

CCA-1617

YU ISSN 0011-1643

UDC 547.92

Original Scientific Paper

Synthese von 19-Hydroxyaldosteron Ueber Steroide 236. Mitteilung**

Michel Biollaz, Hermann Fuhrer** und Jaroslav Kalvoda

Departement Forschung, Division Pharma, Ciba-Geigy AG, Basel

Received July 5, 1985

Ausgehend von 19-Hydroxycorticosteron (IV), das unter Verwendung intramolekularer Radikalreaktionen (Barton-, bzw. Hypojodit-Reaktion) aus 19-unsubstituierten Vorläufern zugänglich ist, wurde durch Photolyse des entsprechenden 11-Nitrits VI das 19-Hydroxyaldosteron-diacetat (IX) erhalten. In einer analogen Sequenz entstand auch aus dem in 1,2-Stellung dehydrierten Nitrit XIII das 1-Dehydro-19-hydroxyaldosteron-diacetat (XVI). Der Angriff des in der Photolyse-Stufe intermediär gebildeten 11β -O-Radikals erfolgte in beiden Fällen selektiv an der C(18)-Methylgruppe.

Durch die formelle Einführung einer zusätzlichen Sauerstoff-Funktion in Stellung 19 von Aldosteron-Derivaten wurden sowohl die Bindung an den cytoplasmatischen Rezeptor wie auch die mineralocorticoide Wirkung stark reduziert.

Vor 25 Jahren haben Mihailovičs Untersuchungen des Verhaltens einwertiger Alkohole gegenüber Blei(IV)-acetat, insbesondere aber die Uebertragung der dabei beobachteten Cyclisationsreaktion («Bleitetraacetat-Reaktion») auf Steroide,² dem Studium und der Anwendung intramolekularer Funktionalisierung nichtaktivierter Zentren einen starken Impuls gegeben und eine neue Aera in der Steroidsynthese eingeleitet. Die zusammen mit Arigoni, Jeger und Mitarbeitern durchgeführten Arbeiten initiierten und katalysierten die Auffindung einer Serie weiterer ähnlicher radikalinduzierter Reaktionen,³ die heute unter dem Oberbegriff »Barton-type reactions« subsummiert werden. Höhepunkte dieser Entwicklung stellen Bartons Nitrit-Photolyse⁴ sowie die Hypojodit-Reaktion⁵ und diverse Varianten beider Verfahren⁶⁻¹⁰ dar. Zusammen mit Mihailovičs Blei(IV)-acetat-Reaktion ermöglichten sie u. a. die Entwicklung der ersten praktikablen Partialsynthesen von Aldosteron¹¹⁻¹⁵ und von anderen 18- bzw. 19-oxygenierten Corticoiden¹⁶⁻²¹, von 18-Cyan-²², 18-Methyl-³², und 18-Formyl-(cortico)steroiden²⁴, von 19-Norsteroiden²⁵, 5,10-seco-Steroiden²⁶ und verschiedenartigsten Terpenoiden***.

* Herrn Professor Mihailo Lj. Mihailovič zum sechzigsten Geburtstag gewidmet.

* 235. Mitteilung vgl.¹

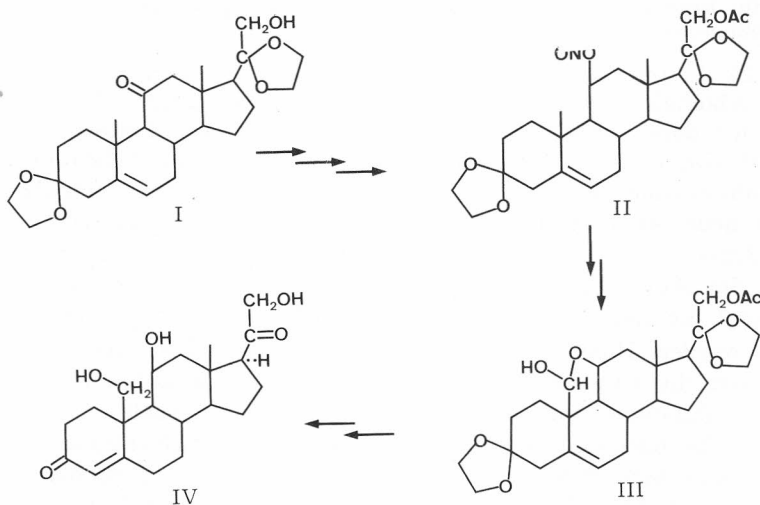
** Abteilung Spektroskopie, Zentrale Funktion Forschung, Ciba-Geigy AG.

*** Vgl. u. a. 27.

Im Zusammenhang mit der Suche nach neuartigen Aldosteron-*Antagonisten* haben wir in den letzten Jahren eine grössere Anzahl 19-oxygenerter Derivate von bekannten *Agonisten* hergestellt. Dabei zeigte es sich, dass die (formelle) 19-Hydroxylierung generell mit einer starken Reduktion bzw. mit Eliminierung der mineralocorticoiden Wirkung einherging und in mehreren Fällen zu Verbindungen mit überraschend guter *antimineralocorticoider* Aktivität führte*. Es erschien uns deshalb attraktiv, durch Einführung einer 19-Hydroxygruppe ins Molekül von Aldosteron, auch diesen potentesten natürlichen Agonisten in einen Antagonisten umwandeln zu versuchen. Auch vom rein synthetischen Standpunkt aus stellte die geplante Synthese einen Anreiz und eine Herausforderung dar. Obwohl Barton und Mitarbeiter²⁸ bereits Ende der sechziger Jahre durch zweimalige Anwendung einer intramolekularen Radikalreaktion (Nitritphotolyse/Hypoioditreaktion) die ersten 18,19-dioxygenierten Steroide bereitet haben, ist bis heute die Synthese von 19-Hydroxyaldosteron nicht realisiert worden.

Negative Erfahrungen bei Versuchen, Zwischenprodukte mit bereits präformierter 18-Oxogruppe und intakter Acetoxyacetyl-Seitenkette, ausgehend von einer 6 β -OH-Gruppe in 19-Stellung, zu oxygenieren**, zwangen uns zur Aenderung der ursprünglichen Synthese-Strategie und zur Inversion der Reihenfolge der Funktionalisierungsstufen. Gemäss dem neuen Konzept müsste die 18-Sauerstofffunktion erst in der letzten Synthesestufe eingeführt werden.

