

Eine neue Synthese von 11 β -Hydroxy- Δ^{16} -corticosteroiden

Helmut Hofmeister, Henry Laurent und Rudolf Wiechert*

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170—172

Eingegangen am 9. April 1973

Aus den Hydroxyketonen **1** erhält man durch *Mattox*-Umlagerung die 17(20)-Enolaldehyde **2a—c**, die in die Enolacylate **2d—g** übergeführt werden. Letztere isomerisieren unter Einwirkung von Kaliumacetat oder Lithiumcarbonat in Dimethylformamid zu den 21-Acyloxy- Δ^{16} -steroiden **3d—g**.

A New Synthesis of 11 β -Hydroxy- Δ^{16} -corticosteroids

The 17(20)-enolaldehydes **2a—c**, obtained by *Mattox* rearrangement of the hydroxyketones **1**, were converted to the enolacylates **2d—g**. The latter compounds are isomerized by treatment with potassium acetate or lithium carbonate in dimethylformamide to yield the 21-acyloxy- Δ^{16} -steroids **3d—g**.

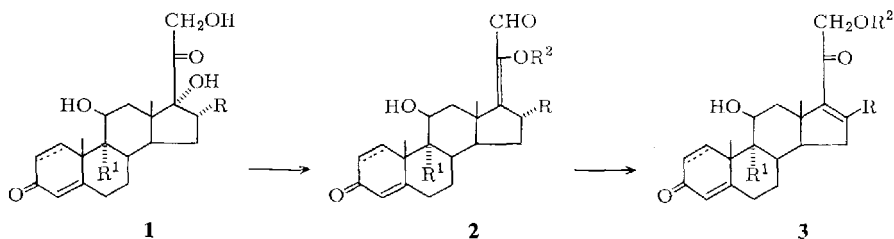
21-Acetoxy- Δ^{16} -steroiden, wie z. B. **3e**, lassen sich nach *Salce et al.*¹⁾ aus 21-Acetoxy-17-acyloxy-20-ketosteroiden durch Erhitzen mit Kaliumacetat in Dimethylformamid darstellen. Wir haben eine weitere Methode zur Synthese der Verbindungen des Typs **3** aus 17,21-Dihydroxy-20-ketonen **1** gefunden. Danach stellt man aus den Hydroxyketonen **1** durch *Mattox*-Umlagerung^{2,3)} die 17(20)-Enolaldehyde **2a—c** her, die mit Acetanhydrid in Pyridin die Enolacetate **2d—f** bilden. Diese isomerisieren in Dimethylformamid unter Einwirkung eines basischen Katalysators, wie z. B. Kaliumacetat oder Lithiumcarbonat, bei erhöhter Temperatur zu den 21-Acetoxy- Δ^{16} -steroiden **3d—f**. Hierbei findet unter Verschiebung der 17(20)-Doppelbindung Wanderung des Acetylrestes vom C-Atom 20 zum C-21 statt.

Bei Umsetzung der Verbindungen **1** mit Zinkacetat-dihydrat in Eisessig erhält man stets ein Gemisch aus den Enolaldehyden **2a—c** und den Enolacetaten **2d—f**. Beide Verbindungen sind instabil und zersetzen sich teilweise beim Chromatographieren. Daher ist es für die Synthese der Δ^{16} -Steroide vorteilhaft, die Zwischenverbindungen **2a—f** ungereinigt weiterzuverarbeiten. Eine im Molekül vorhandene 11 β -Hydroxygruppe bleibt bei der Reaktionsfolge **1** \rightarrow **3** unbeeinflusst, so daß hiermit 11 β -Hydroxy- Δ^{16} -steroiden einfacher als nach der Methode von *Salce et al.*¹⁾ herstellbar sind. Weiterhin kann man über die Enolaldehyde **2a—c** durch Veresterung mit Carbonsäureanhydriden Δ^{16} -Steroide mit verschiedenartigen Estergruppen an C-21 synthetisieren. So wurde beispielsweise über das Enolpropionat **2g** das Δ^{16} -21-Propionat **3g** erhalten.

¹⁾ L. Salce, G. G. Hazen und E. F. Schoenewaldt, J. Org. Chem. **35**, 1681 (1970).

