

17-Pivalate in der Pregnanreihe

Klaus Annen*, Helmut Hofmeister, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstraße 170 – 178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 6. Dezember 1982

Die sterisch gehinderte 17-Hydroxygruppe in Pregnanen läßt sich nur in Gegenwart einer 21-Acetoxygruppe mit Pivalinsäureanhydrid/4-(Dimethylamino)pyridin verestern. Nach dieser Methode wird aus **4c** über **5c** das Corticosteroid **6** synthetisiert. Dagegen kann das 21-Desoxy-17-pivalat **2e** nur auf Umwegen aus dem 21-Pivalat **1d** über das Umlagerungsprodukt **2b**, das Mesylat **2c** und das 21-Bromid **2d** hergestellt werden. Die weitere Überführung in das 6 α -Methyl-derivat **8** erfolgt über das 6-Methylensteroid **7**.

17-Pivalate Derivatives of Pregnane

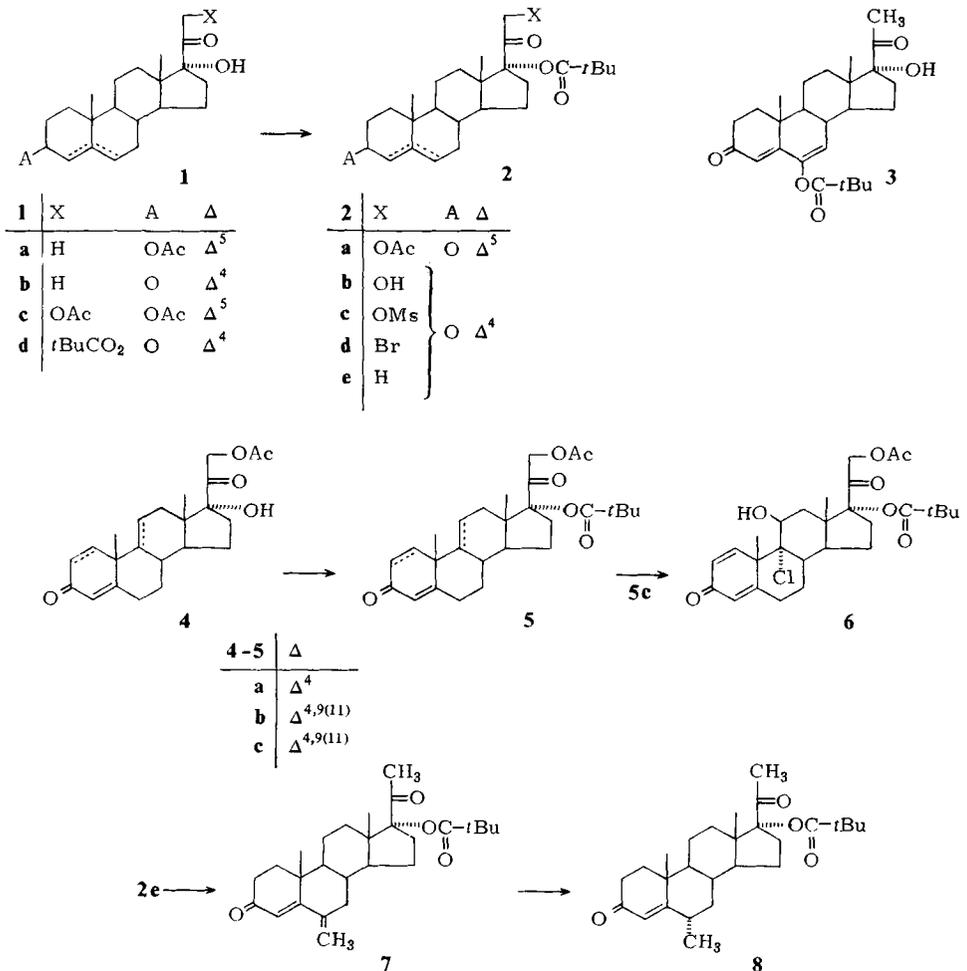
The sterically hindered hydroxy group at C-17 of pregnane derivatives can be esterified by pivalic anhydride/4-(dimethylamino)pyridine only in the presence of an acetoxy group at C-21. Starting from **4c**, the synthesis of corticosteroid **6** can be achieved *via* **5c** by application of this method. However, the 21-deoxypivalate **2e** can be obtained only by intramolecular transesterification of **1d** to yield **2b**, followed by mesylation, and reduction of the corresponding bromide **2d**. Further transformation of **2e** into the 6 α -methyl compound **8** proceeds by transfer hydrogenation and isomerization of the intermediate 6-methylene steroid **7**.