Als Ausgangsstoff wählten wir das bereits bekannte 19-Hydroxycorticosteron (IV), das auf verschiedenen Wegen, ausgehend von Corticosteron (bzw. 11-Epicorticosteron)²¹ und 11-Oxo-pregnenolonacetat²⁹, unter Verwendung der Barton- bzw. der Hypoiodit-Reaktion oder aber durch mikrobiologische 11-



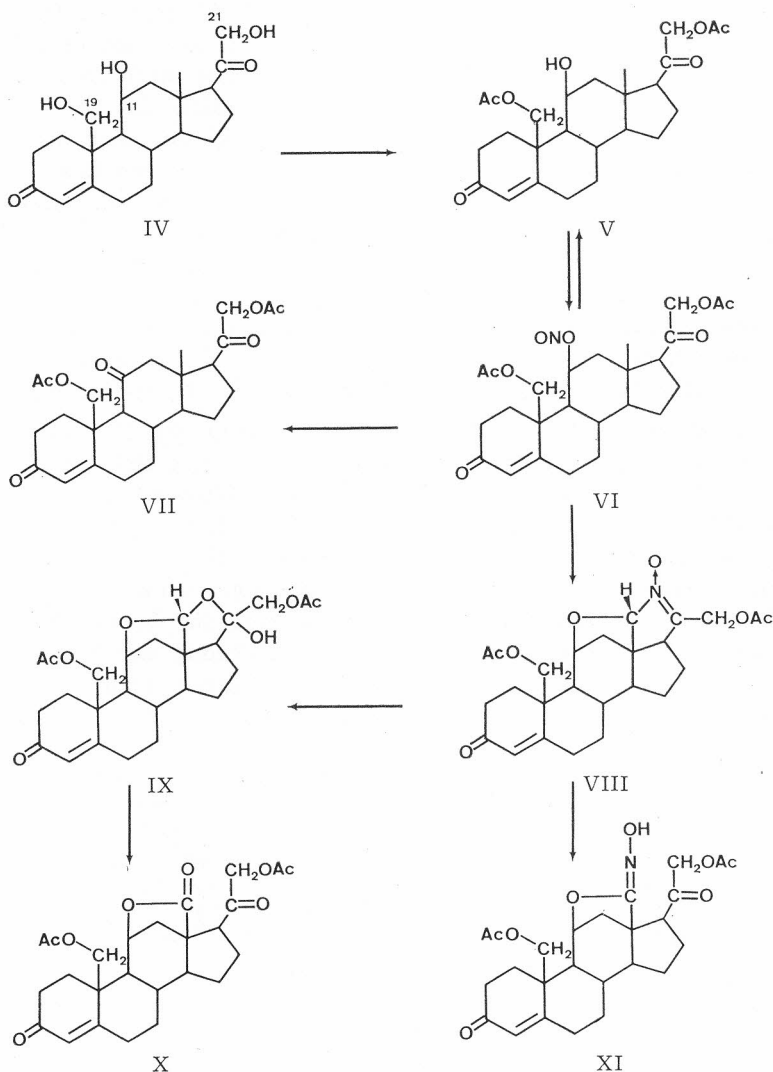
Schema 1

* Vgl. M. Biollaz und J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) in Vorbereitung.

** Unveröffentlichte Versuche von Dr. P. Wieland.

-Hydroxylierung von 19-Hydroxy-desoxycorticosteron³⁰ zugänglich ist. Am vorteilhaftesten erwies sich dabei in unseren Händen (vgl. Schema 1) eine Variante des von Barton und Beaton²¹ beschriebenen Verfahrens, bei der für die Herstellung des zentralen Zwischenproduktes *III* aus Corticosteron der Umweg* über 11-Dehydrocorticosteron und 11-Dehydrocorticosteron-diketal (*I*)³¹ verwendet wurde.

Für die Photolyse des Nitrits *II* hat sich das von der RIMAC-Gruppe³² bei der verbesserten Aldosteron-Synthese bevorzugte Acetonitril als Lösungs-



Schema 2

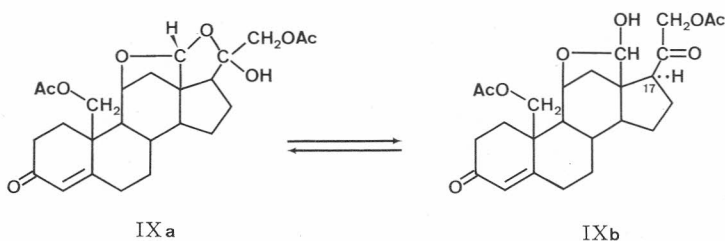
* Die direkte Ketalisierung von Corticosteron führt zu einem relativ schwer trennbaren Gemisch, aus dem das gewünschte Diketal lediglich in einer Ausbeute von ca. 30% erhalten werden kann.

mittel ebenfalls sehr gut bewährt. Die besten Ausbeuten an *III* (53%) wurden — nach anschliessender Spaltung des primär gebildeten 19-Oxims — bei der Bestrahlung von *II* in einem Gemisch von Acetonitril und 3,5% Diisopropylamin erhalten.

Die für die Ueberführung von *IV* in die Zielverbindung benötigten Schritte sind im Schema 2 zusammengestellt.

19-Hydroxycorticosteron (*IV*) liess sich durch Umsetzen mit Acetanhydrid/Pyridin problemlos selektiv ins 19,21-Diacetat *V* überführen. Die anschliessende Nitrosierung lieferte ein amorphes Nitrit *VI*, das nach Filtration durch neutrales Aluminiumoxid direkt in der nachfolgenden Stufe verwendet wurde. Auch diese zweite Nitrit-Photolyse wurde in Acetonitril, das 3,5% Diisopropylamin enthielt, unter den üblichen Bedingungen (vgl. Angaben im experimentellen Teil) durchgeführt. Aus dem dabei anfallenden rohen Reaktionsprodukt konnte durch Chromatographie an Kieselgel und anschliessende Kristallisation der reinen Fraktionen neben ca 9% Hydrolyseprodukt *V* und 20% 19-Hydroxy-11-dehydrocorticosteron-diacetat (*VII*) das gewünschte, bei 181°—186° schmelzende Nitron *VIII* als Hauptprodukt (35,5%) isoliert werden. Weder in den nichtkristallinen Anteilen, noch in den Mutterlaugen gelang es, Produkte einer 19-Substitution zu identifizieren. Der Angriff des durch Photolyse gebildeten 11-O-Radikals erfolgte somit selektiv an der C(18)-Methylgruppe.

