

SYNTHESE VON 11 β ,21-DIHYDROXY-6 α ,16 α -DIMETHYL-1,4-PREGNADIEN-3,20-DION UND SEINES 9-FLUOR-DERIVATES

K. KIESLICH, H. WIEGLEPP, K. PETZOLDT und F. HILL

Experimentelle Forschung Pharma, Schering AG, Berlin

(Received in Germany 17 July 1970; Received in the UK for publication 17 August 1970)

Abstract—6 β ,16 α -Dimethyl-5 α -pregnane-3 β ,5,20,21-tetrol (**6a**) prepared from 3 β -hydroxy-21-acetoxy-16 α -methyl-5-pregnene-20-one (**1**) is oxidized microbiologically only to the 3-keto-compound **7**. The desired 21-hydroxy-6 α ,1,16 α -dimethyl-4-pregnene-3,20-dione (**10**) was formed by chemical oxidation and known reactions. It was hydroxylated microbiologically to the corticosterone compound **12a**, which also was obtained by hydroxylation of the corresponding 6 β -methyl structure with subsequent acidic isomerization. The microbiological dehydrogenation yields the 11 β ,21-dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione (**13a**). The analogous 11 α -hydroxy compound **16**, which was transformed to the 9-fluor-11 β ,21-dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione (**22**), was prepared by microbiological 11 α -hydroxylation and 1-dehydrogenation in a kind of mix-fermentation.

16 α METHYL-substituierte 1-Dehydrocorticosterone sind als antiinflammatorisch aktive Verbindungsklasse bekannt.^{1,2} Vertreter mit zusätzlichem 6 α -Substituenten in Form von Fluor,^{3,4} Chlor⁵ oder Hydroxyl⁶ wurden bereits auf unterschiedlichen Wegen dargestellt.

Zur Abrundung soll hier die Synthese des 6 α ,16 α -Dimethyl-1-dehydrocorticosterons beschrieben werden, wobei besonderer Wert auf den Einbau mikrobiologischer Reaktionsschritte gelegt wurde.

Als Ausgangsmaterial diente 3 β -Hydroxy-21-acetoxy-16 α -methyl-5-pregnen (**1**),⁷ das nach alkalischer Verseifung mit Natriumborhydrid zur 20 β -Hydroxyverbindung (**2**) reduziert wurde. Die erhaltene Diolstruktur bildete mit Aceton und katalytischen Mengen Perchlorsäure das als Maskierung des Ketols erwünschte Acetonid (**3**).

Eine Umsetzung mit *m*-Chlorperoxybenzoesäure ergab das 5 α ,6 α -Epoxyd (**4**), wobei einschliesslich dieser Stufe eine Gesamtausbeute von über 80% erreicht wurde.

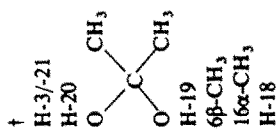
Die Einführung der 6-Methylgruppe durch Öffnung des Epoxyds mit Methylmagnesiumbromid in siedendem Tetrahydrofuran erforderte Reaktionszeiten von 176 Stdn. Das 20 β ,21-Isopropylidendioxy-6 β ,16 α -dimethyl-5 α -pregnan-3 β ,5-diol (**5**) wurde neben 15% unumgesetzten Ausgangsmaterials in 72,5%iger Ausbeute erhalten.

Die Verbindung wurde in Tetrahydrofuran durch fünfstündiges Erhitzen unter Rückfluss mit wässriger Schwefelsäure zu einer Tetrolstruktur (**6**) gespalten (90% d.Th.).

In Anlehnung an das von Graber und Meyers (General Mills)⁸ bei einer analogen 17 α ,20 β -Diol-Struktur beschriebene Verfahren sollte die 20 β -Hydroxygruppe mikrobiologisch zur Ketofunktion rückoxydiert werden. Dabei war gleichzeitig die Oxydation des 3 β -Hydroxyls zu erwarten, so dass unter Aufarbeitung in stark saurem Milieu möglicherweise direkt ein 6 β ,16 α -Dimethyl-desoxycorticosteron (**9**) entstehen konnte.