Bekanntlich werden 17-Hydroxyprogesteronderivate erst nach Veresterung der tertiären Hydroxylgruppe zu starken, oral wirksamen Gestagenen¹⁾. Ebenso wirken 17-Acylate des Hydrocortisons und Prednisolons lokal wesentlich stärker entzündungshemmend²⁾ als die entsprechenden 17-Hydroxyverbindungen.

Obwohl 21-Pivalate von Corticosteron- und Prednisolonderivaten als Wirkstoffe in einigen Corticoid-Handelspräparaten³⁾ enthalten sind und auch das 17-Pivalat des 17-Ethinyl-19-nortestosterons⁴⁾ bekannt ist, wurden 17-Pivalate in der Pregnanreihe bisher noch nicht hergestellt, so daß deren Synthese für uns von chemischem und biologischem Interesse ist.

In jüngster Zeit wurde die Acylierung sterisch gehinderter Hydroxylgruppen mit Hilfe von 4-(Dimethylamino)pyridin⁵⁾ (DMAP) als Katalysator häufig angewandt. Diese Methode versagt aber, wenn man versucht, 17-Hydroxy-21-desoxypregnane wie **1a** und **1b** mit dem hochverzweigten Pivalinsäureanhydrid in Diethylenglycoldimethylether unter Zusatz von DMAP zu verestern. Nach einer Reaktionszeit von 4 Tagen isoliert man im Falle von **1a** nur Ausgangsmaterial, während **1b** ohne Veresterung der 17-Hydroxylgruppe teilweise das 6-Enolpivalat **3** bildet, das wahrscheinlich wegen fehlender Inertgasatmosphäre aus **1b** durch Oxidation mit Luftsauerstoff an C-6 und anschließender Enolatbildung⁶⁾ entstanden ist.

Läßt man das Steroid **1c**, das eine 21-Acetoxyfunktion trägt, mit Pivalinsäureanhydrid/DMAP in Diethylenglycoldimethylether (Diglyme) reagieren, erhält man nach 3 d in 70proz. Ausbeute das 17-Pivalat **2a**. Die Ausbeute an **2a** sinkt auf ca. 15%, wenn man als Lösungsmittel Pyridin statt Diglyme wählt. Daß sich im Gegensatz zu **1a** und **1b** aus **1c** ein 17-Pivalat herstellen läßt, beruht vermutlich auf dem Vorhandensein aktivierter Protonen an C-21, die die Bildung eines instabilen 21-Acetoxy-20,21-enol-20-pivaloyl-Zwischenproduktes ermöglichen, aus dem die Pivaloylgruppe an C-20 zur tertiären 17-Hydroxylgruppe wandern kann. Mit dem System Pivalinsäureanhydrid/DMAP in Diglyme wurde somit ein Weg gefunden, auf dem die 17-Hydroxylgruppen in **4a** – **4c** in die entsprechenden 17-Pivalate **5a** – **5c** übergeführt werden können, wobei **5c** in ca. 70proz. Ausbeute erhalten wird, während man **5a** und **5b** in 20- bzw. 30proz. Ausbeute isoliert.



