

SPECIALIA

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. – Für die Kurzzusammenfassungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed in the authors' brief reports. – Ответственность за короткие сообщения несут исключительно автор. – El responsable de los informes reducidos, está el autor.

Synthese von 18-Methyl-Corticosteroiden¹

Die Einführung von Methylgruppen ins Gerüst natürlicher Steroidhormone führte in verschiedenen Reihen² zu Verbindungen, deren biologische Wirksamkeit die der entsprechenden des-Methyl-Analoga oft um ein Mehrfaches übertraf. Wegen der hohen Aktivität der durch Totalsynthese^{3,4} relativ leicht zugänglichen 18-Methyl-oestrane standen in neuerer Zeit die 18-Methyl-Steroide im Vordergrund des Interesses.

Da die Totalsynthese von 18-Methyl-pregnanen⁵, im Vergleich zu derjenigen von Oestränen, mit zusätzlichen Schwierigkeiten verbunden ist (Einführung der C-19-Methylgruppe und der Seitenkette), stellte in diesem Falle die Partialsynthese die Methode der Wahl dar^{6,7}. Innerhalb dieser Verbindungsklasse bildet die Synthese von 18-Methyl-corticosteroiden, wegen deren polyfunktionellem Charakter, ein besonderes Problem. Der erste Versuch zur Herstellung des einfachsten Vertreters dieser Reihe – des 18-Methyl-hydrocortisons – durch mikrobiologische 11 β -Hydroxylierung des aus dem Lacton **1**⁸ zugänglichen 21-O-Acetyl-18-methyl-Derivats **2** der Reichenstein-Substanz-S⁶ führte nicht zum Ziel⁹. Die erwünschte Oxydation wurde unter dem sterischen Einfluss der 18a-Methylgruppe¹⁰ vollständig unterdrückt. Eine Möglichkeit, diese Schwierigkeit zu umgehen, bestand nun darin, von 11-oxygenierten Verbindungen auszugehen und zu versuchen, diese in 18-Stellung zu substituieren.

Vor kurzem haben wir in einem anderen Zusammenhang über eine neue radikalinduzierte 1,4-Umlagerung von Nitrilgruppen in 11 β -Nitrosyloxy-20-cyanhydrinen (vgl. z. B. **3**) berichtet¹¹, die eine einfache Synthese von 18-

Cyan-corticosteroiden gestattet. Es zeigte sich nun, dass diese Verbindungen ihrerseits sehr geeignete Ausgangsstoffe für die Herstellung von 18-Methyl-hydrocortison-Derivaten darstellen. Im nachfolgenden Schema wird am

¹ Über Steroide 227. Mitteilung; 226. Mitt. vgl. H. KAUFMANN, P. WIELAND und J. KALVODA, *Helv. chim. Acta* **55**, 381 (1972).

² Vgl. den Übersichtsartikel von A. A. AKHREM, T. V. ILVUKHINA und Y. A. TITOV, *Russ. chem. Revs* **38**, 850 (1969).

³ H. SMITH et al., *Experientia* **19**, 394 (1963); *J. chem. Soc.* **1964**, 4472. – R. A. EDGREN, D. L. PETERSON, R. C. JONES, C. L. NAGRA, H. SMITH und A. HUGHES, *Recent. Prog. Horm. Res.* **22**, 305 (1966).

⁴ Vgl. auch L. VELLUZ, G. NOMINE, R. BUCOURT und A. PIERDET, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 127, und M. ROSENBERGER, T. P. FRAHER und G. SAUCY, *Helv. chim. Acta* **54**, 2857 (1971).

⁵ R. REES, D. P. STRIKE und H. SMITH, *J. med. Chem.* **10**, 783 (1967).

⁶ G. V. BADDELEY, H. CARPIO und J. A. EDWARDS, *J. org. Chem.* **31**, 1026 (1936).

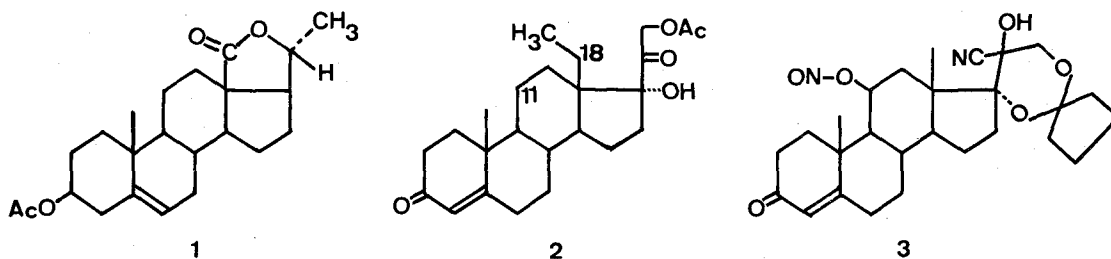
⁷ R. VAN MOORSELAAR und S. T. HALKES, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas Belg.* **88**, 737 (1969).