TABELLE I

Fp ^a	Berechnet		UV ^b	NMR ^c			Zuordnung	cm ⁻¹ Wellenzahl	IR ^b μm Wellenlänge	Zuordnung
	C%	H%		O%	Lage	rel. Int.				
2 219-220°	75.8	10.4	13.8	—	1	sW	1/2 = 3.5 Hz	H-6*	—	
	74.9	10.5	14.3	5.43	4	m		H-3/-20/-21		
				4.22-3.59	3	d	J = 6.5 Hz	16α-CH ₃		
				1.09	3	s		H-19		
				1.07 1.01	3 3	s s		H-18		
3 154-155°	77.3	10.3	12.4	—	1	d	J = 5 Hz	H-6†	—	
	76.7	10.1	13.3	5.36	2	m		H-21		
				4.20-3.80	2	m		H-3/-20		
				3.74-3.36	2	m		O		
				1.35	6	s		CH ₃		
								O		
4 146-148°	74.3	9.9	15.8	—	3	s		H-19	—	
	73.0	10.0	16.5	1.02	3	d	J = 6.5 Hz	16α-CH ₃		
				0.98	3	d		H-18		
				0.81	3	s		H-19		
				4.20-3.75	3	m		H-3†/-21		
				3.73-3.33	1	m		H-20		
			2.90	1	d	J = 3.5 Hz	H-6			
			1.33	6	s		O			
							CH ₃			
							O			
							CH ₃			
				1.06	3	s		H-19		
				0.96	3	d	J = 6.5 Hz	16α-CH ₃		
				0.72	3	s		H-18		



†	H-3/-21							
	H-20							
	O							
	CH ₃							
	O							
	CH ₃							
	H-19							
	6β-CH ₃							
	16α-CH ₃							
	H-18							

†	H-3							
	H-20,-21							
	H-19							
	H-18							

†	H-3/-20/-21							
	AcO							
	6β-CH ₃							
	H-19							
	16α-CH ₃							
	H-18							

6a	197-198°	72.6	10.6	168	--	4.74	1	m	W 1/2 = 20 Hz	H-3							
		72.2	10.7	168		4.19-3.77	3	m		H-20,-21							
						1.16	3	s		H-19							
						1.06	3	s		H-18							

CD = +1.11 bei 289 nm
(charakteristisch für 5α-3 Ketosteroid)

7	238-239°	72.9	10.1	169	--	4.43-3.63	4	m		H-3/-20/-21							
		72.9	10.1	167		2.20	3	s		AcO							
						1.12	3	d	J = 7 Hz	6β-CH ₃							
						1.06	3	s		H-19							
						1.05	3	d	J = 7 Hz	16α-CH ₃							
						0.84	3	s		H-18							

						IR cm ⁻¹	μm	Zuordnung
						3560/3395	2.81/2.95	OH
						1710	5.85	C=O
						1016-1079	9.84-9.27	C-O
						(Bandengruppe)		

