionen **1**→**2** und **3**→**4** postuliert werden kann<sup>12)</sup>, dürfte der Unterschied im Verhalten der drei Typen von 11 $\beta$ -Hydroxy-Verbindungen gegenüber DAST im allgemeinen, und gegenüber Piperidinoschwefeltrifluorid im besonderen, wie folgt gedeutet werden (*Schema 6*):

<sup>12)</sup> Die auch bei tiefen Temperaturen sehr grossen Reaktionsgeschwindigkeiten verhinderten bis jetzt die Isolierung von Piperidinsulfonaten von **1** und **3**.

1. [X=H]: Das primäre Zwischenprodukt **D** zerfällt entsprechend der Annahme von *Middleton* (s. oben) unter Abspaltung der Abgangsgruppe  $R_2NSF_2O^-$ . Gleichzeitig wird das antiperiplanar angeordnete axiale  $9\alpha-H$  als Proton eliminiert und die stabile  $\Delta^9(11)$ -Verbindung **F** gebildet.



2. [X=Cl]: Im Falle der  $9\alpha$ -Chlor-Verbindung entsteht durch Spaltung der (C(11)-O)-Bindung, evtl. unter anchimerer Beteiligung des Chloratoms, ein relativ stabiles Ionenpaar **G**. Das Carbeniumion kann anschliessend durch ein aus dem Anion freigesetztes Fluorid-Ion abgefangen werden ( $\rightarrow$  **H**)<sup>13</sup>.

3. [X=F]: In Gegenwart eines  $9\alpha$ -Fluoratoms ist die Ausbildung einer positiven Ladung in 11-Stellung sicher ein ungünstiger Vorgang, und ein evtl. entstandenes Carbeniumion dürfte sehr rasch in 12-Stellung deprotoniert werden. Andererseits kann in diesem Falle das bereits bei  $-40^\circ$  gebildete primäre Zwischenprodukt **D**, z.B. in der Iminium-Form **K**, bei erhöhter Temperatur ( $>0^\circ$ ) (synchron?) unter Abspaltung des Hydrofluorids von Piperidinosulfinylfluorid in **M** übergehen. Die Hydrolyse von **K** liefert hingegen direkt das Sulfinat **L**.

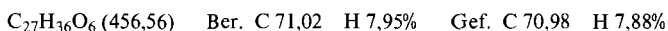
Für die Ausführung der Analysen danken wir Herrn Dr. *W. Padowetz*, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Drs. *H. Fuhrer*, *H. Hürzeler* und *G. Rist*.

<sup>13</sup>) Ein ähnliches Verhalten wurde auch bei  $5\alpha$ -Chlor- $6\beta$ -hydroxysteroiden beobachtet (unveröffentlichte Versuche).

## Experimenteller Teil

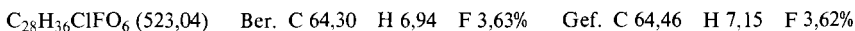
*Allgemeines.* Siehe [1]. Abweichend davon wurden die UV.-Spektren in Dioxan und die NMR.-Spektren mit *Varian* Mod. XL-100 oder HA-100-D aufgenommen.

(17,21-Dihydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion)-dipropionat (**2**). Eine auf  $-60^\circ$  abgekühlte Lösung von 915 mg **1** in 10 ml Methylenchlorid wurde mit 0,5 ml Piperidinoschwefeltrifluorid versetzt und 1,5 Std. unter Stickstoff bei  $-60^\circ$  gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 1,5 ml Wasser wurde das Gemisch auf  $5^\circ$  erwärmt, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde an 30 g Kieselgel chromatographiert. Die mit Methylenchlorid/Hexan/Essigester 2:3:1 eluierten Fraktionen (810 mg) ergaben nach 1mal Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan 660 mg reines **2**, Smp.  $196-198^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$  ( $c=0,503$ ). - IR.: u.a. bei 1735, 1670, 1625, 1190. - NMR.: u.a. bei 0,72 (s,  $H_3C(18)$ ); 1,33 (s,  $H_3C(19)$ ); 4,54, 4,70, 4,85, 5,01 ( $d \times d$ ,  $H_2C(21)$ ); 5,54, 5,60 (br. d, H-C(11)); 5,75 (br. s, H-C(4)).