Ferner wurde festgestellt, daß Reaktionsverlauf und Ausbeute an 17-Pivalat **5c** sowohl vom gewählten Lösungsmittel als auch vom Pivalinsäurederivat abhängig sind⁹⁾. So entsteht **5c** aus **4c** bei Anwendung der Reaktionssysteme Pivalinsäureanhydrid/DMAP/Pyridin bzw. Pivaloylchlorid/DMAP/Diglyme nur in ca. 20 – 30proz. Ausbeute. Mit Pivaloylchlorid/DMAP/Pyridin bildet sich nach 25 h aus **4c** nicht das erwartete **5c**. Man isoliert das 21-Acetoxy-1,4,9,16-pregnatetraen-3,20-dion⁷⁾, dessen Δ^{16} -Doppelbindung aus der intermediären Bildung eines 17-Pivalats entstanden ist⁸⁾.

5c läßt sich nach Chlorhydrinanlagerung⁹⁾ mit *N*-Chlorsuccinimid und Perchlorsäure in das 21-Acetoxy-9-chlor-11 β -hydroxy-17-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion¹⁰⁾ (**6**) überführen, einem topisch antiinflammatorisch stark wirksamen Corticoid mit nur geringen systemischen Nebenwirkungen.

Da eine direkte Überführung des 17-Hydroxyprogesterons in das entsprechende 17-Pivalat nach der beschriebenen Methode nicht gelingt, wurde versucht, die Synthese des gewünschten Steroids **2e** auf einem Umweg zu erreichen. Ausgehend vom 21-Pivalat **1d**, das aus Reichstein-Substanz S¹¹⁾ mit Pivalinsäureanhydrid in Pyridin herstellbar ist, läßt sich durch intramolekulare Umacylierung¹²⁾ mit Lithium-dimethylcuprat in Tetrahydrofuran das 17-Pivalat **2b** erhalten, das nach Überführung in das 21-Mesylat **2c** und 21-Bromid **2d** mit Tributylzinnhydrid¹³⁾ zum gewünschten 17-Pivaloxyprogesteron (**2e**) reagiert.

Die weitere Umsetzung zur 6 α -Methylverbindung **8** erfolgt durch direkte Methylierung¹⁴⁾ zu **7** und anschließende Transferhydrierung¹⁵⁾ mit Cyclohexen und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator. Verbindung **8** erwies sich am Kaninchen als gleich stark gestagen wirksam wie 17-Hydroxyprogesteron-capronat¹⁶⁾ während die an C-6 unsubstituierte Verbindung **2e** deutlich schwächer gestagen wirkt (Tab. 1).

Tab. 1. Progestative Wirkung der Verbindungen **2e** und **8** verglichen mit 17-Hydroxyprogesteron-capronat

| Verbindung | Clauberg-Test ¹⁷⁾ Dosis, s. c. [mg/Tier] | McPhail-Wert | |
|--------------------------------|--|--------------|------|
| | | 8 d | 12 d |
| 2e | 3 | 1.4 | 1.7 |
| 8 | 3 | 3.0 | 2.0 |
| 17-Hydroxyprogesteron-capronat | 3 | 2.9 | 2.0 |

Den Herren *R. Droschinski* und *N. Gallus* danken wir sehr für die geschickte experimentelle Mitarbeit. Herrn Prof. Dr. *H. Vorbrüggen* danken wir für Diskussionsbeiträge. Herrn Dr. *A. Seeger* gilt unser Dank für die Interpretation der Spektren.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kapillar-Apparatur (Büchi 510), unkorrigiert. – Optische Drehungen: bei 25°C, 0.5proz. Lösung in Chloroform. – NMR-Spektren: wenn nicht anders angegeben, Bruker HX 90 oder Varian HA-100, in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard. – IR-Spektren: getemperte KBr-Tabletten, Perkin-Elmer Modelle 621 und 580 B. – UV-Spektren: Cary 14, in Methanol.

Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradientenmethode. – Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle durchgeführt.

