

## Eine neue Synthese von $11\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{16}$ -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- $\Delta^{16}$ -steroiden **3d–g**.

### A New Synthesis of $11\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{16}$ -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- $\Delta^{16}$ -steroids **3d–g**.

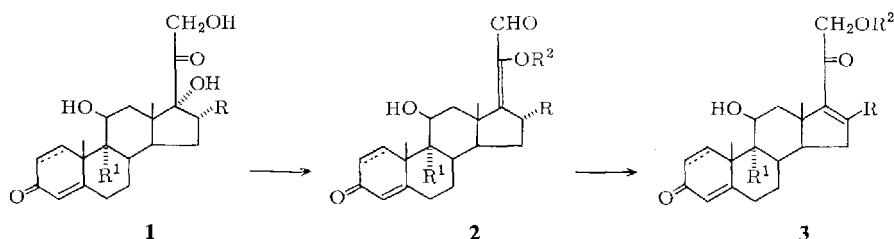
21-Acetoxy- $\Delta^{16}$ -steroids, wie z. B. **3e**, lassen sich nach Salce et al.<sup>1)</sup> aus 21-Acetoxy-17-acyloxy-20-ketosteroiden durch Erhitzen mit Kaliumacetat in Dimethylformamid darstellen. Wir haben eine weitere Methode zur Synthese der Verbindungen des Typs **3** aus 17,21-Dihydroxy-20-ketonen **1** gefunden. Danach stellt man aus den Hydroxyketonen **1** durch Mattox-Umlagerung<sup>2,3)</sup> die 17(20)-Enolaldehyde **2a–c** her, die mit Acetanhydrid in Pyridin die Enolacetate **2d–f** bilden. Diese isomericieren in Dimethylformamid unter Einwirkung eines basischen Katalysators, wie z. B. Kaliumacetat oder Lithiumcarbonat, bei erhöhter Temperatur zu den 21-Acetoxy- $\Delta^{16}$ -steroids **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  $\Delta^{16}$ -Steroids vorteilhaft, die Zwischenverbindungen **2a–f** ungereinigt weiterzuverarbeiten. Eine im Molekül vorhandene  $11\beta$ -Hydroxygruppe bleibt bei der Reaktionsfolge **1** → **3** unbeeinflußt, so daß hiermit  $11\beta$ -Hydroxy- $\Delta^{16}$ -steroids einfacher als nach der Methode von Salce et al.<sup>1)</sup> herstellbar sind. Weiterhin kann man über die Enolaldehyde **2a–c** durch Veresterung mit Carbonsäure-anhydriden  $\Delta^{16}$ -Steroids mit verschiedenartigen Estergruppen an C-21 synthetisieren. So wurde beispielsweise über das Enolpropionat **2g** das  $\Delta^{16}$ -21-Propionat **3g** erhalten.

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

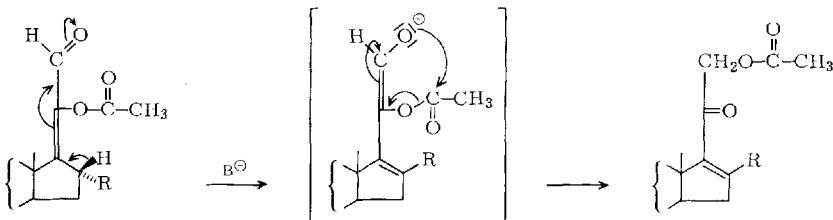
<sup>2)</sup> V. R. Mattox, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4340 (1952).

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



	R	R <sup>1</sup>
<b>1a</b>	H	F
<b>b</b>	H	H      Δ <sup>1</sup>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	F      Δ <sup>1</sup>

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>2,3a</b>	H	F	H
<b>b</b> <sup>3)</sup>	H	H	H
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	F	H
<b>d</b>	H	F	COCH <sub>3</sub>
<b>e</b>	H	H	COCH <sub>3</sub>
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	F	COCH <sub>3</sub>
<b>g</b>	H	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>



B = Base

R = H, CH<sub>3</sub>

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

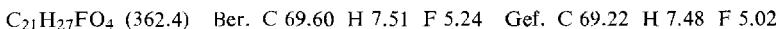
Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden bei 25°C in 0,5 proz. Lösung in Chloroform, die UV-Spektren in Methanol mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in KBr mit dem Perkin Elmer 621 und die NMR-Spektren mit dem Varian HA 100 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-pregn-3,20-dion (**1a**)<sup>4)</sup> werden in 180 ml Eisessig mit 400 mg Zinkacetat-dihydrat 2 h bei 120°C unter Stickstoff geführt. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen. Man wäscht mit Wasser (nicht mit

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

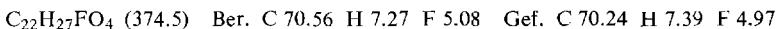
$\text{NaHCO}_3$ -Lösung) neutral und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 5.1–6.4% Aceton/Methylenchlorid eluieren 800 mg (24%) **2a**. Schmp. 253–254°C (Zers.) (aus Aceton/Hexan),  $[\alpha]_D^{25} = +151^\circ$ .