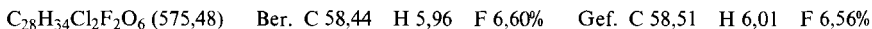


Analoge Behandlung von 60 mg **1** in 2 ml Methylenchlorid mit 0,05 ml Diäthylaminoschwefeltrifluorid lieferte nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan 45 mg reines **2** von Smp.  $196-198^\circ$ , identisch mit dem oben hergestellten Präparat.

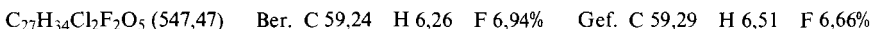
**Reaktionen von Chlorhydrinen vom Typus 3.** - (9a-Chlor-11 $\beta$ -fluor-17,21-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)-dipropionat (**4a**). Zu einer Lösung von 530 mg **3a** in 25 ml frisch über basischem Aluminiumoxid filtriertem Methylenchlorid wurden bei  $-40^\circ$  0,3 ml Piperidinoschwefeltrifluorid getropft. Nach 2,5 Std. bei  $-40^\circ$  wurden 1,2 ml Wasser zugegeben, auf RT. aufgewärmt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Dann wurde mit Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 15 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 3:1 ergab 470 mg **4a**, Smp.  $160-162^\circ$  (Diäthyläther/Diisopropyläther),  $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$  ( $c=0,474$ ). - UV.: 230 (14600). - IR.: u.a. bei 1735, 1670, 1635, 1180. - NMR.: u.a. bei 0,92, 0,95 (d,  $H_3C(18)$ ); 1,10, 1,18, 1,26 (t,  $CH_3CH_2CO$ ); 1,32, 1,41 (d,  $H_3C-C(16)$ ); 1,55, 1,61 (d,  $H_3C(19)$ ); 4,35, 4,81 (AB,  $J_{AB} = 16$  Hz,  $H_2C(21)$ ); 4,98, 5,46 (2 t, H-C(11)); 6,15 (br. s, H-C(4)); 6,30, 6,32, 6,40, 6,42 ( $d \times d$ , H-C(2)); 7,01, 7,11 (d, H-C(1)). - MS.: 523 ( $M^+ + H$ ), 503, ( $M^+ - F$ ), 487 ( $M^+ - Cl$ ), 486 ( $M^+ - HCl$ ).



(2,9-Dichlor-6a,11 $\beta$ -difluor-17,21-dihydroxy-16a-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)-dipropionat (**4b**). Behandlung von 114 mg **3b** in 4 ml Methylenchlorid mit 0,1 ml Piperidinoschwefeltrifluorid unter den oben angegebenen Bedingungen lieferte nach Chromatographie an 5 g Kieselgel (Toluol/Essigester 95:5) 109 mg **4b**, Smp.  $164-165^\circ$  (Methylenchlorid/Diäthyläther),  $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$  ( $c=0,409$ ). - UV.: 241 (15800). - IR. (Nujol): u.a. bei 1745, 1730, 1675, 1615, 1180. - NMR.: u.a. bei 0,98, 1,01, 1,04 ( $H_3C-C(16)$ ,  $H_3C(18)$ ); 1,55, 1,61 (d,  $H_3C(19)$ ); 3,2 (m, H-C(16)); 4,82, 4,84 ( $H_2C(21)$ ); 4,95, 5,22 (2 t, H-C(11)); 5,1, 5,6 (2 m, H-C(6)); 7,56 (br. s, H-C(4)); 7,16 (br. s, H-C(1)). - MS.: 574 ( $M^+$ ), 539 ( $M^+ - Cl$ ), 487 ( $M^+ - CH_2OCOC_2H_5$ ).