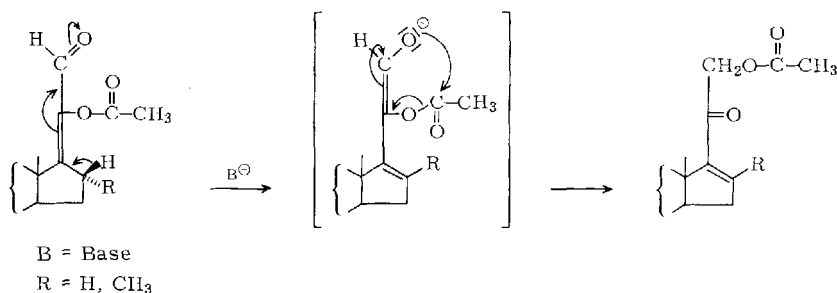
²⁾ V. R. Mattox, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4340 (1952).

³⁾ H. L. Herzog, M. J. Gentles, H. Marshall und E. B. Hershberg, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 4073 (1961).



	R	R ¹
1a	H	F
b	H	H Δ ¹
c	CH ₃	F Δ ¹

	R	R ¹	R ²	
2,3a	H	F	H	
b³⁾	H	H	H	Δ ¹
c	CH ₃	F	H	Δ ¹
d	H	F	COCH ₃	
e	H	H	COCH ₃	Δ ¹
f	CH ₃	F	COCH ₃	Δ ¹
g	H	H	COCH ₂ CH ₃	Δ ¹



Wir danken Frau Ch. Logge und Fräulein J.-M. Nelke für präparative Mitarbeit. Den Herren Dr. G.-A. Hoyer und Dr. G. Cleve gilt unser Dank für die Aufnahme und Auswertung der NMR-, UV- und IR-Spektren.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden bei 25°C in 0,5proz. Lösung in Chloroform, die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in KBr mit dem Perkin Elmer 621 und die NMR-Spektren mit dem Varian HA 100 bzw. A 60 mit TMS als internem Standard gemessen. Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradienten-Methode. Die Elementaranalysen sind in unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium (Leitung Dipl.-Ing. J. Huber) ausgeführt worden.

9-Fluor-11β,20-dihydroxy-3-oxo-4,17(20)-pregnadien-21-al (2a): 3,5 g 9-Fluor-11β,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (**1a**)⁴⁾ werden in 180 ml Eisessig mit 400 mg Zinkacetat-dihydrat 2 h bei 120°C unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Man wäscht mit Wasser (nicht mit

⁴⁾ J. F. Fried und E. F. Sabo, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 1130 (1957).

NaHCO₃-Lösung) neutral und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird chromatographiert: 5.1–6.4% Aceton/Methylenchlorid eluieren 800 mg (24%) **2a**. Schmp. 253–254°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +151^\circ$.

UV: $\epsilon_{239} = 17200$, $\epsilon_{235} = 10700$. — IR: OH 3480/3360, C=C–H 3020, 3-C=O 1658, C=C–C=O/CHO 1628, C–O–R 1040 cm⁻¹. — NMR (Py-D₅): $\delta = 1.49$ ppm (s, 18-H), 1.68 (s, 19-H), 4.47 (m, $J_{HF} = 10$ Hz, 11-H), 5.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 4-H), 9.78 (s, CHO) im Verhältnis 3:3:1:1:1.

C₂₁H₂₇FO₄ (362.4) Ber. C 69.60 H 7.51 F 5.24 Gef. C 69.22 H 7.48 F 5.02

9-Fluor-11 β ,20-dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2c**): 5 g 9-Fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**1c**)⁵⁾ werden, wie bei **2a** beschrieben, in 300 ml Eisessig mit 1 g Zinkacetat-dihydrat umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. Es werden mit 4.5–5% Aceton/Methylenchlorid 900 mg (19%) **2c** eluiert. Schmp. 224–226°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +66^\circ$.

