



⑫ PATENTSCHRIFT A5



⑪

616 397

⑰ Gesuchsnummer: 7132/75

⑰ Inhaber:  
Research Institute for Medicine and Chemistry  
Inc., Cambridge/MA (US)

⑱ Anmeldungsdatum: 03.06.1975

⑳ Priorität(en): 04.06.1974 GB 24734/74

⑳ Erfinder:  
Derek Harold Richard Barton, London (GB)  
Robert Henry Hesse, Cambridge/MA (US)

㉔ Patent erteilt: 31.03.1980

㉕ Patentschrift  
veröffentlicht: 31.03.1980

㉕ Vertreter:  
Brühwiler, Meier & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur elektrophilen Fluorierung von, keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisenden, organischen Verbindungen.

⑤⑦ Bei der elektrophilen Fluorierung einer organischen Verbindung, die ein an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält und bei der sämtliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gesättigt sind oder vorhandene Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen gegen eine elektrophile Fluorierung unter den herrschenden Reaktionsbedingungen deaktiviert sind, wird die Verbindung mit einem elektrophilen Fluorierungsmittel in Form einer im wesentlichen homogenen Dispersion in einem flüssigen Medium in Gegenwart eines Inhibitors für freie Radikale umgesetzt. Dadurch wird die Bildung von freien Fluorradikalen unterdrückt und das Wasserstoffatom elektrophil durch ein Fluoratom ersetzt.

Als Fluorierungsmittel kommen bevorzugt molekulares Fluor sowie Hypofluorite in Betracht.

Mit Hilfe dieses Verfahrens sind 14 $\alpha$ -Fluorsteroiden, welche wertvolle androgene oder gestagene Eigenschaften aufweisen und ausserdem nützliche Zwischenprodukte für die Synthese solcher Wirkstoffe darstellen, zugänglich.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur elektrophilen Fluorierung einer organischen Verbindung, die ein an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält und bei der sämtliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gesättigt sind oder vorhandene Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen gegen eine elektrophile Fluorierung unter den herrschenden Reaktionsbedingungen desaktiviert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung und ein elektrophiles Fluorierungsmittel in Form einer im wesentlichen homogenen Dispersion in einem flüssigen Medium in Gegenwart eines Inhibitors für freie Radikale umsetzt, wodurch die Bildung von freien Fluorradikalen unterdrückt und das Wasserstoffatom elektrophil durch ein Fluoratom ersetzt wird, und das in dieser Weise gebildete tertiäre organische Fluorid gewinnt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als elektrophiles Fluorierungsmittel molekulares Fluor verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als elektrophiles Fluorierungsmittel mit einem Inertgas verdünntes molekulares Fluor einsetzt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man bei einer Temperatur von  $-100$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-80$  bis  $-75^{\circ}\text{C}$ , arbeitet.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als elektrophiles Fluorierungsmittel Pentafluorschwefelhypofluorit oder ein niedrigmolekulares Fluoraldehyd verwendet, dessen Fluoralkylrest mindestens 2 Fluoratomproteine aufweist.

6. Verfahren nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als elektrophiles Fluorierungsmittel Trifluormethylhypofluorit verwendet.

7. Verfahren nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man bei einer Temperatur von  $-78$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$  arbeitet.

8. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man bei einer Temperatur von  $-25$  bis  $+25^{\circ}\text{C}$  arbeitet.

9. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als elektrophiles Fluorierungsmittel ein Gas oder eine flüchtige Flüssigkeit verwendet und das Fluorierungsmittel in Gasform in das die zu fluorierende organische Verbindung enthaltende Reaktionssystem über ein gesintertes Dispersionsrohr oder eine perforierte Scheibe oder Folie einführt, um die Dispersion des Fluorierungsmittels zu verbessern.

10. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass man das Reaktionssystem rührt oder in anderer Weise bewegt, um das Dispergieren des Fluorierungsmittels zu fördern.

11. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das elektrophile Fluorierungsmittel in Form einer Lösung in flüssiger Form verwendet und das die zu fluorierende organische Verbindung enthaltende Reaktionssystem während der Zugabe des Fluorierungsmittels heftig rührt oder in anderer Weise bewegt, um das Dispergieren des Fluorierungsmittels zu fördern.

12. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das elektrophile Fluorierungsmittel im Verlaufe von 2 bis 24 Stunden zu dem die gesättigte organische Verbindung enthaltenden Reaktionssystem zusetzt.

13. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als flüssiges Medium, in dem die Fluorierung durchgeführt wird, ein Lösungsmittel für die gesättigte organische Verbindung verwendet, das aus der fluorierten niedrigmolekulare Alkanole, niedrigmolekulare Alkancarbonsäuren, fluorierte niedrigmolekulare Alkancarbonsäuren, fluorierte niedrigmolekulare Alkane, fluorierte und chlorierte niedrig-

molekulare Alkane, Hydrate von Hexafluoraceton, Nitrile, Sulfone und niedrigmolekulare Nitroalkane umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

14. Verfahren nach Patentanspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man als Co-Lösungsmittel Wasser, ein niedrigmolekulares Alkanol, ein teilweise chloriertes niedrigmolekulares Alkanol oder einen cyclischen Äther einsetzt.

15. Verfahren nach Patentanspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fluorierung in Fluortrichlormethan oder einer Mischung aus Chloroform und Fluortrichlormethan durchführt.

16. Verfahren nach den Patentansprüchen 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man bei einer Konzentration der gesättigten organischen Verbindung in dem Lösungsmittelmedium von 4 bis 500 mMol pro Liter arbeitet.

17. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Inhibitor für freie Radikale Sauerstoff verwendet.

18. Verfahren nach Patentanspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Teil des Sauerstoffs als Verunreinigung in dem flüssigen Reaktionssystem und/oder als Verunreinigung eines gasförmigen Verdünnungsmittels vorhanden ist, das zusammen mit dem elektrophilen Fluorierungsmittel eingesetzt wird.

19. Verfahren nach Patentanspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart von Luft durchgeführt wird, um die Anwesenheit von Sauerstoff während der Fluorierung sicherzustellen.

20. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Inhibitor für freie Radikale eine nitrosubstituierte aromatische Verbindung oder ein Chinon einsetzt.

21. Verfahren nach Patentanspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass man als Inhibitor für freie Radikale Nitrobenzol, m-Dinitrobenzol oder Benzochinon verwendet.

22. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Inhibitor für freie Radikale einen teilweise chlorierten Kohlenwasserstoff oder einen cyclischen Äther verwendet.

23. Verfahren nach Patentanspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass man als Inhibitor für freie Radikale Chloroform, Methylenechlorid oder Tetrahydrofuran verwendet.

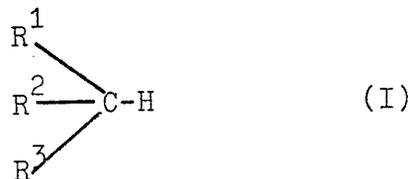
24. Verfahren nach Patentanspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass man als elektrophiles Fluorierungsmittel mit Stickstoff verdünntes molekulares Fluor verwendet.

25. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluorierung in Gegenwart einer Substanz durchgeführt wird, die Fluorwasserstoff bindet oder adsorbiert.

26. Verfahren nach Patentanspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass man als Fluorwasserstoff bindende oder adsorbierende Substanz Natriumtrifluoracetat, Natriumfluorid oder Kaliumfluorid verwendet.

27. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Fluorieren zu dem rohen tertiären organischen Fluorid-Produkt eine Base, vorzugsweise Pyridin oder Triäthylamin, zusetzt, um das Produkt zu stabilisieren.

28. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als zu fluorierende organische Verbindung eine Verbindung der Formel (I)



einsetzt, in der entweder

A)  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Alkylgruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen oder gesättigte monocyclische oder polycyclische cycloaliphatische Gruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoffatome, Stickstoffatome und/oder Schwefelatome enthalten, bedeuten, wobei diese Gruppen durch ein oder mehrere Halogenatome und/oder Oxogruppen, Cyanogruppen, Nitrogruppen, Hydroxygruppen, geschützte Hydroxygruppen, niedrigmolekulare Alkoxygruppen, Mercaptogruppen, Sulfinogruppen, niedrigmolekulare Alkylthiogruppen, niedrigmolekulare Alkylsulfanylgruppen, niedrigmolekulare Alkylsulfonylgruppen, Acylgruppen, Acylaminogruppen, N,N-Diacylaminogruppen oder Di-(niedrig-alkyl)-aminogruppen substituiert sein können; oder

B)  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine unsubstituierte oder substituierte, gesättigte monocyclische oder polycyclische cycloaliphatische Gruppe der unter A) definierten Art bedeuten; oder