TABELLE 1—Fortsetzung

Fp ^a	Berechnet Gefunden			UV ^b	NMR ^c				IR ^d		Zuordng.	
	C%	H%	O%		Lage	rel. Int.	Aufspaltg.	Zuordnung	cm ⁻¹ Wellenzahl	μm Wellenlänge		
8	183–185°	71.8	9.1	19.1	—	4.46	1	d	J = 17 Hz	H-21	—	
		71.8	9.8	18.3		4.49	1	d				J = 17 Hz
						2.16	3	s	AcO			
						1.25	3	s	H-19			
						1.08	3	d	J = 7 Hz	6β-CH ₃		
						0.97	3	d	J = 7 Hz	16α-CH ₃		
						0.75	3	s	H-18			
9	100–102°	—			ε ₂₄₁ = 15200	5.76	1	d (1.5 Hz)		H-4	—	
						4.66	1	AB-System J = 17 Hz	H-21			
						4.42	1					
						2.15	3		s	OAc		
						1.17	3	s	H-19			
						1.05	3	d (6.5 Hz)	6β-CH ₃			
						0.95	3	d (6.5 Hz)	16α-CH ₃			
						0.73	3	s	H-18			
10	141–142°	77.1	9.6	13.4	ε ₂₄₁ = 15700	—				IR cm ⁻¹	μm	Zuordnung
		77.1	9.4	14.1		3400	2.94	OH				
						1709	5.85	C=O 20-Keto				
						1660	6.02	C=O 3-Keto				
						1603	6.24	C=C Δ ⁴				
						1044–1099	5.85–9.1	C—O				
						(Bandengruppe)						
			861	11.62	CH							
11a	194–197°	73.8	9.15	17.1	ε ₂₄₂ = 14600	—				IR cm ⁻¹	μm	Zuordnung
		71.5	9.31	17.3		3472	2.88	OH				
						1712	5.84	C=O 20-Keto				
						1669	5.99	C=O 3-Keto				
						1610	6.21	C=C Δ ⁴				
						1096–1033	9.12–9.68	C—O				
			(Bandengruppe)									

TABELLE I — Fortsetzung

Fp°	Berechnet		UV°	Lage	rel. Int.	NMR ^c		Zuordnung	cm ⁻¹ Wellenzahl	IR ^b µm Wellenlänge	Zuordng.	
	C%	H%				O%	Aufspaltg.					
15 157-160°	73.8	9.2	17.1	$\epsilon_{2.42} = 14400$	1	s	W 1/2 = 3 Hz	H-4			†	
	74.1	9.4	17.0		2	s		H-21				
					1	dt	J = 5 Hz J = 10 Hz	H-11				
					3	s		H-19				
					3	d	J = 6.5 Hz	6α-CH ₃				
					3	d	J = 7 Hz	16α-CH ₃				
				0.73	3	s		H-18				
16a 171-172°	74.2	8.7	17.1	$\epsilon_{2.44} = 17400$	1	d	J = 10 Hz	H-1			†	
	73.8	8.9	17.6		1	dd	J = 10 Hz J = 2 Hz	H-2				
					1	t	J = 2 Hz	H-4				
					2	s		H-21				
					1	dt	J = 5 Hz J = 10.5 Hz	H-11				
					3	s		H-19				
					3	d	J = 6.5 Hz	6α-CH ₃				
					3	d	J = 7 Hz	16α-CH ₃				
					0.76	3	s		H-18			
16b 170-171°	72.4	8.3	19.3									
	72.7	8.3	19.3									
17 137-139°	77.5	9.0	13.5	$\epsilon_{2.44} = 15500$	1	d	J = 10 Hz	H-1			†	
	77.0	9.0	13.8		1	dd	J = 10 Hz J = 2 Hz	H-2				