UV: $\epsilon_{240} = 15500$, $\epsilon_{281} = 13800$. — IR: OH 3450/3310, 3-C=O 1657, CHO 1633, C=C–C=O 1608/1600, C=C–H 890 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.25$ ppm (d, $J = 7.5$ Hz, 16 α -CH₃), 1.29 (s, 18-H), 1.60 (s, 19-H), 3.33 (m, 16-H), 4.35 (m, $J_{HF} = 11$ Hz, 11-H), 6.17 (m, $W_{1/2} = 4.5$ Hz, 4-H), 6.37 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 2-H), 7.34 (d, $J = 10$ Hz, 1-H), 9.64 (s, CHO) im Verhältnis 3:3:3:1:1:1:1:1.

C₂₂H₂₇FO₄ (374.5) Ber. C 70.56 H 7.27 F 5.08 Gef. C 70.24 H 7.39 F 4.97

20-Acetoxy-9-fluor-11 β -hydroxy-3-oxo-4,17(20)-pregnadien-21-al (**2d**): 8.4 g **2a** werden in 40 ml Pyridin mit 20 ml Acetanhydrid 5 h bei Raumtemp. unter Stickstoff stehengelassen. Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt saugt man ab, wäscht mit Wasser, nimmt in Methylenchlorid auf und trocknet über Natriumsulfat. Nach Chromatographieren mit 6.1–9.8% Aceton/Methylenchlorid erhält man 3.5 g (38%) **2d**. Schmp. 242–244°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +133^\circ$.

UV: $\epsilon_{244} = 26700$. — IR: OH 3380, 20-OAc 1758, CHO 1688, 3-C=O 1652, C=C–C=O 1620, C–O–R 1205/1045, C=C–H 890 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.23$ ppm (s, 18-H), 1.56 (s, 19-H), 2.24 (s, 20-OAc), 4.30 (m, $J_{HF} = 10$ Hz, 11-H), 5.77 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 4-H), 9.57 (s, CHO) im Verhältnis 3:3:3:1:1:1.

C₂₃H₂₉FO₅ (404.5) Ber. C 68.30 H 7.23 F 4.69 Gef. C 68.58 H 7.41 F 4.62

20-Acetoxy-9-fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2f**): 320 mg **2c** läßt man, wie bei **2d** beschrieben, in 10 ml Pyridin mit 5 ml Acetanhydrid reagieren. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 225 mg (63%) **2f**. Schmp. 231–233°C, $[\alpha]_D^{25} = +112^\circ$.

UV: $\epsilon_{247} = 28500$. — IR: OH 3330, 20-OAc 1758, CHO 1675, 3-C=O 1652, C=C–C=O 1607/1600, C–O–R 1209/1050, C=C–H 889 cm⁻¹. — NMR (Py-D₅): $\delta = 1.18$ ppm (d, $J = 7.5$ Hz, 16 α -CH₃), 1.43 (s, 18-H), 1.67 (s, 19-H), 1.95 (s, 20-OAc), 3.37 (m, 16-H), 4.48 (m, $J_{HF} = 10$ Hz, 11-H), 6.27 (m, $W_{1/2} = 4.5$ Hz, 4-H), 6.43 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 2-H), 7.40 (d, $J = 10$ Hz, 1-H), 9.81 (s, CHO) im Verhältnis 3:3:3:3:1:1:1:1:1:1.

C₂₄H₂₉FO₅ (416.5) Ber. C 69.22 H 7.02 F 4.56 Gef. C 68.90 H 7.05 F 4.38

11 β -Hydroxy-3-oxo-20-propionyloxy-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2g**): 1 g 11 β ,20-Dihydroxy-3-oxo-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2b**)³⁾ werden, wie bei **2d** beschrieben, in 10 ml Pyridin mit 5 ml Propionsäureanhydrid umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 900 mg (78%) **2g**. Schmp. 234–240°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = +148^\circ$.

⁵⁾ K. Junkmann und G. K. Suchowsky, *Arzneim.-Forsch.* **10**, 921 (1960).