(2,9a-Dichlor-6a,11 $\beta$ -difluor-17,21-dihydroxy-16a-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)-21-trimethylacetat (**4c**). Analoge Behandlung von 470 mg **3c** in 20 ml Methylenchlorid mit 0,25 ml Piperidinoschwefeltrifluorid lieferte 435 mg **4c**, Smp.  $226-228^\circ$  (Methylenchlorid/Diisopropyläther),  $[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$  ( $c=0,458$ ). - IR.: u.a. bei 3600, 1735, 1725, 1710, 1670, 1650, 1610, 1150. - NMR.: 0,92, 0,94, 0,96, 0,98 ( $H_3C-C(16)$ ,  $H_3C(18)$ ); 1,25 (s,  $(CH_3)_3COO$ ); 1,55, 1,61 (d,  $H_3C(19)$ ); 4,70, 5,01 (AB,  $J_{AB} = 16$  Hz,  $H_2C(21)$ ); 4,93, 5,40 (2 t, H-C(11)); 5,1, 5,6 (2 m, H-C(6)); 6,55 (br. s, H-C(2)); 7,15 (br. s, H-C(1)). - MS.: 546 ( $M^+$ ), 531 ( $M^+ - CH_3$ ), 526 ( $M^+ - HF$ ).



**Reaktionen von Fluorhydrinen vom Typus 5.** - (9a-Fluor-17,21-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4,11-pregnatrien-3,20-dion)-21-propionat-17-valerat (**6a**). 2,0 g **5a** wurden in 25 ml abs. Dioxan gelöst und bei  $0^\circ$  mit 1,8 ml Piperidinoschwefeltrifluorid versetzt. Nach 2,5 Std. Rühren bei  $25^\circ$  wurde auf  $0^\circ$  abgekühlt, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Schicht

wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, und i.V. eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Hexan/Essigester 3:1 ergab 1,4 g **6a**, Smp. 119-120° (Methanol/Wasser),  $[\alpha]_D^{20} = +57^\circ$  ( $c=0,409$ ). - UV.: 235 (17500). - IR.: u.a. bei 1730, 1665, 1630, 1610, 1175. - NMR.: u.a. bei 0,81 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,25 (s, H<sub>3</sub>C(19)); 1,27, 1,33 (d, H<sub>3</sub>C-C(16)); 4,37, 4,99 (AB,  $J_{AB}=16$  Hz, H<sub>2</sub>C(21)); 5,92, 5,94, 6,02, 6,04 ( $d \times d$ , H-C(12)); 6,22 (br. s, H-C(4)); 6,28, 6,30, 6,39, 6,41 ( $d \times d$ , H-C(2)); 6,56, 6,61, 6,66, 6,71 ( $d \times d$ , H-C(11)); 7,05, 7,17 (d, H-C(1)). - MS.: 514 ( $M^+$ ), 494 ( $M^+ - HF$ ), 4,27 ( $M^+ - CH_2OCOC_2H_5$ ), 412 ( $M^+ - C_4H_9COOH$ ).

$C_{30}H_{39}FO_6$  (514,64) Ber. C 70,02 H 7,64% Gef. C 69,81 H 7,77%

(9 $\alpha$ -Fluor-17,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4,11-pregnatrien-3,20-dion)-dipropionat (**6b**). Analoge Behandlung von 2,0 g **5b** in 30 ml Dioxan mit 1,8 ml Piperidinoschwefeltrifluorid lieferte 1,7 g **6b**, Smp. 166-167° (Methylenchlorid/Diäthyläther/Hexan),  $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$  ( $c=0,420$ ). - UV.: 233 (17250). - IR. (Nujol): u.a. bei 1740, 1725, 1670, 1625, 1610, 1190. - NMR.: u.a. bei 4,72, 4,88, 4,91, 5,07 (AB, H<sub>2</sub>C(21)); 5,84, 5,86, 5,95, 5,97 ( $d \times d$ , H-C(12)); 6,18 (br. s, H-C(4)); 6,25, 6,27, 6,35, 6,37 ( $d \times d$ , H-C(2)); 6,52, 6,57, 6,62, 6,67 ( $d \times d$ , H-C(11)); 7,03, 7,13 (d, H-C(1)). - MS.: 486 ( $M^+$ ).

