

Synthese neuartiger entzündungshemmender Steroide

Von Henry Laurent, Erich Gerhards und Rudolf Wiechert^[*]

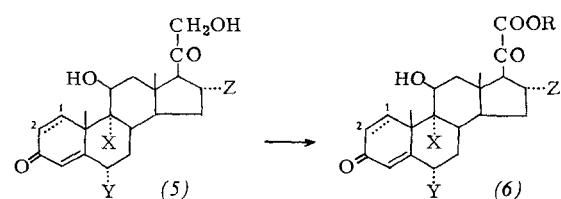
Das von Raspé et al.^[1, 2] entwickelte Fluocortolon (1) ist ein stark antiinflammatorisch wirkendes, lokal und systemisch anwendbares Corticoid. Nach oraler Applikation von (1) konnten aus menschlichem Harn mehrere Metabolite isoliert werden^[3], unter denen sich die wasserlösliche α -Ketosäure (3a) fand. Wir haben diesen Metaboliten sowie davon abgeleitete Ester synthetisiert und auf entzündungshemmende Wirkung geprüft.

Bei der Umsetzung^[4] von (1) mit Alkoholen in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat und Sauerstoff bildet sich intermedialer der Aldehyd (4), der sich nach längerer Reaktionszeit in das Gemisch der epimeren 20-Hydroxyester (2) umlagert.

Die selektive Oxidation der 20-Hydroxy-Verbindungen (2) zu den α -Ketoestern (3b)–(3e) gelingt mit aktivem MnO₂. Verseifung von (3b) mit methanolischer Natronlauge und

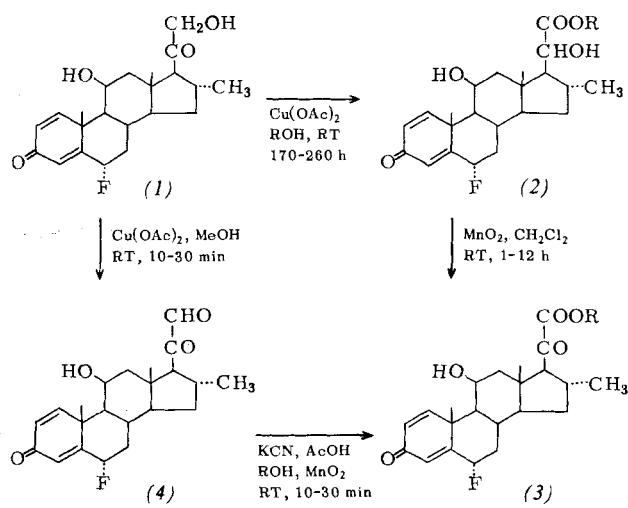
anschließende Behandlung mit Salzsäure liefert die freie Säure (3a).

Durch Umesterung der α -Ketoester (3b) und (3c) in Gegenwart basischer Katalysatoren wurden die Ester (3f)–(3h) synthetisiert. Mit Hilfe der von Corey et al.^[5] für α,β -ungesättigte Aldehyde beschriebenen oxidativen Veresterung mit Mangan(IV)-oxid und Methanol in Gegenwart von Cyanid-Ionen konnte der 21-Aldehyd (4) in den Methylester (3b) übergeführt werden. Ersetzt man das Methanol durch Butanol oder Isopropylalkohol, entstehen die Ester (3c) und (3h).



	X	Y	Z	R	Δ^1	Verf.	Ausb. [%]	Fp [°C] [a]	$[\alpha]^{D5}_{\text{H}} [\text{°}]$ [b]	UV-Maximum [nm]	ϵ [c]
Corticosteron	(6a)	H	H	H	C ₄ H ₉	–	A	26	+218	240	17000
16 α -Methyl-corticosteron	(6b)	H	H	CH ₃	C ₄ H ₉	–	A	45	+198	241	16900
6 α -Fluor-16 α -methyl-corticosteron	(6c)	H	F	CH ₃	C ₄ H ₉	–	A	48	+176	236	16100
1,2-Didehydro-corticosteron	(6d)	H	H	H	C ₂ H ₅	+	C	61	+191.4	243	15700
16 α -Methyl-1,2-didehydro-corticosteron	(6e)	H	H	CH ₃	C ₄ H ₉	+	A	48	+173	243	15600
Desoximetasone	(6f)	F	H	CH ₃	CH ₃	+	A	42	+154.5	239	16300
Disflucortolon	(6g)	F	F	CH ₃	C ₄ H ₉	+	A; C	34; 64	+149	237	17400
Clocortolon	(6h)	Cl	F	CH ₃	C ₄ H ₉	+	A; B	16; 61	+180.8	238	16900

[a] Mettler FP 11, 2°C/min. [b] c=0.5 in Chloroform. [c] In Methanol.