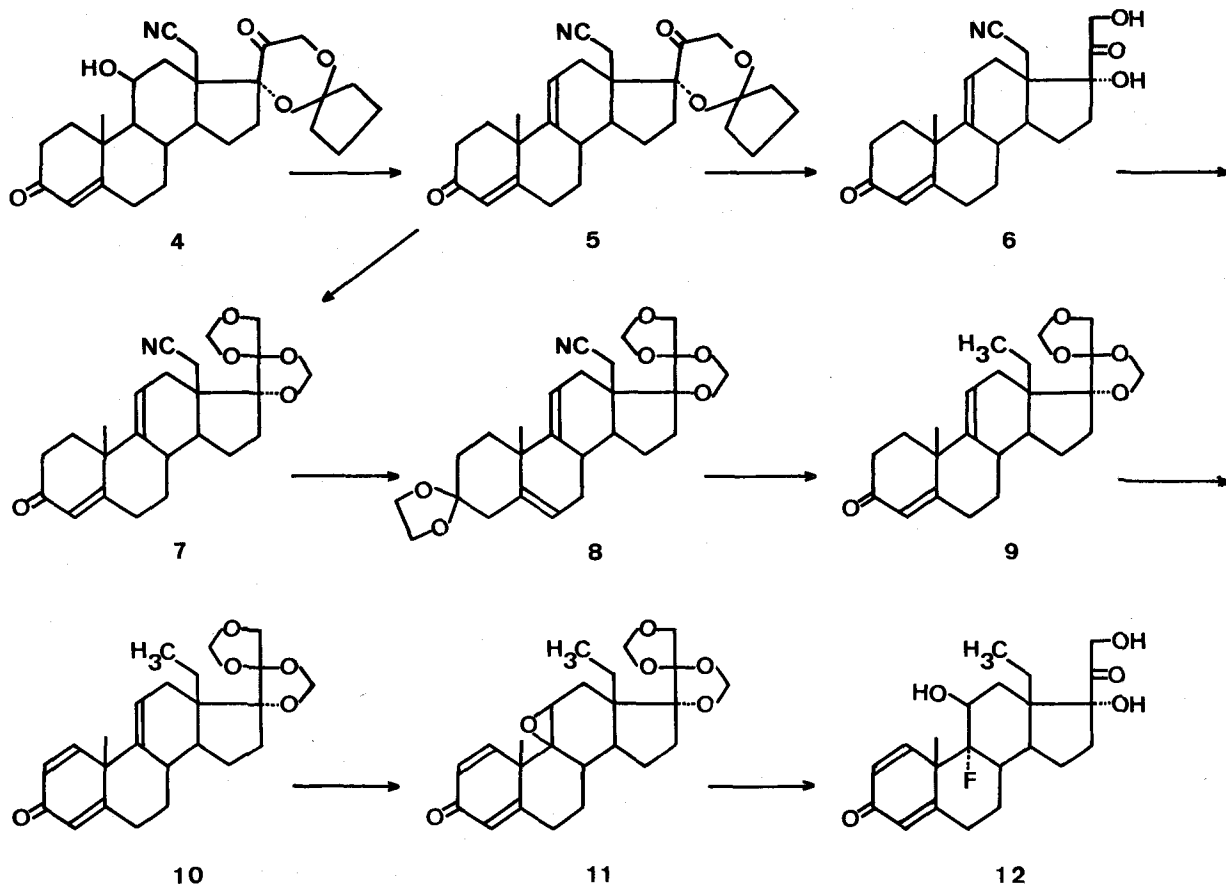
⁸ CH. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER und A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961). – K. HEUSLER, P. WIELAND und CH. MEYSTRE, *Org. Synth.* **45**, 57 (1965).

⁹ K. KIESLICH, H.-D. BERNDT, R. WIECHERT, U. KERB, G. SCHULZ und H.-J. KOCH, *Justus Liebigs Annln Chem.* **726**, 161 (1969).

¹⁰ Vgl. auch Vortrag von U. KERB am 3. Int. Congress on Hormonal Steroids (Excerpta Medica. III. Int. Congr. on Hormonal Steroids, Hamburg 1970, p. 82) und U. KERB und R. WIECHERT, *Justus Liebigs Annln Chem.* **752**, 78 (1971).

¹¹ J. KALVODA, *Chem. Commun.* **1970**, 1002; J. KALVODA und L. BOTTA, *Helv. chim. Acta* **55**, 356 (1972).