Compound	δ (ppm)	Multiplicity	Integration	Assignment	J (Hz)	
18 174-175° S=6.5 6.7	6.08	t	1	H-4	$J = 2$ Hz	
	4.16	s	2	H-21		
	1.24	s	3	H-19		
	1.13	d	3	6 α -CH ₃	$J = 7$ Hz	
	0.96	d	3	16 α -CH ₃	$J = 7$ Hz	
	0.76	s	3	H-18		
	19 172-174° 75.7 8.1 16.1 75.7 8.3 16.1 $\epsilon_{239} = 15500$	7.16	d	1	H-1	$J = 10$ Hz
		6.27	dd	1	H-2	$J = 10$ Hz
		6.05	t	1	H-4	$J = 2$ Hz
		5.48	m	1	H-11	$W 1/2 = 9$ Hz
4.68		d	1	H-21	$J = 17$ Hz	
4.45		d	1	H-21	$J = 17$ Hz	
2.17		s	3	OAc		
1.41		s	3	H-19		
1.15		d	3	6 α -CH ₃	$J = 6.5$ Hz	
0.97		d	3	16 α -CH ₃	$J = 7$ Hz	
0.71	s	3	H-18			
20 163-164° Zets	7.16	d	1	H-1	$J = 10$ Hz	
	6.27	dd	1	H-2	$J = 10$ Hz	
	6.05	t	1	H-4	$J = 2$ Hz	
	5.48	m	1	H-11	$W 1/2 = 9$ Hz	
	4.68	d	1	H-21	$J = 17$ Hz	
	4.45	d	1	H-21	$J = 17$ Hz	
	2.17	s	3	OAc		
	1.41	s	3	H-19		
	1.15	d	3	6 α -CH ₃	$J = 6.5$ Hz	
	0.97	d	3	16 α -CH ₃	$J = 7$ Hz	
0.71	s	3	H-18			
21 186-188° 72.8 7.8 19.4 72.1 7.9 19.7 $\epsilon_{249} = 16000$	6.57	d	1	H-1	$J = 10$ Hz	
	6.20	dd	1	H-2	$J = 10$ Hz	
	6.14	t	1	H-4	$J = 2$ Hz	
	4.62	d	1	H-21	$J = 17$ Hz	
	4.45	d	1	H-21	$J = 17$ Hz	
	3.28	s	1	H-11	$W 1/2 = 4$ Hz	
	2.15	s	3	OAc		
	1.42	s	3	H-19		
	1.17	d	3	6 α -CH ₃	$J = 7$ Hz	
	0.92	d	3	16 α -CH ₃	$J = 7$ Hz	
0.90	s	3	H-18			

TABELLE 1—Fortsetzung

mp°	Berechnet Gefunden		UV ^b	Lage	rel. Int.	NMR ^c		Zuordnung	cm ⁻¹ Wellenzahl	IR ^b µm Wellenlänge	Zuordnung
	C%	H%				O%	Aufspaltung				
22a 214–216°	F = 4.87 4.53		ε ₂₃₉ = 15200	7.30	1	d	J = 10 Hz	H-1			
				6.34	1	dd	J = 10 Hz J = 2 Hz	H-2			
				6.14	1	t	J = 2 Hz	H-4			
				4.32	1	dt	J = 9 Hz J = 3 Hz	H-11			
				4.18	2	s		H-21			
				1.58	3	s		H-19			
				1.17	3	d	J = 7 Hz	6α-CH ₃			
				1.00	3	d	J = 7 Hz	16α-CH ₃			
				1.00	3	s		H-18			
22b 222–223°	F = 4.4 4.3		ε ₂₃₉ = 15300	7.22	1	d	J = 10 Hz	H-1			
				6.30	1	dd	J = 10 Hz J = 2 Hz	H-2			
				6.10	1	t	J = 2	H-4			
				4.67	1	d	J = 17 Hz	H-21			
				4.40	1	d	J = 17 Hz	H-21			
				4.29	1	dt	J = 9 Hz J = 3 Hz	H-11			
				2.14	3	s		OAc			
				1.54	3	s		H-19			
				1.13	3	d	J = 7 Hz	6α-CH ₃			
				0.98	3	s		H-18			
0.94	3	d	J = 7 Hz	16α-CH ₃							

- * Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert.
- ° Die UV-Spektren (Beckman DK 1) wurden in Methanol, die IR-Spektren (Perkin-Elmer, Modell 21) in KBr aufgenommen.
- † Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Gerät in D-Pyridin* oder CDCl₃† oder mit einem Varian HA 100 in CDCl₃‡ gegen TMS gemessen.

Den Herren Dr. G. Cleve, Dr. G. Hoyer und Dr. G. Schulz danken wir für Messung und Deutung der Spektren sowie Herrn Dipl.-Ing. J. Huber für die Bestimmung der Mikroanalysen.