$C_{28}H_{35}FO_6$  (486,59) Ber. C 69,12 H 7,25% Gef. C 69,15 H 7,47%

(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4,11-pregnatrien-21-yl)-acetat (**6c**). Behandlung von 2,6 g **5c** in 50 ml abs. Dioxan mit 2,0 ml Piperidinoschwefeltrifluorid unter den für **5a** angegebenen Bedingungen lieferte 2,2 g **6c**, Smp. 230° (Zers., Aceton/Hexan),  $[\alpha]_D^{20} = +160^\circ$  ( $c=0,452$ ). - UV.: 233 (17200). - IR.: u.a. bei 1750, 1730, 1670, 1635, 1615, 1375, 1230. - NMR. (Pyridin-d<sub>5</sub>): 0,87 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,22, 1,24 (2 s, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O); 1,45 (s, H<sub>3</sub>C(19)); 2,13 (s, CH<sub>3</sub>COO); 5,17, 5,22 (d, H-C(16)); 5,3, 5,9 (m, H-C(6)); 6,13, 6,15, 6,23, 6,25 ( $d \times d$ , H-C(12)); 6,44, 6,46, 6,55, 6,57 ( $d \times d$ , H-C(2)); 6,74, 6,79, 6,84, 6,89 ( $d \times d$ , H-C(11)); 6,87 (br. s, H-C(4)); 7,20, 7,32 (d, H-C(1)). - MS.: 476 ( $M^+$ ), 461 ( $M^+ - CH_3$ ), 4,18 ( $M^+ - CH_3COCH_3$ ), 375 ( $M^+ - COCH_2OCOC_2H_5$ ).

$C_{26}H_{30}F_2O_6$  (476,52) Ber. C 65,54 H 6,35 F 7,97% Gef. C 65,27 H 6,51 F 7,97%

**Synthese der Sulfinate vom Typus 7.** - (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)-11-(N-piperidinsulfinat)-21-trimethylacetat (**7d**). Eine Lösung von 3,5 g **5d** in 60 ml Methylenchlorid und 40 ml Dioxan wurde bei -30° mit 2,8 ml Piperidinoschwefeltrifluorid unter Stickstoff 3,5 Std. gerührt und dann mit 6 ml Wasser versetzt. Danach wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels i.V. und Filtrieren des Rückstandes über Kieselgel (5 g) mit Toluol/Essigester/Methylenchlorid 75:15:10 ergab 4,1 g der beiden isomeren Sulfinate **7d'** und **7d''**, die aus Methylenchlorid/Essigester kristallisiert wurden, Smp. 233-234° (Zers.). Zur Charakterisierung der beiden Isomeren wurden 3,4 g des kristallinen Gemisches durch Chromatographie (Stufensäule) an 420 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Hexan/Essigester 5:4:1 aufgetrennt. Das weniger polare Produkt **7d'** (15%) schmolz nach Umlösen aus Methylenchlorid/Essigester bei 244-246° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +151^\circ$  ( $c=0,424$ ). - UV.: 233 (15600). - IR.: u.a. bei 3600, 1740, 1725, 1675, 1635, 1615, 1150. - NMR.: 0,91, 0,99 (d, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,97 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,25 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCO); 1,28 (s, H<sub>3</sub>C(19)); 3,2 (m, 2 H<sub>2</sub>C-NSO<sub>2</sub>); 4,60 (m, H-C(11)); 4,77, 4,93 (AB,  $J_{AB}=18$  Hz, H<sub>2</sub>C(21)); 5,03, 5,55 (2 m, H-C(6)); 6,4 (m, H-C(2), H-C(4)); 7,38, 7,48 (d, H-C(1)). - MS.: 625 ( $M^+$ ), 561 ( $M^+ - SO_2$ ), 493 ( $M^+ - C_5H_{10}NSO$ ).

$C_{32}H_{45}F_2NO_7S$  (625,77) Ber. C 61,42 H 7,25 N 2,24% Gef. C 61,47 H 7,27 N 2,42%

Das polare Produkt **7d''** (85%) wurde aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan kristallisiert, Smp. 223-226° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$  ( $c=0,398$ ). - UV. 231 (17800). - IR.: u.a. bei 3600, 1740, 1725, 1675, 1635, 1615, 1150. - NMR.: u.a. bei 0,89, 0,91 (d, H<sub>3</sub>C-C(16)); 0,99 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,25 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCO); 1,22 (s, H<sub>3</sub>C(19)); 3,2 (m, 2 H<sub>2</sub>C-NSO<sub>2</sub>); 4,80, 4,94 (AB,  $J_{AB}=17$  Hz, H<sub>2</sub>C(21)); 4,8 (m, H-C(11)); 5,07, 5,58 (2 m, H-C(6)); 5,35 (m, H-C(2), H-C(4)); 7,26, 7,36 (d, H-C(1)). - MS.: 625 ( $M^+$ ), 561 ( $M^+ - SO_2$ ), 493 ( $M^+ - C_5H_{10}NSO$ ).