Beispiel der Synthese von 9 α -Fluor-18-methyl-prednisolon (**12**) das verwendete Prinzip veranschaulicht.

Die aus Hydrocortison über **3** in vier Stufen zugängliche Hydroxyverbindung **4** wurde in einem Gemisch von Collidin und Dimethylformamid mit Mesitylchlorid/SO₂¹² bei Raumtemperatur behandelt, und das Anhydroprodukt **5**¹³ (Smp. 163–164°/Aether-CH₂Cl₂; [α]_D²⁰ = +40°) durch saure Hydrolyse ins freie Diol **6** (Smp. 235–237°/Essigester; [α]_D²⁰ = +109°) und durch darauffolgende Einwirkung von Trioxan/HF¹⁴, in Methylchlorid bei 0°, in das BMD-Derivat **7** (Smp. 246–248°/MeOH-Aether; [α]_D²⁰ = -4°) übergeführt. Dieselbe Verbindung wurde auch direkt aus **5** unter den letztgenannten Bedingungen erhalten.

Die Ketalisierung von **7** lieferte **8** (Smp. 134–135°/i-PrOH; [α]_D²⁰ = -87°). Die Nitrilgruppe in **8** wurde nun in zwei Stufen, durch Einwirkung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei 0° und Behandlung der intermediär gebildeten Imino-Verbindung mit Hydrazin/KOH/Diäthylenglykol, zur Methylgruppe reduziert⁷. Die anschließende Hydrolyse (Aceton/2N H₂SO₄/5 Min/50°) lieferte das Δ^4 -3-Keton **9** (Smp. 195–196°/CH₂Cl₂-MeOH; [α]_D²⁰ = -24°; NMR(CDCl₃): 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H, C-(18a)-H); 1,33 (s, 3H, C-(19)-H); 4,00 (s, 2H, C-(21)-H); 5,03, 5,05 und 5,21 (m, 4H, BMD-H); ca. 5,6 (m, 1H, C-(11)-H); 5,75 (m, 1H, C-(4)-H). SeO₂-Dehydrierung von **9** ergab das Trien **10** (Smp. 149–151°/CH₂Cl₂-Aether; [α]_D²⁰ = -96°). Durch Anlagerung von HOBr an die Δ^9 (11)-Doppelbindung (NBA/Dioxan/HClO₄-18 h/20°) und anschließenden Ringschluss (KOAc/Aceton - Rfl./14 h) erhielt man das Epoxid **11** (Smp. 189–190°/Aceton-Cyclohexan), das unter dem Einfluss vom HF-Harnstoff-(1,3:1)-Reagens¹⁴

unter gleichzeitiger Öffnung des Epoxid-Ringes und Freisetzung der Seitenkette das 9 α -Fluor-18-methyl-prednisolon (**12**) (Smp. 262–264°/CHCl₃-MeOH; [α]_D²⁰ = +92°; NMR (Py-d₅): 1,14 (t, J = 8Hz, 3H, C-(18a)-H); 1,74 (s, 3H, C-(19)-H); 4,73 (m breit, 1H, C-(11)-H); 4,79, 4,99, 4,19, 4,39 (AB-Typ, 2H, C-(21)-H); 6,34 (s breit, 1H, C-(4)-H); 6,52 (q, J_{1,2} = 10Hz, J_{2,4} = 2Hz, 1H, C-(2)-H); 7,03 (m, 2H, 11-OH+17-OH); 7,50 (d, J_{1,2} = 10Hz, 1H, C-(1)-H)¹⁵ lieferte.

Der beschriebene Weg ist allgemein für die Synthese von 18-Methyl-Analogen von Corticosteroiden anwendbar¹⁶.

Summary. The synthesis of a representative (9 α -fluoro-18-methyl-prednisolone) of the new class of 18-methyl-corticosteroids is described.

L. BOTTA und J. KALVODA

Chemische Forschungslaboratorien der Division
Pharmazeutika der Ciba-Geigy AG,
CH-4002 Basel (Schweiz), 14. Januar 1972.

¹² G. G. HAZEN und D. W. ROSENBERG, J. org. Chem. 29, 1930 (1964).

¹³ Alle Verbindungen lieferten befriedigende Elementaranalysen und ihre spektroskopischen Daten stehen mit den postulierten Strukturen im Einklang.

¹⁴ Vgl. CH. MEYSTRE, J. SCHMIDLIN, H. ÜBERWASSER, H. KAUFMANN und G. ANNER, Helv. chim. Acta 55, 338 (1972).

¹⁵ Die Protonenresonanzspektren wurden bei 100 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als interner Standard angegeben.

¹⁶ Weitere Einzelheiten werden in der Helv. chim. Acta veröffentlicht.