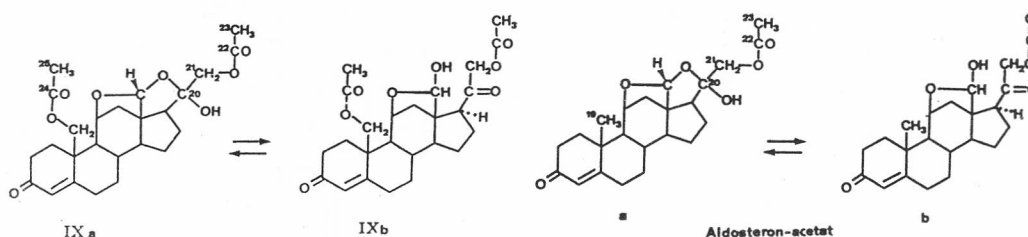
Die letzte Stufe der Sequenz, die Ueberführung des Nitrons *VIII* in das 19-Hydroxyaldosteron-diacetat (*IX*), gelang durch milde Behandlung von *VIII* mit Chrom(VI)-oxid (Jones-Reagenz³⁴) in Aceton/Wasser = 1 : 1-Gemisch. Das bei 178—179 °C schmelzende Aldosteron-Derivat *IX* wurde durch Chromatographie des Rohproduktes und anschliessende Kristallisation in 57,5%-iger Ausbeute erhalten. Die Charakterisierung der Verbindung erfolgte aufgrund spektroskopischer Daten und ihrer Ueberführung ins Lacton *X*. Unter den angewandten Bedingungen fand keine Epimerisierung der Seitenkette statt. Als einziges Nebenprodukt bei der Spaltung des Nitrons konnte das 11,18-Lacton-oxim *XI* in knapp 9%-iger Ausbeute isoliert werden.*



Schema 3

Die Analyse des PMR-Spektrums von *IX* in Deuteriochloroform weist auf das Vorliegen eines 3 : 1-Gemisches der geschlossenen *IXa* und der offenen Form *IXb* (Schema 3) hin. In der Tabelle I sind zum Vergleich die ¹³C-Signale von *IX* und von Aldosteron-acetat angegeben.

TABELLE I
 ^{13}C MR-Signale von IX und Aldosteron-acetat*



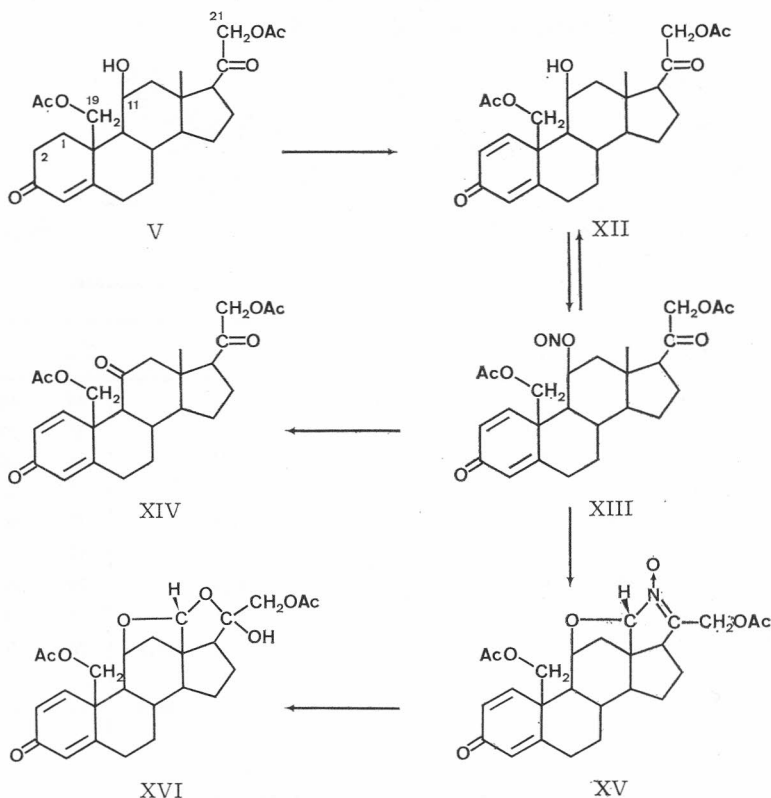
^{13}C	IXa	IXb	^{13}C	IXa	IXb	^{13}C	a	b	^{13}C	a	b
1	34,7		14	48,8		1	36,0		14	48,8	
2	34,2		15	29,8	23,5	2	33,7		15	29,8	23,5
3	199,0	199,1	16	25,7	25,2	3	199,2		16	25,8	25,2
4	127,5	129,6	17	64,2	58,7	4	124,3		17	64,2	58,7
5	164,0	164,0	18	106,8	96,6	5	169,8		18	106,7	96,5
6	33,3		19	66,8	66,9	6	32,9		19	18,5	18,5
7	32,0		20	104,9	203,3	7	32,0		20	104,9	203,5
8	38,7		21	69,2	68,8	8	38,2		21	69,1	68,8
9	57,5	57,1	22	170,7	170,6	9	57,2	56,9	22	170,8	
10	42,5		23	20,8		10	39,0		23	20,8	
11	81,2	74,5	24	170,4		11	81,6	74,9	--	--	
12	40,1		25	20,9		12	40,2				
13	47,8					13	47,8				

*Versuchsweise Zuordnung der Signale in ppm vs. TMS

Die Ablachung des Ringes A von Corticoiden durch Einbau einer 1,2-Doppelbindung beeinflusst bekanntlich die glucocorticoide wie auch die mineralocorticoide Wirkung, dieser Steroide. Da bei 3-Oxo- $\Delta^{1,4}$ -19-acyloxy-Verbindungen durch die 1,2-Doppelbindung auch die Distanz zwischen dem Sauerstoff am C-3 und dem C-Atom 19 wesentlich verkürzt wird und somit auch ein Einfluss auf die Bindung dieser Verbindungen an den entsprechenden Rezeptor zu erwarten war, haben wir beschlossen, auch das 1-Dehydro-Derivat von 19-Hydroxyaldosteron zu synthetisieren. Dieses Ziel konnte in der Folge, in Analogie zur Synthese von IX, wie im Schema 4 angegeben, realisiert werden.