$C_{32}H_{45}F_2NO_7S$  Ber. C 61,42 H 7,25 N 2,24% Gef. C 61,41 H 7,31 N 2,27%

(9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion)-11-(N-piperidinsulfinat)-21-propionat (**7e**). Analoge Behandlung von 1,6 g **5e** in 15 ml abs. Dioxan und 25 ml abs. Methylenchlorid mit 1,2 ml Piperidinoschwefeltrifluorid lieferte nach Chromatographie an 20 g Kieselgel mit Hexan/

Essigester/Methylenchlorid 50:25:25 1,6 g der am S-Atom isomeren Sulfinate **7e**, Smp.: 180–184° (Zers., Methylenchlorid/Essigester/Hexan),  $[\alpha]_D^{25} = +146^\circ$  ( $c=0,391$ ). Erneute Chromatographie (Stufensäule) von 1,1 g kristallinem Isomeren-Gemisch an 220 g Kieselgel mit Hexan/Essigester/Methylenchlorid 6:3:1 ergab 130 mg des unpolaren und 780 mg des polaren Isomeren. Unpolares Isomere (**7e'**): Smp. 178–182° (Methylenchlorid/Essigester/Hexan),  $[\alpha]_D^{25} = +80^\circ$  ( $c=0,391$ ). - UV.: 234 (15900). - IR.: u.a. bei 3600, 1745, 1735, 1665, 1630, 1610. - NMR.: u.a. bei 0,87, 0,96 (*d*, H<sub>3</sub>C–C(16)); 0,99 (*s*, H<sub>3</sub>C(18)); 1,07, 1,16, 1,23 (*t*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 1,43 (*s*, H<sub>3</sub>C(19)); 3,2 (*m*, 2 H<sub>2</sub>C–NSO<sub>2</sub>); 4,79, 4,99 (*AB*,  $J_{AB} = 17$  Hz, H–C(21)); 4,75 (*m*, H–C(11)); 6,08 (*br. s.*, H–C(4)); 6,28, 6,30, 6,38, 6,40 (*d* × *d*, H–C(2)); 7,25, 7,35 (*d*, H–C(1)). - MS.: 579 (*M*<sup>+</sup>), 515 (*M*<sup>+</sup>–SO<sub>2</sub>), 505 (*M*<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH), 447 (*M*<sup>+</sup>–C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NSO).

C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>FNO<sub>7</sub>S (579,73) Ber. C 62,16 H 7,30 N 2,42% Gef. C 61,92 H 7,40 N 2,48%

Polares Isomere (**7e''**): Smp. 191–192° (Methylenchlorid/Essigester/Hexan),  $[\alpha]_D^{25} = +169^\circ$  ( $c=0,330$ ). - UV.: 235 (14700). - IR.: u.a. bei 3600, 1745, 1730, 1670, 1630, 1610, 1180. - NMR.: u.a. bei 0,88, 0,97 (*d*, H<sub>3</sub>C–C(16)); 0,97 (*s*, H<sub>3</sub>C(18)); 1,07, 1,16, 1,23 (*t*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 1,49 (*s*, H<sub>3</sub>C(19)); 3,2 (*br. m.*, 2 H<sub>2</sub>C–NSO); 4,61 (*m*, H–C(11)); 4,86, 4,88 (H<sub>2</sub>C(21)); 6,07 (*br. s.*, H–C(4)); 6,28, 6,30, 6,38, 6,40 (*d* × *d*, H–C(2)); 7,42, 7,52 (*d*, H–C(1)). - MS.: 579 (*M*<sup>+</sup>), 515 (*M*<sup>+</sup>–SO<sub>2</sub>), 505 (*M*<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH), 447 (*M*<sup>+</sup>–C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NSO).