Unter „üblicher Aufarbeitung“ ist zu verstehen: Die Lösung wird (eventuell nach Einengen) in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Dichlormethan gelöst, die Lösung gegebenenfalls mit verdünnter Essigsäure oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 50°C i. Vak. eingedampft.

3 β ,21-Diacetoxy-17-trimethylacetoxy-5-pregnen-20-on (2a): Man rührt eine Suspension von 1.0 g (2.3 mmol) **1c**¹⁸⁾ und 3.0 g (24.6 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) in 12.5 ml Diethylenglycoldimethylether und 3 ml (14.7 mmol) Trimethylelessigsäureanhydrid 8 d bei 80°C . Das Gemisch wird auf salzsaures Wasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird einer Wasserdampfdestillation unterworfen und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 0–33% Hexan/Essigester chromatographiert; Ausb. 837 mg (70%) **2a**, Schmp. 157°C (aus Aceton/Hexan). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45.1^\circ$. – IR: 1735 (20-C=O und Ester), 1240, 1155, 1145 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.74$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.02 (s, 3H, CH_3 -19), 1.26 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.04 (s, 3H, 3-OAc), 2.11 (s, 3H, 21-H), 4.61 und 4.89 (AB-System, $J = 17$ Hz, 2H, 21-H), 5.38 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 6-H), 4.58 (m, $W_{1/2} = 22$ Hz, 1H, 3 α -H).

$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_7$ (516.7) Ber. C 69.74 H 8.58 O 21.68 Gef. C 69.64 H 8.63 O 21.64

17-Hydroxy-21-trimethylacetoxy-4-pregnen-3,20-dion (1d): Zu einer Lösung von 30.0 g (86.8 mmol) 17,21-Dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion¹¹⁾ in 300 ml Pyridin tropft man bei 0°C unter Rühren 12 ml (97.5 mmol) Trimethylelessigsäurechlorid. Anschließend rührt man noch 2 h bei 0°C und arbeitet wie üblich auf; Ausb. 37.2 g (99%) **1d**, Schmp. 276°C (aus Aceton). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +134.8^\circ$. – IR: 3640 (OH), 1750, 1730 (20-C=O und Ester), 1660 (3-C=O), 1615 (C=C, Δ^4), 1240, 1190 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]$ Pyridin): $\delta = 0.85$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.02 (s, 3H, CH_3 -19), 1.34 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 5.28 und 5.46 (AB-System, $J = 17$ Hz, 2H, 21-H), 5.79 (s, 1H, 4-H), 7.02 (s, 1H, OH).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_5$ (430.6) Ber. C 72.53 H 8.90 O 18.58 Gef. C 72.67 H 9.09 O 18.49

21-Mesyloxy-17-trimethylacetoxy-4-pregnen-3,20-dion (2c): Unter Argon und Rühren tropft man zu einer Suspension von 46.5 g (0.24 mol) fein gemörsertem Kupfer(II)-jodid in 930 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0°C 180 ml (0.28 mol) einer 5proz. Methyllithiumlösung in Ether. Die nunmehr gelbliche Lösung wird 15 min bei 0°C gerührt, auf -30°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 37.0 g (0.08 mol) **1d** in 1.4 l eines Gemisches aus Tetrahydrofuran und Dioxan (Verhältnis 1 : 1) versetzt. Nach 25 min wird die Reaktionslösung in eine eiskalte, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung eingerührt und wie üblich aufgearbeitet. **2b** wird ohne Reinigung in 120 ml Pyridin suspendiert und mit 4.8 ml (0.06 mol) Methansulfonylchlorid 45 min bei -10°C gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung chromatographiert man das Rohprodukt mit 0–20% Hexan/Aceton; Ausb. 8.6 g (20%) **2c**, bezogen auf **1d**, Schmp. 129°C (Hexan). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57^\circ$. – UV: $\lambda_{\text{max}} = 241$ nm ($\epsilon = 17000$). – IR: 1740, 1725 (20-C=O und Ester), 1670 (3-C=O), 1615 (C=C, Δ^4), 1360, 1180 (– SO_2 –O–), 1160, 1140 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.75$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.20 (s, 3H, CH_3 -19), 1.22 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.20 (s, 3H, CH_3 – SO_2 –), 4.84 und 4.92 (AB-System, $J = 17$ Hz, 2H, 21-H), 5.76 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{S}$ (508.7) Ber. C 63.75 H 7.93 S 6.30 Gef. C 63.91 H 7.82 S 6.04