UV:  $\epsilon_{239} = 17200$ ,  $\epsilon_{285} = 10700$ . — IR: OH 3480/3360, C=C—H 3020, 3-C=O 1658, C=C—C=O/CHO 1628, C—O—R 1040  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR (Py-D<sub>5</sub>):  $\delta = 1.49$  ppm (s, 18-H), 1.68 (s, 19-H), 4.47 (m,  $J_{\text{HF}} = 10$  Hz, 11-H), 5.89 (d,  $J = 1.5$  Hz, 4-H), 9.78 (s, CHO) im Verhältnis 3:3:1:1:1.



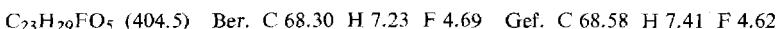
*9-Fluor- $11\beta,20$ -dihydroxy- $16\alpha$ -methyl-3-oxo- $1,4,17(20)$ -pregnatrien-21-al (2c):* 5 g 9-Fluor- $11\beta,17,21$ -trihydroxy- $16\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**1c**)<sup>5)</sup> werden, wie bei **2a** beschrieben, in 300 ml Eisessig mit 1 g Zinkacetat-dihydrat umgesetzt. 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  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.25$  ppm (d,  $J = 7.5$  Hz, 16 $\alpha$ -CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 18-H), 1.60 (s, 19-H), 3.33 (m, 16-H), 4.35 (m,  $J_{\text{HF}} = 11$  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.



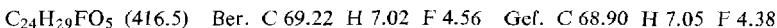
*20-Acetoxy-9-fluor- $11\beta$ -hydroxy-3-oxo- $4,17(20)$ -pregnadien-21-al (2d):* 8.4 g **2a** werden in 40 ml Pyridin mit 20 ml Acetanhydrid 5 h bei Raumtemp. unter Stickstoff stehengelassen. Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt saugt man ab, wäscht mit Wasser, nimmt in 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  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.23$  ppm (s, 18-H), 1.56 (s, 19-H), 2.24 (s, 20-OAc), 4.30 (m,  $J_{\text{HF}} = 10$  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.



*20-Acetoxy-9-fluor- $11\beta$ -hydroxy- $16\alpha$ -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  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR (Py-D<sub>5</sub>):  $\delta = 1.18$  ppm (d,  $J = 7.5$  Hz, 16 $\alpha$ -CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18-H), 1.67 (s, 19-H), 1.95 (s, 20-OAc), 3.37 (m, 16-H), 4.48 (m,  $J_{\text{HF}} = 10$  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.



*$11\beta$ -Hydroxy-3-oxo-20-propionyloxy- $1,4,17(20)$ -pregnatrien-21-al (2g):* 1 g  $11\beta,20$ -Dihydroxy-3-oxo- $1,4,17(20)$ -pregnatrien-21-al (**2h**)<sup>3)</sup> 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.),  $[\alpha]_D^{25} = +148^\circ$ .

<sup>5)</sup> 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<sup>-1</sup>. — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.23 ppm (t,  $J$  = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 18-H), 1.47 (s, 19-H), 2.53 (q,  $J$  = 7.5 Hz, CO—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 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.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (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 $\beta$ -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 gerührt. Die Lösung wird in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenechlorid 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 ( $\Delta^4$ ) 1611, C=C—C=O ( $\Delta^{16}$ ) 1580, C—O—R 1250 cm<sup>-1</sup>. — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.25 ppm (s, 18-H), 1.58 (s, 19-H), 2.17 (s, 21-OAc), 4.30 (m,  $J_{HF}$  = 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.

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub> (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 $\beta$ -hydroxy-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion (3e)<sup>1)</sup>*

a) Aus **2e**: 40 g 20-Acetoxy-11 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2e**)<sup>3)</sup> werden, wie bei **3d** beschrieben, in 800 ml Dimethylformamid mit 20 g Kaliumacetat umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 14–16% Aceton/Methylenechlorid 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 ( $\Delta^{1,4}$ ) 1618/1600, C=C—C=O ( $\Delta^{16}$ ) 1581, C—O—R  $\approx$  1230, C=C—H 885 cm<sup>-1</sup>. — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 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.

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> (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 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (**1b**)<sup>3)</sup> lässt man, wie bei **2a** beschrieben, in 2.4 Liter Eisessig mit 10 g Zinkacetat-dihydrat reagieren. 98 g so erhaltenes, rohes 11 $\beta$ ,20-Dihydroxy-3-oxo-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al (**2b**)<sup>3)</sup> werden, wie bei **2d** beschrieben, in 400 ml Pyridin mit 200 ml Acetanhydrid umgesetzt. Man isoliert 110 g rohes **2e**<sup>3)</sup>, 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 $\beta$ -hydroxy-16-methyl-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion (3f)<sup>6)</sup>*

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/Methylenechlorid erhält man 950 mg (41%) **3f**. Schmp. 224–227°C (aus Aceton/Hexan),  $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$ .

<sup>6)</sup> 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<sup>-1</sup>. — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.33$  ppm (s, 18-H), 1.61 (s, 19-H), 2.09 (s, 16-CH<sub>3</sub>), 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 3:3:3:1:2:1:1:1.

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub> (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 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (**1c**)<sup>5)</sup> 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 $\beta$ -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<sup>-1</sup>. — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.18$  ppm (t,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 18-H), 1.50 (s, 19-H), 2.46 (q,  $J = 7.5$  Hz, CO—CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 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.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> (398.5) Ber. C 72.34 H 7.59 O 20.07 Gef. C 71.91 H 7.93 O 19.77

[126/73]