Durch Dehydrierung von V mittels DDQ/HCl wurde die 1-Dehydro-Verbindung XII hergestellt und mit Nitrosylchlorid in Pyridin in das amorphe 11 β -Nitrit XIII übergeführt. Bestrahlung von XIII in Acetonitril/Diisopropylamin gemäss obigen Angaben lieferte auch diesmal ein Gemisch der zu erwartenden Verbindungen XII (11,8%), XIV (21,0%) und XV (35,3%). Das bei

* Vgl. dazu die Verhältnisse bei der Synthese von Aldosteron.³²

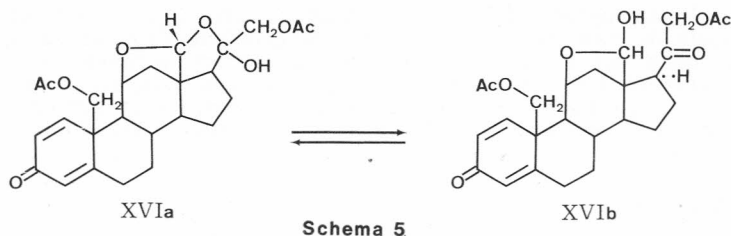


Schema 4

204—208 °C schmelzende Nitron XV konnte darauf in Aceton/Wasser mit Jones-Reagenz³⁴ problemlos oxydativ gespalten und in das gewünschte 1-Dehydro-19-hydroxyaldosteron-diacetat (XVI) überführt werden. Die Verbindung XVI wurde als reines, bei 144—145 °C schmelzendes Präparat in 62^{0/0}-iger Ausbeute isoliert. Auch in diesem Falle liegt das Aldosteron-Derivat als Gemisch der beiden tautomeren Formen XVa und XVb vor (vgl. Schema 5).

Die oben beschriebenen einfachen Verfahren zur Herstellung von IX bzw. XVI zeigen erneut das hohe synthetische Potential von intramolekularen Radikalreaktionen auf. Diese ermöglichen die Synthese von komplexen Verbindungen, die auf anderen Wegen nur sehr schwer oder überhaupt nicht zugänglich wären.

Biologische *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen der beiden 19-Hydroxyaldosteron-Derivate IX und XVI* zeigten, dass die Einführung einer 19-Sauerstoff-Funktion (einer 19-Acetoxygruppe) ins Molekül von Aldosteron-acetat mit einer drastischen Abnahme der Bindung an den cytoplasmatischen Aldosteron-Rezeptor (Typ I-Rezeptor der Rattenniere) und der mineralocorticoiden Wirkung verbunden ist. Im Gegensatz zu einigen analog gebauten 19-Ace-



toxy-corticosteron- bzw. 19-Acetoxy-desoxycorticosteron-Derivaten* weisen die beiden Verbindungen auch keine nennenswerte antimineralocorticoide Wirkung im Kagawa-Test auf.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines

Die Smp. wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden, in Chloroform in einem Rohr von 10 cm Länge auf einem Perkin-Elmer-Apparat Mod. 141 bei 20 °C ermittelt. Die $[\alpha]_D$ wurden aus den beiden gemessenen Werten bei den Hg-Dampflinien von 546 und 578 nm extrapoliert (Fehlergrenzen $\pm 1^\circ$). Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV-Spektren in Dioxan mit einem Cary-15, Angabe von λ_{\max} in nm. IR-Spektren (in cm^{-1}), in Dichlormethan mit einem Perkin-Elmer Mod. 221. NMR-Spektren in Deuterchloroform mit Varian Mod. HA-100 (100 MHz) bzw. mit Brucker Mod. HX 360 (360 MHz), s = Singulett, d = Dublett, q = Quartett, AB = Typ AB-Signal-Gruppe, m = Multipllett, br. = breit, unstrukturiert) in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (= 0 ppm); die Kopplungskonstanten J können aus der Lage der Signale errechnet werden. Massenspektren mit Varian CH-7 (Signale als m/e). Im Wasserstrahlvakuum wird mit i. V. abgekürzt.

11 β ,19,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-19,21-diacetat (V)

25,3 g 11 β ,19,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion (IV) wurden in 85 ml eiskaltem Pyridin und 52 ml eiskaltem Acetanhydrid gelöst und 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch goss man auf 700 ml Eis-Wasser, rührte 45 min. bei 0 °C, filtrierte von ausgefallenen Kristallen ab, löste diese in 500 ml Methylenechlorid, wusch die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknete und dampfte sie i. V. ein. Der farblose, kristalline Eindamprückstand lieferte nach einmaligem Umlösen aus Methylenechlorid/Diisopropyläther 27,0 g reines 11 β ,19,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,19-dion-19,21-diacetat (V) vom Smp. 164–165 °C. $[\alpha]_D = +224^\circ$ ($c = 0.529$). UV: 234 nm ($\epsilon = 17000$). IR: 3600, 3450_{br}, 3050, 2920, 1745, 1735, 1665, 1625, 1375, 1235, 1035 cm^{-1} . NMR (360 MHz): 0,94 (s, H₃C(18)); 1,94, 2,14 (2s, 2 OCOCH₃); 4,38 (br. d, H—C(11)); 4,41, 4,45, 4,64, 4,68 (AB, H₂C(21)); 4,55, 4,58, 4,70, 4,73 (AB, H₂C(19)); 5,82 (br. s, H—C(4)). MS: 446 (M), 416 (M-CH₂O), 374 (416-CH₂O), 356 (374-H₂O).

Anal. C₂₅H₃₄O₇ (446,54) Ber. C 67,24; H 7,67%
Gef. C 67,08; H 7,78%

11 β ,19,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-19,21-diacetat-11-nitrit (VI)

Eine Lösung von 1,78 g 11 β ,19,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-19,21-diacetat (V) in 9 ml Pyridin wurde auf -25 °C abgekühlt, mit 3,8 ml einer 11,9%-igen Nitrosylchlorid-Lösung in Pyridin versetzt und 20 Min. bei -25 °C bis -21 °C

* Die Verbindungen wurden im Stoffwechsel-Laboratorium unserer biologischen Abteilung unter der Leitung der Herren Dres. M. De Gasparo und U. Joss getestet.

gerührt. Das Reaktionsgemisch goss man unter starkem Rühren auf 300 ml Eis-Wasser, rührte 30 Min. nach, nutschte das ausgefallene Produkt ab, spülte mit Wasser nach, nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf, trocknete über Natriumsulfat und dampfte i. V. bei 30 °C Badtemperatur ein. Das erhaltene, amorphe Nitrit VI (1,80 g) ist nach DS-Chromatogramm (System Toluol/Aceton = 3:1 und Hexan/Aceton = 2:1) einheitlich und wurde ohne weitere Reinigung direkt der Photolyse unterworfen.