21-Brom-17-trimethylacetoxy-4-pregnen-3,20-dion (2d): Eine Suspension von 8.2 g (16.1 mmol) **2c** und 8.2 g (94.4 mmol) Lithiumbromid in 165 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird 1 h bei 80°C Badtemp. gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 0–10% Dichlormethan/Aceton chromatographiert; Ausb. 4.9 g (62%) **2d**, Schmp. 189°C (Zers.-P., kristallisiert aus Aceton/Hexan). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +91.6^\circ$. – IR: 1725 (20-C=O und Ester),

1670 (3-C=O), 1620 (C=C, Δ^4), 1170, 1155, 1140 cm^{-1} (C-O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.75$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.22 (s, 3H, CH_3 -19), 1.25 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.90 und 3.98 (AB-System, $J = 13$ Hz, 2H, 21-H), 5.77 (s, 1H, 4-H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrO}_4$ (493.5) Ber. C 63.28 H 7.56 Br 16.19 Gef. C 63.45 H 7.38 Br 15.96

17-Trimethylacetoxy-4-pregnen-3,20-dion (2e): Eine Lösung von 4.7 g (9.5 mmol) **2d** in 105 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon mit 30.5 ml Tributylzinnhydrid sowie zwei Spatelspitzen α, α' -Azobis(isobutyronitril) 8 h bei 50°C Badtemp. gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 0–60% Hexan/Essigester chromatographiert; Ausb. 3.2 g (80%) **2e**, Schmp. 180°C (aus Aceton/Hexan). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +59.8^\circ$. – IR: 1725, 1715 (20-C=O und Ester), 1675 (3-C=O), 1620 (C=C, Δ^4), 1170, 1155, 1140 cm^{-1} (C-O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.69$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.20 (s, 3H, CH_3 -19), 1.24 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.02 (s, 3H, CH_3 -CO-), 5.76 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4$ (414.6) Ber. C 75.33 H 9.24 O 15.44 Gef. C 75.56 H 9.11 O 15.28

17-Hydroxy-6-trimethylacetoxy-4,6-pregnadien-3,20-dion (3): Eine Lösung von 2.0 g (6.1 mmol) **1b**⁽¹⁸⁾ in 25 ml Diethylenglycoldimethylether wird mit 6.0 g (49.2 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin und 6.0 ml (29.4 mmol) Trimethyllessigsäureanhydrid 96 h bei 80°C Badtemp. gerührt. Man arbeitet wie für **2a** beschrieben auf und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–12% Dichlormethan/Aceton; Ausb. 924 mg (36%) **3**, Schmp. 200°C (aus Aceton/Hexan). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27.3^\circ$. – IR: 3490 (OH), 1750 (C=O, Ester), 1705 und 1695 (20-C=O), 1660 (3-C=O), 1635 (C=C, Δ^4), 1590 (C=C, Δ^6), 1125 cm^{-1} (C-O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.78$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.20 (s, 3H, CH_3 -19), 1.31 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.27 (s, 3H, CH_3 -CO-), 2.93 (s, 1H, OH), 5.75 (s, 2H, 4-H und 7-H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (428.6) Ber. C 72.87 H 8.47 O 18.67 Gef. C 72.77 H 8.20 O 18.73