UV: $\epsilon_{249} = 27100$. — IR: OH 3380, Ester-CO 1755, CHO 1671, 3-C=O 1650, C=C—C=O 1610/1593, C—O—R \approx 1160, C=C—H 889 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): $\delta = 1.23$ ppm (t, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 1.25 (s, 18-H), 1.47 (s, 19-H), 2.53 (q, $J = 7.5$ Hz, CO— $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 4.43 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 11-H), 5.99 (m, $W_{1/2} = 4.5$ Hz, 4-H), 6.22 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 2-H), 7.20 (d, $J = 10$ Hz, 1-H), 9.54 (s, CHO) im Verhältnis 3:3:3:2:1:1:1:1:1.

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (398.5) Ber. C 72.34 H 7.59 O 20.07 Gef. C 72.32 H 7.70 O 20.42

21-Acetoxy-9-fluor-11 β -hydroxy-4,16-pregnadien-3,20-dion (**3d**): 1.6 g **2d** werden in 30 ml Dimethylformamid mit 800 mg wasserfreiem Kaliumacetat 1 h unter Stickstoff bei 110°C geführt. Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 97–98% Essigester/Hexan werden 800 mg (50%) **3d** erhalten. Schmp. 186–187°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +169^\circ$.

UV: $\epsilon_{239} = 25600$. — IR: OH 3550, C=C—H 3050/3020, 21-OAc 1733, C=C—C=O 1680/1663, C—C—C=O (Δ^4) 1611, C=C—C=O (Δ^{16}) 1580, C—O—R 1250 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): $\delta = 1.25$ ppm (s, 18-H), 1.58 (s, 19-H), 2.17 (s, 21-OAc), 4.30 (m, $J_{\text{HF}} = 11$ Hz, 11-H), 4.82/5.06 (AB-System, $J = 16$ Hz, 21-H), 5.78 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 4-H), 6.76 (m, $W_{1/2} = 6$ Hz, 16-H) im Verhältnis 3:3:3:1:2:1:1:1.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FO}_5$ (404.5) Ber. C 68.30 H 7.23 F 4.69 Gef. C 68.49 H 7.22 F 4.00

21-Acetoxy-11 β -hydroxy-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion (**3e**)¹⁾

a) Aus **2e**: 40 g 20-Acetoxy-11 β -hydroxy-3-oxo-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2e**)³⁾ werden, wie bei **3d** beschrieben, in 800 ml Dimethylformamid mit 20 g Kaliumacetat umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 14–16% Aceton/Methylenchlorid eluieren 19 g (47.5%) **3e**. Schmp. 202–203°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +141^\circ$.

UV: $\epsilon_{242} = 23600$. — IR: OH 3470, 21-OAc 1743, 20-C=O 1680, 3-C=O 1658, C=C—C=O (Δ^{14}) 1618/1600, C=C—C=O (Δ^{16}) 1581, C—O—R \approx 1230, C=C—H 885 cm^{-1} . — NMR (CDCl_3): $\delta = 1.27$ ppm (s, 18-H), 1.50 (s, 19-H), 2.16 (s, 21-OAc), 4.38 (m, $W_{1/2} = 10.5$ Hz, 11-H), 4.80/5.02 (AB-System, $J = 16$ Hz, 21-H), 5.99 (m, $W_{1/2} = 4.5$ Hz, 4-H), 6.24 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 2-H), 6.73 (t, $J = 2.5$ Hz, 16-H), 7.33 (d, $J = 10$ Hz, 1-H) im Verhältnis 3:3:3:1:2:1:1:1:1.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (384.5) Ber. C 71.85 H 7.34 O 20.81 Gef. C 71.62 H 7.66 O 20.31

b) Aus **1b**: 100 g 11 β ,17,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (**1b**)³⁾ läßt man, wie bei **2a** beschrieben, in 2.4 Liter Eisessig mit 10 g Zinkacetat-dihydrat reagieren. 98 g so erhaltenes, rohes 11 β ,20-Dihydroxy-3-oxo-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2b**)³⁾ werden, wie bei **2d** beschrieben, in 400 ml Pyridin mit 200 ml Acetanhydrid umgesetzt. Man isoliert 110 g rohes **2e**³⁾, das, wie bei **3d** beschrieben, in 1.5 Liter Dimethylformamid mit 55 g wasserfreiem Kaliumacetat umgesetzt wird. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 68–98% Essigester/Hexan eluieren 37 g (35%, bez. auf **1b**) **3e**. Schmp. 202–204°C (aus Aceton/Hexan). Nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum ist das Produkt mit dem nach a) erhaltenen identisch.