- | | |
|--|--|
| 2 = 16 α -Methyl-5-pregnen-3 β ,20 β ,21-triol | 13b = 11 β -Hydroxy-21-acetoxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 3 = 20 β ,21-Isopropylidendioxy-16 α -methyl-5-pregnen-3 β -ol | 14 = 9,21-Dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion |
| 4 = 20 β ,21-Isopropylidendioxy-5,6 α -epoxy-16 α -methyl-5 α -pregnan-3 β -ol | 15 = 11 α ,21-Dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion |
| 5 = 20 β ,21-Isopropylidendioxy-6 β ,16 α -dimethyl-5 α -pregnan-3 β ,5-diol | 16a = 11 α ,21-Dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 6a = 6 β ,16 α -Dimethyl-5 α -pregnan-3 β ,5,20,21-tetrol | 16b = 11 α -Hydroxy-21-acetoxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 6b = 21-Acetoxy-6 β ,16 α -dimethyl-5 α -pregnan-3 β ,5,20-triol | 17 = 21-Hydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 7 = 5,20 β ,21-Trihydroxy-6 β ,16 α -dimethyl-5 α -pregnan-3-on | 18 = 11 α -Mesyloxy-21-acetoxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 8 = 5-Hydroxy-21-acetoxy-6 β ,16 α -dimethyl-5 α -pregnan-3,20-dion | 19 = 21-Acetoxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion |
| 9 = 21-Acetoxy-6 β ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion | 20 = 9-Brom-11 β -hydroxy-21-acetoxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 10 = 21-Hydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion | 21 = 21-Acetoxy-9,11 β -epoxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 11a = 11 β ,21-Dihydroxy-6 β ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion | 22a = 9-Fluor-11 β ,21-dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 11b = 11 β -Hydroxy-21-acetoxy-6 β ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion | 22b = 9-Fluor-11 β -hydroxy-21-acetoxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion |
| 12a = 11 β ,21-Dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion | |
| 12b = 11 β -Hydroxy-21-acetoxy-6 α ,16 α -dimethyl-4-pregnen-3,20-dion | |
| 13a = 11 β ,21-Dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion | |

Eine Fermentation mit *Flavobacterium dehydrogenans* und anderen Mikroorganismen führte jedoch allein zum 3-Keton (7). Selbst Versuche mit kristalliner 20 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase aus *Streptomyces dehydrogenans*⁹ zeigten nur eine sehr geringe und kaum auswertbare Reaktion der 20 β -Hydroxylgruppe der Verbindung (6a). Eine enzymatische Oxydation der 16 α -methyl-substituierten 20 β ,21-Diolstruktur konnte somit nicht erzielt werden, was sich in die bisher bekannten Literaturangaben¹⁰ über die Hemmung der 20 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase durch 16 α -Methylsubstitution einfügt.

Deshalb mussten nach Schutz des 21-Hydroxyls durch selektive Acetylierung mit Acetanhydrid in Dimethylformamid unter Zusatz von Bleiacetat zu (6b) die Hydroxygruppen in 3 β und 20-Stellung mit Chromsäure in Aceton oxydiert werden. Die Ausbeute an 5-Hydroxy-21-acetoxy-6 β ,16 α -dimethyl-5 α -pregnan-3,20-dion (8)¹¹ betrug einschliesslich Schutzreaktion 79% d.Th.

Durch Behandlung von 8 mit Salzsäure in siedendem Methanol wurde neben gleichzeitiger Verseifung des 21-Acetates die 5 α -Hydroxygruppe zur 4-en-Struktur abgespalten und die 6 β -Methylgruppe zur 6 α -Konformation (10) umgelagert. (Ausbeute 91% d.Th., über alle Stufen: 38% d.Th.)