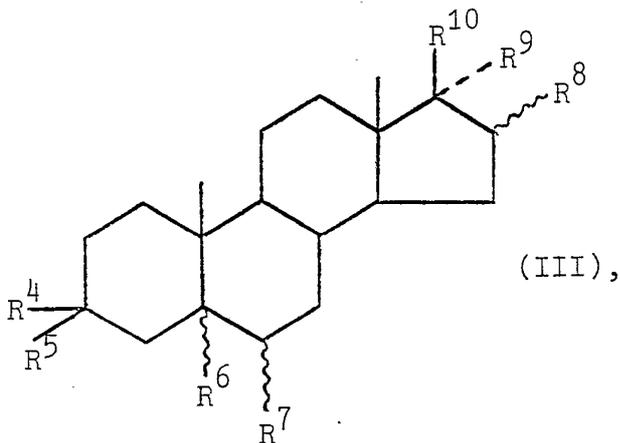
C)  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine unsubstituierte oder substituierte, polycyclische cycloaliphatische Gruppe der unter A) definierten Art bedeuten.

29. Verfahren nach Patentanspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I), die als cycloaliphatische Gruppen, die durch die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  entweder einzeln oder in Kombination mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildet werden, Brücken aufweisende Cycloalkylgruppen und/oder gesättigte Steroidgruppen enthält, fluoriert.

30. Verfahren nach Patentanspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I), die als Heteroatom enthaltende cycloaliphatische Gruppen, die durch die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  entweder einzeln oder in Kombination mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, gebildet werden, Zuckergruppen enthält, fluoriert.

31. Verfahren nach einem der Patentansprüche 28 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I), die als Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Halogenatome, Oxogruppen, Cyanogruppen, Nitrogruppen, Hydroxygruppen, Silyloxygruppen, Acetoxygruppen, Trichloracetoxygruppen, Trifluoracetoxygruppen, Nitrooxygruppen, p-Nitrobenzoyloxygruppen, 2,4-Dinitrobenzoyloxygruppen, Methoxygruppen, Äthoxygruppen, Mercaptogruppen, Sulfinogruppen, Methylthiogruppen, Methylsulfanylgruppen, Methylsulfonylgruppen, Acetylgruppen, Trifluoracetamidogruppen, Phthalimidogruppen, Succinimidogruppen, N,N-Diacetylaminogruppen und/oder Dimethylaminogruppen aufweist, fluoriert.

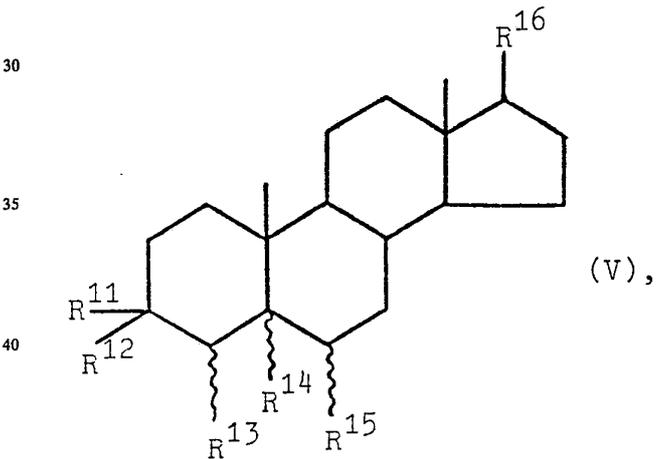
32. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (III)



worin  $R^4$  eine geschützte Hydroxygruppe und  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam eine Ketogruppe oder eine geschützte Ketogruppe und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Wasserstoffatome oder  $R^4$  und  $R^6$  gemeinsam eine cyclische 3,5-Verbindung,  $R^5$  ein Wasserstoffatom und  $R^7$  eine geschützte Hydroxygruppe;  $R^8$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe,  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe und  $R^{10}$  eine Acetylgruppe oder eine substituierte Acetylgruppe oder  $R^9$  ein Wasserstoffatom und  $R^{10}$  eine geschützte Hydroxygruppe oder  $R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam eine Ketogruppe bedeuten, in der  $9\alpha$ -Stellung elektrophil fluoriert.