Bestrahlung von VI

1,80 g rohes Nitrit VI wurden in 300 ml Acetonitril und 3 ml Diisopropylamin mit einer Lampe TQ 150, Nr. 01725 Original Hanau Standard (Pyrex-Filter), unter Durchleiten von Argon bei -20 °C bis -15 °C, während 35 min, bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wurde i. V. eingedämpft und an der 100-fachen Gewichtsmenge Kieselgel mit Toluol/Aceton = 9:1 chromatographiert.

Aus den ersten einheitlichen Fraktionen erhielt man 376 mg 19,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion-diacetat (VII). Zur Analyse gelangte eine aus Methylenchlorid/Diisopropyläther umkristallisierte Probe vom Smp. 123–124 °C. $[\alpha]_D = +277^\circ$ ($c = 0,473$). UV: 232 nm ($\epsilon = 15900$). IR: u. a. 3030, 2960, 1740, 1730, 1710, 1660, 1625, 1370, 1235, 1045 cm^{-1} . NMR (100 MHz): u. a. 0,70 (s, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1,98, 2,18 (2s, 2 OCOCH_3); 4,59 (s, $\text{H}_2\text{C}(19)$); 4,78 (s, $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,95 (br. s, $\text{H}-\text{C}(4)$). MS: 444(M), 414(M- CH_2O), 384(M- CH_3COOH), 372(414-CO CH_2), 344(372-CO).

Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7$ (444,52) Ber. C 67,55; H 7,26%
Gef. C 67,66; H 7,22%

Spätere Fraktionen enthielten 149 mg 11 β ,19,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-19,21-diacetat (V) vom Smp. 161–164 °C (aus Methylenchlorid/Diisopropyläther kristallisiert). IR- und NMR-Spektrum identisch mit denjenigen von V aus IV (s. oben).

Aus den weiteren, mit Toluol/Aceton = 1:1 eluierten Fraktionen erhielt man 640 mg Nitron VIII. Die Verbindung schmolz nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Diäthyläther/Hexan bei 181–186 °C $[\alpha]_D = +187^\circ$ ($c = 0,473$). UV: 234 nm ($\epsilon = 24400$). IR: 3060, 2945, 2880, 1745, 1670, 1620, 1370, 1230, 1090 cm^{-1} . NMR (360 MHz): 1,98, 2,09 (2s, 2 OCOCH_3); 4,32, 4,35 (d, $\text{H}-\text{C}(11)$); 4,9 (br. m, $\text{H}_2\text{C}(19)$ und $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,32 (s, $\text{H}-\text{C}(4)$); 5,92 (s, $\text{H}-\text{C}(18)$). MS: 457(M), 441(M-O), 368(441- $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 325(368-CO CH_3).

Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}$ (457,52) Ber. C 65,63; H 6,83; N 3,06%
Gef. C 65,41; H 7,00; N 3,05%

Oxydative Spaltung von VIII

Eine Lösung von 400 mg Nitron VIII in 15 ml Aceton und 15 ml Wasser wurde bei 20 °C inert 2 Min. mit 2,0 ml Jones-Reagenz³³ versetzt. Das Gemisch wurde darauf weitere 8 Min. bei 20 bis 22 °C gerührt, danach langsam auf Eis-Wasser gegossen, mit Äthylacetat extrahiert, die organische Schicht mit 1 M Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Bei der chromatographie des Rohproduktes an 30 g Kieselgel in Hexan/Aceton = 3:1 wurden zuerst 255 mg 19-Hydroxy-aldosteron-19,21-diacetat (IX) eluiert. Smp 178–179 °C (aus Methylenchlorid/Aceton/Hexan kristallisiert), $[\alpha]_D = +161,9^\circ$ ($c = 0,988$), UV: 231 nm ($\epsilon = 17000$), IR: 3470, 3460, 2960, 2880, 1735, 1670, 1625, 1045 cm^{-1} . NMR (360 MHz) (IXa): 1,17, 1,20 (d, $\text{H}-\text{C}(9)$); 1,44, 1,47 (d, $\text{H}-\text{C}(12)$); 1,97 (s, 19- OCOCH_3); 2,11 (s, 21- OCOCH_3); 2,88 (s, 20-OH); 3,97, 4,00, 4,14, 4,17 (AB, $\text{H}_2\text{C}(21)$); 4,24, 4,28, 4,74, 4,78 (AB, $\text{H}_2\text{C}(19)$); 4,86, 4,88 (d, $\text{H}-\text{C}(11)$); 5,42 (s, $\text{H}-\text{C}(18)$); 5,91 (br. s, $\text{H}-\text{C}(4)$). (IXb): 1,97 (s, 19- OCOCH_3); 2,15 (s, 21- OCOCH_3); 3,06, 3,08 (d, 18-OH); 4,18, 4,22, 4,69, 4,73 (AB, $\text{H}_2\text{C}(19)$); 4,63, 4,65 (d, $\text{H}-\text{C}(11)$); 4,73, 4,77, 4,79, 4,83 (AB,

H₂C(21)); 5,02, 5,04 (d, H—C(18)); 5,91 (br. s, H—C(4)).* MS: 460 (M), 442 (M—H₂O), 400 (M—CH₃COOH), 388 (M—CH₂OCOCH₂), 370 (442—CH₂COCH₂), 328 (388—CH₃COOH).

Anal. C₂₅H₃₂O₈ (460,51) Ber. C 65,20; H 7,00%
Gef. C 64,95; H 7,06%

Spätere Fraktionen enthielten 36 mg Oxim XI, vom Smp. 169—170 °C (aus Diäthyläther/Hexan kristallisiert). IR: 3570, 3050, 2940, 2870, 1740, 1670, 1620, 1370, 1235 cm⁻¹. NMR (360 MHz): 1,37, 1,41 (d, H—C(9)); 1,73, 1,76 (d, H—C(12)); 2,01, 2,16 (2s, 2 OCOCH₃); 2,83, 2,85, 2,87 (t, H—C(17)); 2,99, 3,01, 3,03, 3,05 (q, H—C(12)); 4,34, 4,37, 4,65, 4,68 (AB, H₂C(19)); 4,76, 4,80, 4,88, 4,92 (AB, H₂C(21)); 4,96, 4,98 (d, H—C(11)); 5,92 (br. s, H—C(4)); 6,22 (s, N—OH). MS: 473 (M), 457 (M—O), 341 (M—COCH₂), 413 (M—CH₃COOH), 397 (457—CH₃COOH), 372 (M—COCH₂COCH₃), 356 (457—COCH₂—OCOCH₃).