21-Acetoxy-17-trimethylacetoxy-4-pregnen-3,20-dion (5a): 1.0 g (2.6 mmol) **4a**⁽¹⁹⁾ wird analog **2a** mit 3 ml (14.7 mmol) Trimethyllessigsäureanhydrid und 3.0 g (24.6 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin 4 d gerührt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 0–3% Dichlormethan/Aceton chromatographiert; Ausb. 185 mg (15%) **5a**, Schmp. 162°C (aus Aceton/Hexan). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +67.6^\circ$. – IR: 1735 (20-C=O und Ester), 1675 (3-C=O), 1615 (C=C, Δ^4), 1240, 1155, 1145 cm^{-1} (C-O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.79$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.21 (s, 3H, CH_3 -19), 1.28 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.13 (s, 3H, 21-OAc), 4.61 und 4.91 (AB-System, $J = 17$ Hz, 2H, 21-H), 5.77 (m, $W_{1/2} = 3$ Hz, 1H, 4-H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_6$ (472.6) Ber. C 71.16 H 8.53 O 20.31 Gef. C 70.93 H 8.74 O 20.57

21-Acetoxy-17-trimethylacetoxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion (5b): 1.0 g (2.6 mmol) **4b**⁽²⁰⁾ wird analog **5a** mit 3 ml (14.7 mmol) Trimethyllessigsäureanhydrid und 3.0 g (24.6 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert; Ausb. 380 mg (31%) **5b**, Schmp. 170°C (aus Aceton/Hexan). – IR: 3050 (–CH=C), 1740 (20-C=O und Ester), 1670 (3-C=O), 1615 (C=C, Δ^4), 1240, 1158, 1143 cm^{-1} (C-O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.74$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.27 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.35 (s, 3H, CH_3 -19), 2.11 (s, 3H, 21-OAc), 4.62 und 4.90 (AB-System, $J = 17$ Hz, 2H, 21-H), 5.57 (d, $J = 6$ Hz, 1H, 11-H), 5.77 (d, $J = 1$ Hz, 1H, 4-H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (470.6) Ber. C 71.46 H 8.14 O 20.40 Gef. C 71.55 H 8.31 O 20.65

21-Acetoxy-17-trimethylacetoxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion (5c): 1.0 g (2.6 mmol) **4c**⁽²¹⁾ wird analog **5a** mit 3.0 g (24.6 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin und 3.0 ml (14.7 mmol) Trimethyllessigsäureanhydrid umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert; Ausb. 820 mg (67%) **5c**, Schmp. 231°C (aus Aceton/Hexan). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.5^\circ$. – UV: $\lambda_{\text{max}} = 239$ nm ($\epsilon = 15900$). – IR: 3050 (–CH=C), 1738 (20-C=O und Ester), 1662 (3-C=O), 1625 (C=C, Δ^4), 1605 (C=C, Δ^1), 1240, 1160, 1140 cm^{-1} (C-O). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.76$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.28 [s, 9H,

$C(CH_3)_3$, 1.41 (s, 3H, CH_3 -19), 2.07 (s, 3H, 21-OAc), 4.61 und 4.88 (AB-System, $J = 16$ Hz, 2H, 21-H), 5.59 (d, $J = 6$ Hz, 1H, 11-H), 6.08 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H), 6.28 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 1-H).

$C_{28}H_{36}O_6$ (468.6) Ber. C 71.77 H 7.74 O 20.49 Gef. C 71.52 H 7.96 O 20.62