33. Verfahren nach Patentanspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (III) einsetzt, in der  $R^4$  eine Acetoxygruppe, eine Trifluoracetoxygruppe oder eine Nitrooxygruppe und  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam eine Ketogruppe und  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Wasserstoffatome oder  $R^4$  und  $R^6$  gemeinsam eine cyclische 3,5-Verbindung,  $R^5$  ein Wasserstoffatom und  $R^7$  eine Acetoxygruppe,  $R^8$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Nitrooxygruppe und  $R^{10}$  eine Acetylgruppe oder eine Acetoxyacetylgruppe oder  $R^9$  ein Wasserstoffatom und  $R^{10}$  eine Acetoxygruppe oder eine Trifluoracetoxygruppe bedeuten.

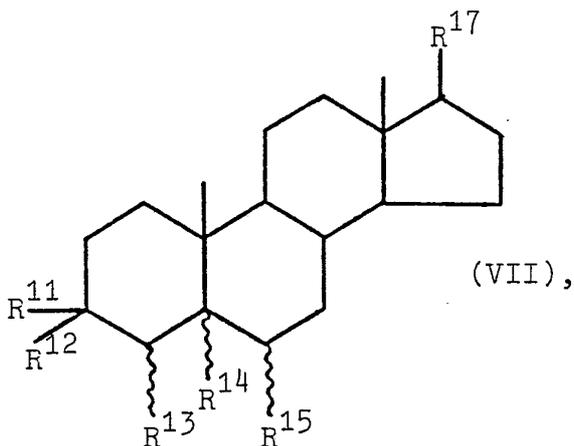
34. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (V)



worin  $R^{11}$  eine geschützte Hydroxygruppe und  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam eine Ketogruppe oder eine geschützte Ketogruppe,  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom und  $R^{14}$  und  $R^{15}$  jeweils Halogenatome oder  $R^{14}$  gemeinsam mit  $R^{13}$  oder  $R^{15}$  eine Epoxygruppe und die verbleibenden Gruppen  $R^{13}$  oder  $R^{15}$  jeweils Wasserstoffatome oder  $R^{11}$  und  $R^{14}$  gemeinsam eine cyclische 3,5-Verbindung,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  jeweils Wasserstoffatome und  $R^{15}$  eine geschützte Hydroxygruppe, und  $R^{16}$  eine Oxogruppe, eine Acetylgruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe bedeuten, in der  $14\alpha$ -Stellung elektrophil fluoriert.

35. Verfahren nach Patentanspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (V) einsetzt, in der  $R^{11}$  eine Acetoxygruppe, eine Trifluoracetoxygruppe oder eine Nitrooxygruppe und  $R^{12}$  ein Wasserstoffatom oder  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam eine Ketogruppe,  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom und  $R^{14}$  und  $R^{15}$  jeweils Chloratome oder Bromatome oder  $R^{11}$  und  $R^{14}$  gemeinsam eine cyclische 3,5-Verbindung,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  jeweils Wasserstoffatome und  $R^{15}$  eine Acetoxygruppe, und  $R^{16}$  eine Oxogruppe, eine Acetylgruppe oder eine Acetoxygruppe bedeuten.

36. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (VII)



worin  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  und  $R^{15}$  die in Patentanspruch 34 angegebenen Bedeutungen besitzen und  $R^{17}$  eine gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, in der  $17\alpha$ -Stellung elektrophil fluoriert.

37. Verfahren nach Patentanspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (VII) einsetzt, in der  $R^{11}$  eine Nitrooxygruppe oder eine Trifluoracetoxygruppe,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  jeweils Wasserstoffatome,  $R^{14}$  und  $R^{15}$  Chloratome oder Bromatome oder gemeinsam eine Epoxygruppe, und  $R^{17}$  eine Gruppe der folgenden Formel



bedeuten.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur elektrophilen Fluorierung einer keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisenden organischen Verbindung, die ein an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält.

Mit Hilfe dieses Verfahrens sind  $14\alpha$ -Fluorsteroide, welche wertvolle androgene oder gestagene Eigenschaften aufweisen und ausserdem nützliche Zwischenprodukte für die Synthese solcher Wirkstoffe darstellen, zugänglich.

Die Einführung von Fluor in organische Strukturen führt bekanntlich in vielen Gebieten zu wertvollen Ergebnissen. So hat sich beispielsweise auf dem Gebiet der Steroide gezeigt, dass die Einführung von Fluor, beispielsweise in der 9- oder der 6-Stellung, die physiologische Wirkung dieser Produkte steigert. Aufgrund der Tatsache, dass Fluor und Wasserstoff eine ähnliche Grösse besitzen, sich jedoch hinsichtlich ihrer Elektronegativitäten stark unterscheiden, ergibt sich ganz allgemein, dass der Ersatz des Wasserstoffs durch Fluor in einer biologisch wirksamen Verbindung die Wirkung der Verbindung verändert oder steigert.