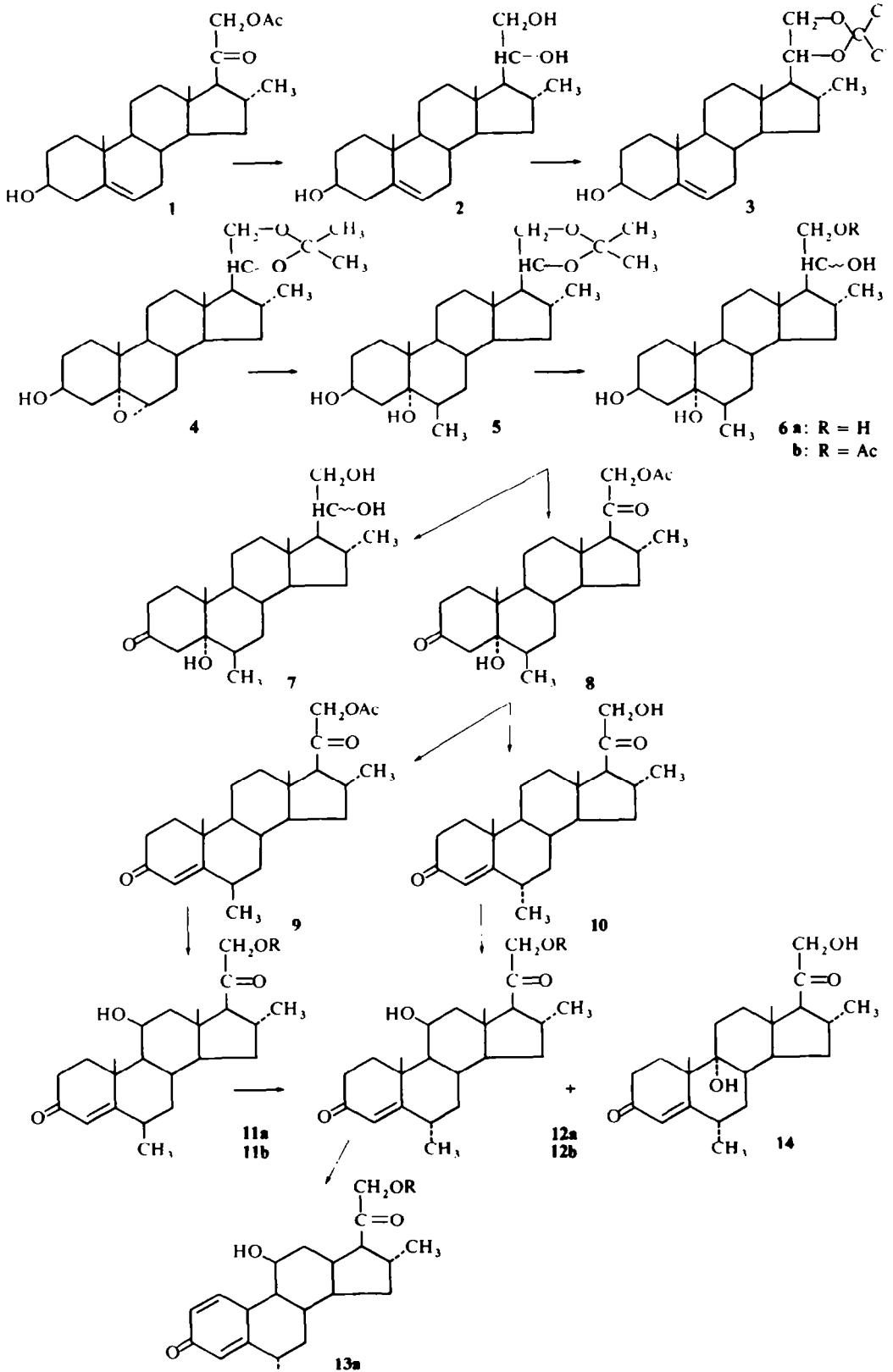
Das 6 α ,16 α -Dimethyl-desoxycorticosteron (10) kann mit dem häufig für diese Zwecke verwendeten Pilz *Curvularia lunata* in 11 β -Stellung zu (12a) hydroxyliert werden. Als Nebenprodukt wurde nur die 9-Hydroxyverbindung (14) isoliert, während bei Einsatz der analogen 6 α -unsubstituierten Struktur 7 α - und 14 α - und bei Fermentation des 6 α -Fluorderivates 9 α und 14 α -Hydroxyverbindung neben dem 11 β -Hydroxy-Hauptprodukt entstehen. Offensichtlich sind für die unterschiedliche Lenkung der Nebenhydroxylierung sowohl sterische wie polarisierende Einflüsse der Substituenten verantwortlich.