C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>FNO<sub>7</sub>S (579,73) Ber. C 62,16 H 7,30 N 2,42% Gef. C 61,89 H 7,35 N 2,29%

(*6a,9a*-Difluor-11β,21-dihydroxy-16a,17-isopropylidendioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion)-21-acetat-11-(*N*-piperidinsulfinat) (**7c**). Unter den bei **5d** → **7d** angegebenen Bedingungen wurden 2,4 g **5c** in 35 ml abs. Dioxan und 20 ml abs. Methylenchlorid bei –10° mit 2,0 ml Piperidinoschwefeltrifluorid umgesetzt. Nach Chromatographie des Rohproduktes über 40 g Kieselgel fielen 2,4 g Isomeren-Gemisch an. Kristallisation aus Aceton/Hexan ergab 1,7 g des reinen Hauptisomeren von **7c**, Smp. 191–194° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25} = +160^\circ$  ( $c=0,452$ ). - UV.: 230 (17000). - IR.: u.a. bei 1750, 1735, 1670, 1635, 1610, 1380, 1240, 1160. - NMR. (Pyridin-*d*<sub>5</sub>): u.a. bei 1,05 (*s*, H<sub>3</sub>C(18)); 1,24, 1,45 (2 *s*, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O); 1,63 (*s*, H<sub>3</sub>C(19)); 2,13 (*s*, CH<sub>3</sub>CO); 3,2 (*br. m.*, 2 H<sub>2</sub>C–NSO<sub>2</sub>); 4,9 (*m*, H–C(11)); 5,17 (*s*, H<sub>2</sub>C(21)); 5,38, 5,84 (2 *m*, H–C(6)); 6,50, 6,52, 6,60, 6,62 (*d* × *d*, H–C(2)); 6,73 (*br. s.*, H–C(4)); 7,65, 7,66, 7,75, 7,76 (*d* × *d*, H–C(1)). - MS.: 625 (*M*<sup>+</sup>), 610 (*M*<sup>+</sup>–CH<sub>3</sub>), 524 (*M*<sup>+</sup>–COCH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>), 493 (*M*<sup>+</sup>–C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NSO), 435 (493–CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>).

C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>8</sub>S Ber. C 59,51 H 6,60 N 2,24 S 5,12%  
(625,73) Gef. „ 59,37 „ 6,77 „ 2,42 „ 5,16%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Kalvoda, J. Grob & G. Anner, *Helv.* 60, 1579 (1977).
- [2] P. S. Chen & P. Borrevang, 'Fluorine Containing Steroids', in *Hdb. exp. Pharmakologie*, Bd. XX/2, Ed. F. A. Smith, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1970, S. 193–252.
- [3] A. Wettstein, 'Chemistry of Fluorosteroids and their Hormonal Properties', in 'Carbon-Fluorine Compounds, Chemistry, Biochemistry & Biological Activities', a Ciba Foundation Symposium (13.–15. Sept. 1971), Elsevier, Excerpta Medica, North Holland-Amsterdam 1972.
- [4] T. L. Popper & A. S. Warnick, 'Antiinflammatory Steroids', in 'Antiinflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology', Bd. I, Ed. R. A. Scherrer & M. W. Whitehouse, Academic Press, N. York 1974, S. 245.
- [5] S. P. von Halasz & O. Glemser, *Chem. Ber.* 103, 594 (1970); *ibidem*, *ibid.* 104, 1247 (1971).
- [6] L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik & A. V. Kirsanov, *Synthesis* 1973, 787; *ibidem*, *ibid.* 1975, 801.
- [7] W. J. Middleton, *J. org. Chemistry* 40, 574 (1975).
- [8] E. M. Chamberlin, E. W. Tristram, T. Uine & J. M. Chernerda, *J. org. Chemistry* 25, 295 (1960); G. G. Hazen & D. W. Rosenburg, *ibid.* 29, 1930 (1964).
- [9] R. Bucourt, *Bull. Soc. Chim. France* 1962, 1983; *ibid.* 1963, 1262; *ibid.* 1964, 2080; *ibid.* 1967, 1000.
- [10] H. Reimann, E. P. Oliveto, R. Neri, M. Eisler & P. Perlman, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 2308 (1960); Schering AG, DOS 2053148. 17.10.70/20.4.72.
- [11] M. J. Green, Ho-Jane Shue, M. Tanabe, D. M. Yasuda, A. T. McPhail & K. D. Onan, *Chem. Commun.* 1977.