Die Fluocortolonsäure-ester (3) wirken im Vasokonstriktions-test an der menschlichen Haut lokal entzündungshemmend. Tierexperimentell sind sie bei subcutaner und oraler Applikation im Adjuvans-Pflotenödem-Test, Milz- und Thymusgewicht-Test sowie im Eosinophilen-Test praktisch unwirksam. Ebenso haben sie keinen Einfluß auf die Gluconeogenese und auf die Elektrolytausscheidung bei der Ratte. Aufgrund dieser und weiterer Befunde wird der Fluocortolonsäure-butylester (3c) klinisch geprüft. Bei seiner lokalen Anwendung sind systemische Corticoidwirkungen nicht zu befürchten.

Weitere Corticosteron-Derivate (5), die zum Teil starke Corticoidwirkungen besitzen, wurden mit Hilfe der am Fluocortolon (1) ausgearbeiteten Methoden in die 21-Säure-ester (6) übergeführt.

Verfahren A:

a) 300 g 6 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (1) in 4.5 l n-Butanol werden mit 150 g Kupfer(II)

R	Verf.	Ausb. [%]	Fp [°C] [a]	$[\alpha]^{D5}_{\text{H}} [\text{°}]$ [c]	UV-Maximum [nm]	ϵ
(3a)	H		237.7 [b]	+200 [d]	242	16600
(3b)	CH ₃	A; C	46; 48	+144	242	16900
(3c)	n-C ₄ H ₉	A; C	33; 61	+136	242	16800
(3d)	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	A	51	+135	242	16900
(3e)	C(CH ₃) ₃	A	6	+127	241	17000
(3f)	C ₂ H ₅	B	47	+143	242	17000
(3g)	C ₃ H ₇	B	43	+140	242	17000
(3h)	CH(CH ₃) ₂	B; C	28; 48	+134	242	16800

[a] Mettler FP 11, 2°C/min. [b] Unter Zersetzung. [c] c=0.5 in Chloroform. [d] c=0.5 in Pyridin. [e] In Methanol.

[*] Dr. H. Laurent, Prof. Dr. Dr. E. Gerhards und Prof. Dr. R. Wiechert
Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–178

acetat 260 h kräftig gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mehrmals mit 12proz. Ammoniumhydroxid-Lösung

sung und anschließend mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 20–50 % Aceton/Hexan erhält man 289.5 g eines Gemisches aus 6α -Fluor- 11β , 20α - und 6α -Fluor- 11β , 20β -dihydroxy- 16α -methyl-3-oxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester (*2c*). b) 275 g (*2c*) werden in 21 Dichlormethan 3 h mit 3.0 kg Mangan(IV)-oxid kräftig gerührt. Man filtriert, engt das Filtrat ein und chromatographiert den Rückstand mit Hexan/Aceton/Dichlormethan an Kieselgel. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan erhält man 112.0 g 6α -Fluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester (*3c*).

Verfahren B:

5.0 g (*3c*) werden in 300 ml n-Propanol mit 250 mg Kaliumtert.-butanolat 1 h unter Argon unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt wird mit 1 proz. Essigsäure gefällt, abgesaugt, getrocknet und aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Man erhält 2.07 g 6α -Fluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-propylester (*3g*).

Verfahren C:

a) Man löst 1.0 g (*1*) in 125 ml Methanol und fügt eine Lösung von 250 mg Kupfer(II)-acetat in 125 ml Methanol hinzu. Die Mischung wird 15 min bei Raumtemperatur unter Durchleiten von Luft gerührt. Man verdünnt mit Dichlormethan, wäscht mit 5 proz. Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Ausbeute: 1.05 g 6α -Fluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-al (*4*). b) Der Aldehyd (*4*) in 20 ml Methanol wird mit 1 g Kaliumcyanid, 1 ml konz. Essigsäure und 10 g Mangan(IV)-oxid 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, verdünnt das Filtrat mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 18–22 % Aceton/Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan, 525 mg 6α -Fluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester (*3b*).

Eingegangen am 7. Oktober 1974. [Z 120].

CAS-Registry-Nummern:

(*1*): 152-97-6 / (20α -OH)-(*2c*): 41767-27-5 / (20β -OH)-(*2c*): 41767-28-6 / (*3a*): 33124-50-4 / (*3b*): 41767-25-3 / (*3c*): 41767-29-7 / (*3d*): 50681-46-4 / (*3e*): 50681-47-5 / (*3f*): 50681-53-3 / (*3g*): 52092-84-9 / (*3h*): 50681-45-3 / (*4*): 53733-52-1 / (*5a*): 50-22-6 / (*5b*): 857-19-2 / (*5c*): 387-73-5 / (*5d*): 13479-38-4 / (*5e*): 57-86-3 / (*5f*): 382-67-2 / (*5g*): 2607-06-9 / (*5h*): 4828-27-7 / (*6a*): 53746-43-3 / (*6b*): 53746-44-4 / (*6c*): 53733-47-4 / (*6d*): 53733-50-9 /

(*6e*): 53733-51-0 / (*6f*): 53733-49-6 / (*6g*): 50681-70-4 / (*6h*): 50681-50-0.