Überraschenderweise lässt sich auch das bei milder Säurebehandlung von (8) entstehende 6 β ,16 α -Dimethyl-desoxycorticosteronacetat (9) trotz ungünstiger sterischer Strukturbedingungen durch den zusätzlichen β -Substituenten zum entsprechenden Corticosteron (11a) hydroxylieren. Die 21-Acetatgruppe des Substrates wird durch den Esterasenanteil des Pilzes während der Fermentation verseift. Nach normaler Reacetylierung kann das 6 β ,16 α -Dimethylcorticosteron-acetat (11b) unter schwach sauren Bedingungen zur gewünschten 6 α ,16 α -Dimethylverbindung (12b) isomerisiert werden. Die Verseifung mit Natriummethylat in Methanol ergibt 6 α ,16 α -Dimethylcorticosteron (12a) identisch mit dem zuvor erhaltenen Produkt.

Die 11 β -Hydroxylierungen der 6-methylsubstituierten Desoxycorticosterone (250 mg/l Substrateinsatz) verlaufen jedoch relativ unbefriedigend. Die Ausbeute bei Einsatz der 6 α -Methylverbindung ist auf ca. 40% begrenzt, da zum gleichen Teil das 9-Hydroxynebenprodukt entsteht,* während die 6 β -Methylstruktur häufig zu ungeklärten fermentativen Abbaureaktionen neigt.

Mit *Arthrobacter simplex* oder *Bacillus lentus*, die auch als sprühgetrocknete Bakterienpulver eingesetzt werden können, wird (12a) in 1,2-Stellung zum 11 β ,21-Dihydroxy-6 α ,16 α -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (13a) in 70 bis 80% Ausbeute dehydriert.

* Bei der Hydroxylierung von 6 α ,16 α -Dimethyl-Reichstein S mit *Curvularia lunata* wurde kein 9-Hydroxy- oder weiteres Nebenprodukt isoliert, aber leider auch keine Ausbeute der 11 β -Hydroxyverbindung angegeben.¹² Syntex S. A. Brit. P. 921 534 20.3.63.



Eine Hydroxylierung des $6\alpha,16\alpha$ -Desoxycorticosterons (**10**) in 11α -Stellung mit dem Pilz *Aspergillus ochraceus* (Substrateinsatz 500 mg/l) gibt dagegen ohne Schwierigkeiten die Verbindung (**15**) in Fermentationsausbeuten von 75% d.Th. Da diese analytische Ausbeute durch die anschliessende Isolierung und Reinigung erheblich vermindert wird, ist es sehr vorteilhaft, die anschliessende Dehydrierung mit *Bacillus lentus* mit der 11α -Hydroxylierung zu einer Mischfermentation in einem Fermentationsgefäss zu kombinieren,^{1,2} wobei direkt $11\alpha,21$ -Dihydroxy- $6\alpha,16\alpha$ -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**16a**) in einer Ausbeute von ca 50% isoliert wird. Da eine Hydroxylierung der bereits gebildeten 1-Dehydrostruktur sehr erschwert ist, konnte aus einem Fermentationsansatz mit beschleunigter Dehydrierung durch vorzeitige Bakterienbeimpfung 21-Hydroxy- $6\alpha,16\alpha$ -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**17**) als Nebenprodukt isoliert werden.

$11\alpha,21$ -Dihydroxy- $6\alpha,16\alpha$ -dimethyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**16a**) wird über die bekannten Reaktionsstufen: partielle Acetylierung der 21-Hydroxylgruppe zu **16b**, Abspaltung der 11α -Hydroxylgruppe über das Mesylat (**18**) zur $9,11$ -Doppelbindung (**19**), Anlagerung von HOBr zu **20** und HBr-Eliminierung in das $9,11$ -Epoxyd **21** umgewandelt. Die Öffnung des Epoxyds mit wasserfreiem Fluorwasserstoff ergab