18→11-Lacton der 19,21-Diacetoxy-11β-hydroxy-3,20-dioxo-pregn-4-en-18-säure (X)

36,8 mg 19-Hydroxy-aldosteron-19,21-diacetat (IX) löste man in 0,5 ml Methylenchlorid und 2,0 ml Aceton, kühlte die Lösung auf 10 °C ab, versetzte sie mit 0,08 ml Jones-Reagenz³⁴ und rührte bei 10 °C während 10 Min. Nach Zugabe von einem Tropfen Isopropanol wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Schicht mit 1 M-Natriumhydrogencarbonat- und halbgesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde aus Methylenchlorid/Diisopropyläther kristallisiert und lieferte 28 mg Lactondiacetat X, Smp. 151—155 °C. [α]_D²⁰ = +145,1° (c = 0,297). UV: 233 nm (ε = 17080), IR: 2930, 2870, 1770, 1730, 1670, 1620, 1370, 1230 cm⁻¹. NMR (360 MHz): 1,40, 1,43 (d, H—C(9)); 1,66, 1,69 (d, H—C(12)); 1,98, 2,13 (2s, 2 OCOCH₃); 2,80, 2,83, 2,86 (t, H—C(17)); 3,02, 3,04, 3,06, 3,08 (q, H—C(12)); 4,11, 4,15, 4,65, 4,69 (AB, H₂C(19)); 4,64, 4,70, 4,76, 4,82 (AB, H₂C(21)); 4,87, 4,89 (d, H—C(11)); 5,92 (br. s, H—C(4)). MS: 458 (M), 386 (M—CH₂OCOCH₂), 385 (386—H), 325 (385—CH₃—COOH), 297 (325—CO).

Anal. C₂₅H₃₀O₈ (458,51) Ber. C 65,49; H 6,59%
Gef. C 65,50; H 6,77%

11β,19,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-19,21-diacetat (XII)

Eine Lösung von 1,78 g 11β,19,21-Trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-19,21-diacetat (V) in 17 ml einer 0,4 M Lösung von trockenem Chlorwasserstoffgas in Dioxan wurde mit 1,1 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon versetzt und 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch neutrales Aluminiumoxid filtriert und das Adsorbens mit Methylenchlorid nachgewaschen. Der Eindampfrückstand des Filtrats (1,5 g) wurde an Kieselgel mit einem Gemisch von Hexan/Chloroform/Isopropanol = 85 : 12 : 3 chromatographiert. Man erhielt 1,2 g 11β,19,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-19,21-diacetat (XII) das nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Diisopropyläther bei 141—142 °C schmolz. [α]_D²⁰ = +135,3° (c = 0,566), UV: 235 nm (ε = 13600), 290 nm (ε = 2200). IR: 3600, 3450, 3050, 2940, 1745, 1735, 1725, 1665, 1630, 1610, 1375, 1235, 1035 cm⁻¹. NMR (360 MHz): 0,97 (s, H₃C(18)); 1,88, 2,17 (2s, 2 OCOCH₃); 4,25 (m, H—C(11)); 4,18, 4,27, 4,33, 4,42 (AB, H₂C(19)); 4,29, 4,35, 5,02, 5,08 (AB, H₂C(21)), 6,08 (br. s, H—C(4)); 6,15, 6,17, 6,21, 6,23 (q, H—C(2)); 7,08, 7,14 (d, H—C(1)). MS: 444 (M), 415 (M—CHO), 372 (M—CH₂OCOCH₂).

Anal. C₂₅H₃₂O₇ (444,52) Ber. C 67,55; H 7,26%
Gef. C 67,61; H 7,11%

* Zum Vergleich die NMR-Signale von Aldosteronacetat, das ähnlich wie IX und XVI in der cyclischen (a) und offenen Form (b) vorliegt. (a): 1,03, 1,08 (d, H—C(9)); 1,31 (s, H₂C(19)); 2,10 (s, 21—OCOCH₃); 2,91 (s, 20—OH); 3,99, 4,03, 4,17 4,21 (AB, H₂C(21)); 4,85, 4,87 (d, H—C(11)); 5,45 (s, H—C(18)); 5,75 (br. s, H—C(4)). (b): 1,26 (s, H₃C(19)); 2,08 (s, 21—OCOCH₃); 4,59, 4,62 (d, H—C(11)); 4,73, 4,81, 4,82, 4,90 (AB, H₂C(21)); 5,03, 5,05 (d, 18—OH); 5,31, 5,33 (d, H—C(18)); 5,75 (br. s, H—C(4)).

11 β ,19,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-19,21-diacetat-11-nitrit (XIII)

Eine Lösung von 888 mg 11 β ,19,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-19,21-diacetat (XII) in 3,5 ml Pyridin wurden auf -25°C abgekühlt, mit 1,8 ml einer 12%igen Nitrosylchlorid Lösung in Pyridin versetzt und 3 Min. gerührt. Die entstandene Suspension goss man unter starkem Rühren auf 150 ml Eis-Wasser, rührte 30 Min. nach und nutschte das ausgefallene Produkt unter Nachwaschen mit Wasser ab, nahm den Rückstand in Methylenchlorid auf, trocknete die organische Schicht mit Natriumsulfat und dampfte i. V. bei 30°C Badetemperatur ein. Das erhaltene ölige Nitrit (0,95 g) XIII wurde ohne weitere Reinigung direkt der Photolyse unterworfen.