21-Acetoxy-9-chlor-11 β -hydroxy-17-trimethylacetoxy-1,4-pregnen-3,20-dion (6): Eine Lösung von 4.8 g (10.2 mmol) **5c** in 48 ml Dioxan wird mit 4.5 g (33.7 mmol) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Nach Zugabe von 24 ml 10proz. wäßriger Perchlorsäure rührt man 1.5 h bei Raumtemp. weiter. Man arbeitet wie üblich auf und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–8% Dichlormethan/Aceton; Ausb. 3.4 g (64%) **6**, Schmp. 249°C (aus Aceton/Methanol/Hexan). – $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ$ (Pyridin). – UV: $\lambda_{max} = 239$ nm ($\epsilon = 15500$). – IR: 3450 (OH), 1745 (20-C=O und Ester), 1665 (3-C=O), 1630, 1610 (C=C, Δ^1 und Δ^4), 1245, 1170, 1150 cm^{-1} (C–O). – 1H -NMR ($[D_3]$ Pyridin): $\delta = 1.28$ [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.38 (s, 3H, CH_3 -18), 1.82 (s, 3H, CH_3 -19), 2.01 (s, 3H, 21-OAc), 4.90 (t, $J = 3$ Hz, 1H, 11-H), 4.90 und 5.07 (AB-System, $J = 16$ Hz, 2H, 21-H), 6.28 (m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 1H, 4-H), 6.51 (dd, $J = 10$ und 2 Hz, 1H, 2-H), 7.32 (d, $J = 4$ Hz, 1H, 11-OH), 7.49 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 1-H).

$C_{28}H_{37}ClO_7$ (521.1) Ber. C 64.55 H 7.16 Cl 6.80 Gef. C 64.61 H 7.43 Cl 7.02

6-Methylen-17-trimethylacetoxy-4-pregnen-3,20-dion (7): Eine Suspension von 2.0 g (14.7 mmol) Natriumacetat in 60 ml wasserfreiem Chloroform und 3.9 ml (42.5 mmol) Phosphorylchlorid wird 1 h bei 70°C Badtemp. gerührt. Nach Zugabe von 2.0 g (4.8 mmol) **2e** werden weitere 3.9 ml (42.5 mmol) Phosphorylchlorid hinzugegeben, und es wird 6 h bei 70°C Badtemp. weitergerührt. Man kühlt ab und fügt so viel einer gesättigten wäßrigen Sodalösung hinzu, bis die wäßrige Phase alkalisch bleibt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 0–35% Hexan/Essigester chromatographiert; Ausb. 1.1 g (54%) **7** als Schaum. – $[\alpha]_D^{25} = +150^\circ$. – UV: $\lambda_{max} = 260$ nm ($\epsilon = 9500$). – IR: 3080 und 3040 (–CH=C), 1725 (20-C=O und Ester), 1675 (3-C=O), 1630 (C=C, Δ^4), 1600 (C=C, 6-C=CH₂), 1150 cm^{-1} (C–O). – 1H -NMR: $\delta = 0.69$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.11 (s, 3H, CH_3 -19), 1.24 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 2.02 (s, 3H, 21-OAc), 4.96 und 5.09 (2t, $J = 2$ Hz, 2H, 6-C=CH₂), 5.92 (s, 1H, 4-H).

$C_{27}H_{38}O_4$ (426.6) Ber. C 76.02 H 8.98 O 15.00 Gef. C 76.38 H 9.17 O 14.63

6 α -Methyl-17-trimethylacetoxy-4-pregnen-3,20-dion (8): Eine Lösung von 0.8 g (1.9 mmol) **7** in 40 ml 2-Propanol und 2.4 ml (23.7 mmol) Cyclohexen wird mit 170 mg (9.64proz., Fa. Degussa) Palladium/Aktivkohle 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man saugt den Katalysator ab, wäscht mit Dichlormethan nach und rührt das Filtrat mit 4.0 ml konz. Salzsäure 30 min bei Raumtemp. Nach dem Einengen auf ein Drittel des Reaktionsvolumens gibt man auf Eis/Wasser und arbeitet wie üblich auf. Das Rohprodukt wird mit 0–20% Hexan/Essigester chromatographiert; Ausb. 649 mg (81%) **8**, Schmp. 130°C (aus Aceton/Hexan). – $[\alpha]_D^{25} = +43.5^\circ$. – IR: 1720 (20-C=O und Ester), 1680, 1670 (3-C=O), 1610 (C=C, Δ^4), 1160, 1145 cm^{-1} (C–O). – 1H -NMR: $\delta = 0.69$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 6 α -CH₃), 1.20 (s, 3H, CH_3 -19), 1.23 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 2.02 (s, 3H, 21-OAc), 5.82 (d, $J = 2$ Hz, 1H, 4-H).