21-Acetoxy-9-fluor-11 β -hydroxy-16-methyl-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion (**3f**)⁶⁾

a) Aus **2f**: 2.3 g **2f** werden in Analogie zur Darstellung von **3d** in 50 ml Dimethylformamid umgesetzt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes mit 7.5–11% Aceton/Methylenchlorid erhält man 950 mg (41%) **3f**. Schmp. 224–227°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$.

⁶⁾ D. Taub, R. D. Hoffsommer und N. L. Wendler, J. Org. Chem. **25**, 2258 (1960).

UV: $\epsilon_{243} = 21800$. — IR: OH 3455, 21-OAc 1755/1747, C=C—C=O 1660, C=C—C—O 1625/1605, C—O—R 1225/1060, C=C—H 882 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.33$ ppm (s, 18-H), 1.61 (s, 19-H), 2.09 (s, 16-CH₃), 2.19 (s, 21-OAc), 4.30 (m, $J_{HF} = 12$ Hz, 11-H), 4.69/4.96 (AB-System, $J = 16$ Hz, 21-H), 6.12 (m, $W_{1/2} = 4.5$ Hz, 4-H), 6.32 (dd, $J = 10$ und 1.5 Hz, 2-H), 7.32 (d, $J = 10$ Hz, 1-H) im Verhältnis 3:3:3:3:1:2:1:1:1.

C₂₄H₂₉FO₅ (416.5) Ber. C 69.22 H 7.02 F 4.56 Gef. C 68.81 H 6.93 F 4.45

b) *Ausgehend von 1c*: 10 g 9-Fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**1c**)⁵⁾ läßt man, wie bei **2a** beschrieben, in 120 ml Eisessig mit 1 g Zinkacetat-dihydrat reagieren. Das erhaltene, rohe **2c** wird in Analogie zur Darstellung von **2f** aus **2c** in 150 ml Pyridin umgesetzt. Es werden 9 g rohes **2f** isoliert, die mit 4.5 g Lithiumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid 4 h unter Stickstoff bei 60°C gerührt werden. Die Lösung gießt man in Eis/Wasser und arbeitet das ausgefallene Produkt, wie bei **3d** beschrieben, auf. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 38–42% Aceton/Hexan eluieren 1.9 g (18%, bez. auf **1c**) **3f**. Schmp. 226–228°C (aus Aceton/Hexan). Nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum ist das Produkt mit dem nach a) erhaltenen identisch.

11 β -Hydroxy-21-propionyloxy-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion (**3g**): 700 mg **2g** werden in Analogie zur Darstellung von **3d** in 40 ml Dimethylformamid umgesetzt. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Diisopropyläther/Hexan erhält man 140 mg (20%) **3g**. Schmp. 159–161°C, $[\alpha]_D^{25} = +136^\circ$.

UV: $\epsilon_{242} = 21900$. — IR: OH 3405, Ester-Carbonyl 1750, 20-C=O 1682, 3-C=O 1650, C=C—C=O 1605/1595, C—O—R 1182, C=C—H 899/895 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): $\delta = 1.18$ ppm (t, $J = 7.5$ Hz, CH₂—CH₃), 1.27 (s, 18-H), 1.50 (s, 19-H), 2.46 (q, $J = 7.5$ Hz, CO—CH₂—CH₃), 4.38 (q, $J = 3$ Hz, 11-H), 4.80/5.02 (AB-System, $J = 16$ Hz, 21-H), 5.99 (m, $W_{1/2} = 4.5$ Hz, 4-H), 6.22 (dd, $J = 10$ und 1.5 Hz, 2-H), 6.70 (t, $J = 2.5$ Hz, 16-H), 7.31 (d, $J = 10$ Hz, 1-H) im Verhältnis 3:3:3:2:1:2:1:1:1:1.

C₂₄H₃₀O₅ (398.5) Ber. C 72.34 H 7.59 O 20.07 Gef. C 71.91 H 7.93 O 19.77

[126/73]