Bei den bislang vorgeschlagenen Verfahren zum Fluorieren gesättigter Kohlenstoffatome ist es als notwendig angesehen worden, freie Fluor-Radikale zu verwenden. Demzufolge wurde, selbst wenn einer elektrophilen Fluorierung zugängliche Reagenzien, beispielsweise molekulares Fluor oder Trifluormethylhypofluorit, verwendet wurden, das System mit ultraviolettem Licht oder sichtbarem Licht bestrahlt und erforderlichenfalls in Gegenwart eines Initiators, wie Benzoylperoxyd, gearbeitet, um die Bildung von freien Radikalen sicherzustellen. Metall- und Metallsalz-Katalysatoren sind auch für solche Fluorierungsreaktionen verwendet worden, um die Bildung der freien Radikale zu initiieren. Ein diesen Fluorierungsreaktionen aufgrund des freiradikalischen Mechanismus, nach dem sie ablaufen, anhaftender Nachteil besteht darin,

dass die Spezifität und die Selektivität der Fluorierung im allgemeinen gering sind. So führt die Fluorierung eines empfindlichen Substrats, wie eines gesättigten Steroids, unter Anwendung von freie Radikale liefernden Bedingungen zur Bildung einer komplizierten Mischung von fluorierten Produkten, so dass die Isolierung eines bestimmten fluorierten Produktes komplizierte Abtrenntechniken erfordern kann und dass das gewünschte Produkt normalerweise nur in verhältnismässig geringen Ausbeuten erhalten werden kann.

Es hat sich nunmehr gezeigt, dass organische Verbindungen in der Tat an gesättigten Kohlenstoffatomen über einen elektrophilen Mechanismus durch Behandeln mit einem elektrophilen Fluorierungsmittel fluoriert werden können, wenn Massnahmen dagegen unternommen werden, Reaktionen zu unterdrücken, die über freie Radikale verlaufen. Die elektrophile Fluorierungsreaktion ist von Haus aus stärker dirigierend als über freie Radikale ablaufende Fluorierungen, da sie stark durch die Elektronendichten einzelner Bindungen des zu fluorierenden Substrats beeinflusst wird, was beispielsweise aus der Tatsache ersichtlich ist, dass die Reaktion im wesentlichen vollständig auf die Fluorierung von tertiären gesättigten Kohlenstoffatomen beschränkt ist. Somit führt die Fluorierung von organischen Substraten, welche keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisen, mit Hilfe dieses Verfahrens im allgemeinen zu einer klareren, spezifischeren und selektiveren Reaktion, als es mit Hilfe der herkömmlichen Fluorierungstechniken möglich ist, die über freie Radikale ablaufen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur elektrophilen Fluorierung einer organischen Verbindung, die ein an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält und bei der sämtliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gesättigt sind oder vorhandene Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen gegen eine elektrophile Fluorierung unter den herrschenden Reaktionsbedingungen deaktiviert sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung und ein elektrophiles Fluorierungsmittel in Form einer im wesentlichen homogenen Dispersion in einem flüssigen Medium in Gegenwart eines Inhibitors für freie Radikale umsetzt, wodurch die Bildung von freien Fluorradikalen unterdrückt und das Wasserstoffatom elektrophil durch ein Fluoratom ersetzt wird, und das in dieser Weise gebildete tertiäre organische Fluorid gewinnt.

Die mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens zu fluorierenden, keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisenden, organischen Verbindungen, die im folgenden der Einfachheit halber als gesättigte organische Verbindungen bezeichnet werden, können jedoch Mehrfachbindungen zu von Kohlenstoff verschiedenen anderen Atomen, beispielsweise in Substituentengruppen, aufweisen, vorausgesetzt, dass diese Mehrfachbindungen nicht in merklichem Ausmass mit dem Fluorierungsmittel reagieren.

Gegebenenfalls ursprünglich vorhandene Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen müssen vor der Durchführung der Fluorierungsreaktion gegen eine elektrophile Fluorierung deaktiviert werden, z. B. durch Substitution mit einer oder mehreren stark elektronenanziehenden Gruppen.