$C_{27}H_{40}O_4$ (428.6) Ber. C 75.66 H 9.41 O 14.93 Gef. C 75.88 H 9.64 O 15.14

¹⁾ M. E. Davies und G. L. Wied, J. Clin. Endocrinol. Metab. **15**, 923 (1953).

²⁾ M. K. Polano, D. Duurmond, M. A. van der Lely und P. Warnaar, Br. J. Dermatol. **83**, 93 (1970); A. W. McKenzie und R. M. Atkinson, Arch. Dermatol. **89**, 741 (1964).

³⁾ Z. B. Fluocortolonpivalat [INN] in Ultralan® und Ultraproct® der Fa. Schering AG; Clacortolonpivalat [INN] in Kaban® der Fa. Asche AG; Flumetason-21-pivalat [INN] Locacorten-Vioform® der Fa. Ciba-Geigy GmbH.

- 4) J. Müller und J. E. Herz, *Steroids* **34**, 793 (1979).
- 5) W. Steglich und G. Höfle, *Angew. Chem.* **81**, 1001 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 981 (1969); G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 569 (1978).
- 6) Vgl. T. J. Cousineau, S. L. Cook und J. A. Secrist, *Synth. Commun.* **9**, 157 (1979); R. R. Izac, P. Schneider, M. Swain und W. Fenical, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 817; R. W. Draper, J. Berkenkopf, E. Carlon, X. Fernandez, M. Monahan und B. N. Lutsky, *Arzneim.-Forsch.* **32**, 317 (1982).
- 7) H. Hofmeister, H. Laurent, G. A. Hoyer und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **107**, 1235 (1974).
- 8) Vgl. L. Salce, G. G. Hazen und E. F. Schoenewaldt, *J. Org. Chem.* **35**, 1681 (1970).
- 9) Analog J. Fried und E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 2273 (1953).
- 10) Schering AG (Erf. K. Annen, H. Laurent, H. Hofmeister, R. Wiechert, J.-F. Kapp und H. Wendt), D.O.S. 2932165 (26. Feb. 81) [*Chem. Abstr.* **95**, 187528e (1981)].
- 11) H. J. Ringold, G. Rosenkranz und F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 820 (1956).
- 12) Glaxo Laboratories Ltd. (Erf. G. H. Phillipps, B. M. Bain und G. Durrant), D.O.S. 2340591 (7. März 74) [*Chem. Abstr.* **81**, 4142t (1974)].
- 13) K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent, K. Petzoldt, A. Seeger und R. Wiechert, *Chem. Ber.* **113**, 3827 (1980).
- 14) K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Synthesis* **1982**, 34.
- 15) D. Burn, D. N. Kirk und V. Petrow, *Tetrahedron* **21**, 1619 (1965).
- 16) E. Diczfalusy, *Acta Endocrinol. (Copenhagen)* **35**, 59 (1960).
- 17) G. Erhart und H. Ruschig (Herausgeber) *Arzneimittel*, 2. Aufl., Bd. 3, S. 209, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 18) J. V. Euw und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **24**, 879 (1941).
- 19) J. Heer und K. Miescher, *Helv. Chim. Acta* **34**, 359 (1951); F. A. Cutler jr., L. Mandell, J. F. Fisher, D. Shew und J. M. Chernerda, *J. Org. Chem.* **24**, 1629 (1959); K. Syhora, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **26**, 1026 (1961).
- 20) E. M. Chamberlin, E. W. Tristram, T. Utne und J. M. Chernerda, *J. Org. Chem.* **25**, 295 (1960).
- 21) J. Elks und G. H. Phillipps, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4573.

[186/82]