UV-Bestrahlung von XIII

950 mg rohes Nitrit XIII wurden in 300 ml Acetonitril und 3 ml Diisopropylamin gelöst und bei -20°C bis -15°C während 40 Min. unter Durchleiten von Argon mit einer Lampe TQ 150, Nr. 001725 Original Hanau Standard (Pirex Filter) bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und an der 100-fachen Gewichtsmenge Kieselgel mit Toluol/Aceton = 9 : 1 chromatographiert. Die ersten Fraktionen enthielten 187 mg 19,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion-diacetat (XIV), vom Smp. $166-169^{\circ}\text{C}$ (aus Methylenchlorid/Diisopropyläther $[\alpha]_{\text{D}} = +216^{\circ}$ ($c = 0,371$)). UV: 229 nm ($\epsilon = 13900$), 288 ($\epsilon = 2160$). IR: 3050, 2950, 1745, 1730, 1710, 1665, 1630, 1610, 1375, 1235, 1065, 1045 cm^{-1} . NMR (100 MHz): 0,73 (s, $\text{H}_2\text{C}(18)$); 1,91, 1,08, (2s, 2 OCOCH_3); 4,26, 4,56, 4,58, 4,78 (AB, $\text{H}_2\text{C}(21)$); 4,64, 4,74, 4,86, 4,96 (AB, $\text{H}_2\text{C}(19)$); 6,12 (br. s, $\text{HC}(4)$); 6,13, 6,15, 6,17, 6,19 (dd, $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,27, 7,32 (d, $\text{H}-\text{C}(11)$). MS: 442 (M), 370 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OCOH}_2$), 342 ($\text{M}-\text{COCH}_2\text{OCOH}_2$).

Anal: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_7$ (442,51) Ber. C 67,86; H 6,83%
Gef. C 67,96; H 6,94%

Spätere Fraktionen lieferten 105 mg 11 β ,19,21-Trihydroxy-1,4-pregndien-3,20-dion-19,21-diacetat. Smp. $140-141^{\circ}\text{C}$. IR-, NMR-Spektrum identisch mit denjenigen von XII aus V.

Beim weiteren Eluieren mit Toluol/Aceton = 1 : 3 wurden 322 mg des rohen Nitrons XV erhalten. Kristallisation aus Methylenchlorid/Diäthyläther ergab 200 mg der reinen Verbindung vom Smp. $204-208^{\circ}\text{C}$. UV: 244 nm ($\epsilon = 20990$). IR.: 3050, 2950, 2880, 1735, 1660, 1625, 1610, 1370, 1240, 1090, 1040 cm^{-1} . NMR (360 MHz): 1,89, 2,11 (2s, 2 OCOCH_3); 4,50, 4,53, 4,82, 4,85 (AB, $\text{H}_2\text{C}(19)$); 4,95, 4,98, 4,99, 5,02 (AB, $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,07, 5,09 (d, $\text{H}-\text{C}(11)$); 5,33 (s, $\text{H}-\text{C}(18)$); 6,15 (br. s, $\text{H}-\text{C}(4)$); 6,352, 6,358, 6,372, 6,378 (dd, $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,08, 7,10 (d, $\text{H}-\text{C}(1)$). MS: 455 (M), 413 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$), 383 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$), 367 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3-\text{CH}_3$), 328 ($383-\text{CH}_3\text{COOH}$).

1-Dehydro-19-hydroxy-aldosteron-19,21-diacetat (XVI)

310 mg Nitron XV wurden in 10 ml Aceton und 10 ml Wasser gelöst und bei 20°C mit 1,0 ml Jones-Reagenz³³ versetzt und 10 Min. bei 20°C gerührt. Nach verdünnen mit Eiswasser wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit 1 M Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Durch Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel mit Hexan/Aceton = 3 : 1 wurden 194 mg 1-Dehydro-19-hydroxy-aldosteron-19,21-diacetat (XVI) erhalten. Kristallisation aus Methylenchlorid/Diisopropyläther/Hexan. Smp. $144-145^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}} = +67,6^{\circ}$ ($c = 0,506$). UV: 228 nm ($\epsilon = 25000$). IR: 3565, 3080, 2950, 1740, 1665, 1630, 1610, 1375, 1235, 1045 cm^{-1} . NMR (360 MHz) (XIVa): 1,26, 1,28 (d, $\text{H}-\text{C}(9)$); 1,44, 1,46 (d, $\text{H}-\text{C}(12)$); 1,87, 2,11 (2s, 2 OCOCH_3); 2,88 (s, OH); 3,95, 3,98, 4,14, 4,17 (AB, $\text{H}_2\text{C}(21)$); 4,49, 4,53, 4,77, 4,81 (AB, $\text{H}_2\text{C}(19)$); 5,02, 5,04 (d, $\text{H}-\text{C}(11)$); 5,47 (s, $\text{H}-\text{C}(18)$); 6,18 (br. s, $\text{H}-\text{C}(4)$); 6,51, 6,54 (br. d, $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,14, 7,17 (d, $\text{H}-\text{C}(1)$). NMR (360 MHz) (XIVb): 1,87 (s, $19-\text{OCOCH}_3$); 2,16 (s, $21-\text{OCOCH}_3$); 3,06, 3,08 (d, OH), 4,43, 4,46, 4,70, 4,73 (AB, $\text{H}_2\text{C}(21)$); 5,09, 5,11 (d, $\text{H}-\text{C}(18)$); 6,18 (br. s, $\text{H}-\text{C}(4)$); 6,51, 6,54 (br. d, $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,12, 7,14 (d, $\text{H}-\text{C}(1)$). MS: 458 (M), 440 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$), 428 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{O}$), 410 ($428-\text{H}_2\text{O}$), 398 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH}$), 386 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$), 368 ($386-\text{H}_2\text{O}$).

Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (458,51) Ber. C 65,49; H 6,59%
Gef. C 65,68; H 6,69%

Für die Ausführung der Microanalysen danken wir Herrn Dr. W. Padowetz.