- [1] G. Raspé, K. Kieslich u. U. Kerb, Arzneim.-Forsch. 14, 450 (1964).
- [2] A. Doménico, H. Gibian, U. Kerb, K. Kieslich, M. Kramer, F. Neumann u. G. Raspé, Arzneim.-Forsch. 15, 46 (1965).
- [3] E. Gerhards, B. Nieuweboer, G. Schulz u. H. Gibian, Acta Endocrinol. 68, 98 (1971).
- [4] M. L. Lewbart u. V. R. Mattox, J. Org. Chem. 28, 1779 (1963).
- [5] E. J. Corey, N. W. Gilman u. B. E. Ganem, J. Amer. Chem. Soc. 90, 5616 (1968).

σ -Komplexe bei der Acylierung und Sulfonylierung von 1,3,5-Tripyrrololidinobenzol – Darstellung, Reaktionen und Struktur^[1]

Von Peter Menzel und Franz Effenberger^[*]

Bei der Acylierung von Arenen wurden σ -Komplex-Zwischenstufen (Wheland-Zwischenverbindungen) nur im Fall der Reaktion von Alkylenzolen mit Formylfluorid/Bortrifluorid erwähnt^[2], in neueren spektroskopischen Arbeiten jedoch nicht mehr^[3]; bei der Sulfonylierung persubstituierter Benzole konnten σ -Komplex-Zwischenstufen NMR-spektroskopisch gesichert werden^[4]. Die Isolierung solcher Komplexe gelang bei der Protonierung^[5], Alkylierung^[6] und Halogenierung^[7] der extrem elektronenreichen 1,3,5-Triaminobenzole; wir berichten hier über vergleichbare Untersuchungen bei der Acylierung und Sulfonylierung.

Versetzt man 1,3,5-Tripyrrololidinobenzol (*1*) in wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C mit Acetyl- oder Benzoylchlorid, so

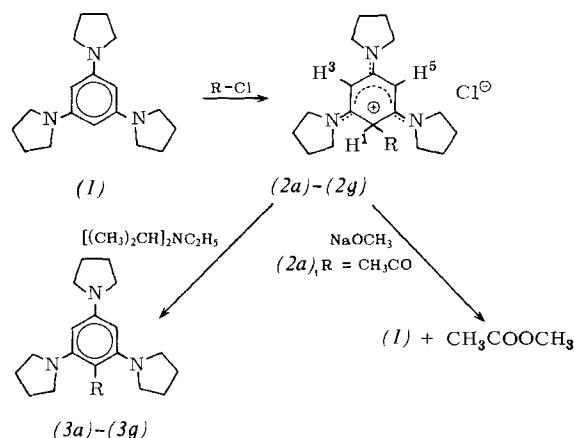


Tabelle 1. Dargestellte σ -Komplexe (*2*).

R	1H -NMR, δ [ppm] [a]		IR [cm^{-1}] [b] $C \equiv N$ und $C = C$
	H^1	$H^{3,5}$	
(<i>2a</i>) CH_3CO	4.86	5.07	1610; 1520; 1435
(<i>2b</i>) C_6H_5CO	6.49	4.92	1615; 1523; 1430
(<i>2c</i>) CH_3SO_2	5.66	5.00	
(<i>2d</i>) $p\text{-CH}_3-C_6H_4SO_2$	5.55	4.63	1620; 1540; 1430
(<i>2e</i>) 9-Anthryl-SO ₂	5.75	3.84	1620; 1540; 1430
(<i>2f</i>) 1-Naphthyl-SO ₂	5.66	4.21	1620; 1545; 1427
(<i>2g</i>) 2-Methyl-1-naphthyl-SO ₂	5.58	{ 4.59 3.93 }	1620; 1545; 1425

[a] TMS als interner Standard, 0.1 M in $CDCl_3$, 30 °C.

[b] KBr-Preßling – diese drei intensiven Banden sind charakteristisch für σ -Komplexe von 1,3,5-Triaminobenzolen [9].

[*] Dr. P. Menzel und Prof. Dr. F. Effenberger
Institut für Organische Chemie der Universität
7 Stuttgart 80, Pfaffenwaldring 55