LITERATURVERZEICHNIS

1. P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **61** (1978) 3068.
2. G. Cainelli, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni, and O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **42** (1959) 1124; V. M. Mičović, R. I. Mamusić, D. Jeremić, and M. Lj. Mihailović, *Tetr. Letters* (1963) 2091; M. Lj. Mihailović and Z. Čeković, *Synthesis* (1970) 209; G. Cainelli, B. Kamber, J. Keller, M. Lj. Mihailović, D. Arigoni, and O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **44** (1961) 518.
3. K. Schaffner, D. Arigoni, and O. Jeger, *Experientia* **11** (1960) 169; K. Heusler and J. Kalvoda, *Angew. Chem.* **76** (1964) 518, *Int. Edit.* **3** (1964) 525.
4. D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, and M. M. Pechet, *J. Amer. Chem. Soc.* **82** (1960) 2640; A. L. Nussbaum and C. H. Robinson, *Tetrahedron* **17** (1962) 35; M. Akhtar, *Advan. Photochem.* **2** (1964) 263; R. H. Hesse, *Advan. Free Radical Chem.* **3** (1969) 83.
5. C. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner, and A. Wettstein, *Experientia* **17** (1961) 475; J. Kalvoda and K. Heusler *Synthesis* (1971) 501.
6. M. Akhtar and D. H. R. Barton, *J. Amer. Chem. Soc.* **86** (1964) 1528.
7. K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, G. Anner, and A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **45** (1962) 2161.
8. J. Kalvoda, *J. C. S. Chem. Commun.* (1970) 1002.
9. R. W. Freerksen, W. E. Pabst, M. L. Raggio, S. A. Sherman, R. R. Wroble, and D. S. Watt, *J. Amer. Chem. Soc.* **99** (1977) 1536; A. D. Barone and D. S. Watt, *Tetr. Letters* (1978) 3673.
10. J. I. Conception, C. G. Francisco, R. Hernandez, J. A. Salazar, and E. Suarez, *Tetr. Letters* **25** (1984) 1953.
11. K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, G. Cainelli, D. Arigoni, and O. Jeger, *Experientia* **16** (1960) 21; *Helv. Chim. Acta* **44** (1961) 502.
12. L. Velluz, G. Muller, H. Bardoneschi, and A. Poittevin, *C. R. Acad. Sci.* **250** (1960) 725.
13. D. H. R. Barton and J. M. Beaton, *J. Amer. Chem. Soc.* **82** (1960) 2641.
14. M. E. Wolff, J. F. Kerwin, F. F. Owings, B. B. Lewis, B. Blank, A. Magnani, and V. Georgian, *J. Amer. Chem. Soc.* **82** (1960) 4117.
15. C. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland, G. Anner, and A. Wettstein, *Experientia* **17** (1961) 475; *Helv. Chim. Acta* **45** (1962) 1317.
16. J. Kalvoda, J. Schmidlin, G. Anner, and A. Wettstein, *Experientia* **18** (1962) 398.
17. D. N. Kirk and M. S. Rajagopalan, *J. C. S. Chem. Commun.* (1974) 145.
18. M. Biollaz, J. Kalvoda, and J. Schmidlin, *Helv. Chim. Acta* **58** 1425; M. Biollaz, J. Schmidlin, and J. Kalvoda, *Helv. Chim. Acta* **58** 1433.
19. D. N. Kirk and C. Slade, *J. C. S. Perkin I* (1980) 2591; D. R. Crump, D. N. Kirk and B. W. Miller, *J. C. S. Perkin I* (1980) 2597; D. N. Kirk and B. W. Miller, *J. C. S. Perkin I* (1980) 2881; D. N. Kirk and M. L. Sa e Melo, *J. C. S. Perkin I* (1982) 723; R. Das and D. N. Kirk, *J. C. S. Perkin I* (1984) 1821.
20. G. R. Lenz and C. R. Dorn, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2696; J. F. Weet and G. R. Lenz, *J. Med. Chem.* **28** (1985) 233.
21. D. H. R. Barton and J. M. Beaton, *J. Amer. Chem. Soc.* **84** (1962) 199.
22. J. Kalvoda and L. Botta, *Helv. Chim. Acta* **55** (1972) 356; G. Neef, U. Eder, G. Haffer, G. Sauer, and R. Wiechert, *Chem. Ber.* **113** (1980) 1106.
23. L. Botta and J. Kalvoda, *Experientia* **28** (1972) 625.
24. J. Kalvoda and J. Grob, *Helv. Chim. Acta* **61** (1978) 1996.
25. D. H. Barton and J. M. Beaton, *J. Amer. Chem. Soc.* **83** (1961) 4083; R. Gardi and C. Pedrali, *Gazz. Chim. Ital.* **91** (1961) 1420; K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner, and A. Wettstein, *Experientia* **18** (1962) 464; *19-Norsteroids*, K. Heusler and J. Kalvoda, in J. Fried and J. A. Edwards (Ed.), *Organic React-*

- ions in *Steroid Chemistry*, Vol. II New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1972, p. 237.
26. M. Lj. Mihailović, M. Stefanović, Lj. Lorenc, and M. Gašić, *Tetr. Letters* (1964) 1867; M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, M. Gašić, M. Rogić, A. Melera, and M. Stefanović, *Tetrahedron* **22** (1966) 2345; M. Akhtar and S. Marsh, *J. C. S. (C)* (1966) 937.
 27. E. Wenkert and B. L. Mylari, *J. Amer. Chem. Soc.* **89** (1967) 174; T. Fukuda, T. Tsuyuki, Y. Tanahashi, and T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38** (1965) 1808; **40** (1967) 370; J. L. Curtney and W. Stern, *Tetr. Letters* (1965) 1607; P. Roller and C. Djerassi, *J. C. S. (C)* (1970) 1089; H. Sugimoto, H. Ono, and T. Masamune, *Tetr. Letters* (1969) 2909.
 28. D. H. R. Barton, R. Hesse, R. E. O'Brien, and M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 1562.
 29. D. N. Kirk and B. L. Yeoh, *J. C. S. Perkin I* (1983) 2945.
 30. R. Neher and A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **39** (1956) 2062.
 31. S. Bernstein and R. H. Lenhard, *J. Amer. Chem. Soc.* **77** (1955) 2331.
 32. D. H. R. Barton, N. K. Basu, M. J. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet, and A. N. Starratt, *J. C. S. Perkin I* (1975) 2243.
 33. S. Julia and R. Lorne, *C. R. Acad. Sci. (C)* **268** (1969) 1617.
 34. K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, and B. C. L. Weedon, *J. C. S.* (1946) 39.

IZVOD

Sinteza 19-hidroksialdosterona

Michel Biollaz, Hermann Fuhrer i Jaroslav Kalvoda

Polazeći od 19-hidroksi-kortikosterona (IV) (dobivenog iz 19-nesupstituisanog analoga intramolekulskom slobodno-radikalskom, Barton-ovom, odnosno hipojoditnom reakcijom), dobiven je, fotolizom odgovarajućeg 11-nitrita VI, 19-hidroksi-aldosteron-acetat (IX). Analognom reakcionom sekvencom, iz nitrita 1,2-dehidro-derivata XIII dobiven je 1-dehidro-19-hidroksi-aldosteron-diacetat (XVI). U oba slučaja 11β -O-radikal, koji se intermedijarno gradi u fazi fotolize, selektivno napada C(18)-metil-grupu.

Formalnim uvođenjem jedne dodatne kiseonične funkcije u položaj 19 kod aldosteronskih derivata, u velikoj se meri smanjuje kako njihova sposobnost veživanja na citoplazmatične receptore, tako i njihovo mineralokortikoidno dejstvo.