Als «tertiäres Kohlenstoffatom» wird ein an drei andere Kohlenstoffatome und Wasserstoffatom gebundenes Kohlenstoffatom bezeichnet.

Die erfindungsgemässe Fluorierung ist hochselektiv und kann im Fall von komplizierten Substraten, wie gesättigten Steroiden, die eine Reihe von tertiären C-H-Bindungen aufweisen, im wesentlichen vollständig auf den Ersatz des Wasserstoffatoms beschränkt werden, das an dem tertiären Kohlenstoffatom gebunden ist, das die grösste Elektronendichte um die C-H-Bindung aufweist. Die Elektronendichte, und damit die Richtung der Fluorierung, kann durch geeignete Auswahl von Substituenten in dem Substratmolekül gesteuert werden.

Das bei dem erfindungsgemässen Verfahren verwendete elektrophile Fluorierungsmittel kann beispielsweise ein Hypofluorit sein, dessen Fluoroxygruppe an eine inerte elektronenanziehende Gruppe gebunden ist, die entweder anorganischer oder organischer Natur sein kann. Geeignete anorganische Hypofluorite umfassen Fluorschwefelhypofluorite, wie Pentafluorschwefelhypofluorit. Erfindungsgemäss zu verwendende organische Hypofluorite umfassen niedrigmolekulare (mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen) Fluoralkylhypofluorite, deren Fluoralkylgruppen vorzugsweise mindestens 2 Fluoratome pro Kohlenstoffatom enthalten. Beispiele für derartige organische Hypofluorite sind Trifluormethylhypofluorit, Perfluorpropylhypofluorit, Perfluorisopropylhypofluorit, Perfluor-tert.-butylhypofluorit, Monochlorhexafluorpropylhypofluorit und Perfluor-tert.-pentylhypofluorit sowie Difluoroxyverbindungen, wie 1,2-Difluoroxytetrafluoräthan und Difluoroxydifluoräthan. Die Anwendung von Trifluormethylhypofluorit ist wegen der guten Selektivität und der vergleichsweise einfachen Handhabung dieses Materials besonders bevorzugt.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren kann man als elektrophiles Fluorierungsmittel auch molekulares Fluor verwenden. Wenn Fluor in dieser Weise eingesetzt wird, verdünnt man es entweder mit einem Inertgas, wie Stickstoff oder Argon, wobei die Konzentration des Fluors in der erhaltenen Gasmischung geeigneterweise in einem Bereich von 1 bis 20% (Volumen/Volumen) liegt und beispielsweise 3 bis 6% (Volumen/Volumen) beträgt, oder führt es in unverdünnter Form, jedoch bei vermindertem Druck, beispielsweise bei einem Druck von weniger als 100 mmHg, in das Reaktionssystem ein, um die Reaktion zu mässigen und ihr Steuern zu erleichtern.

Die Fluorierung erfolgt normalerweise in einem flüssigen Medium, das ein Lösungsmittelmedium für die zu fluorierende gesättigte organische Verbindung darstellt. Das Lösungsmittel muss gegenüber den Reaktionsbedingungen nicht vollständig inert sein und wirkt in vielen Fällen als ein Inhibitor für freie Radikale, wie es im folgenden näher erläutert werden wird. Geeignete Lösungsmittel schliessen ein: niedrigmolekulare Alkancarbonsäuren, wie Essigsäure; fluorierte niedrigmolekulare Alkancarbonsäuren, wie Trifluoressigsäure; fluorierte oder fluorierte und chlorierte niedrigmolekulare Alkane, wie Fluortrichlormethan, Chlortrifluormethan, Dichlordifluormethan oder 1,1,2-Trichlortrifluoräthan; fluorierte niedrigmolekulare Alkanole, wie 2,2,2-Trifluoräthanol; Hydrate von Hexafluoracetone, beispielsweise das Sesquihydrat; Nitrile, wie Acetonitril; Sulfone, beispielsweise Di-(niedrigalkyl)-sulfone, wie Dimethylsulfon, oder cyclische Sulfone, wie Sulfolan; und niedrigmolekulare Nitroalkane, wie Nitromethan. (Der hierin verwendete Ausdruck «niedrigmolekular» oder «niedrig» steht für Moleküle oder Gruppen, die bis zu 6 Kohlenstoffatome enthalten.) Als Lösungsmittel können auch teilweise chlorierte niedrigmolekulare Alkane, wie Chloroform oder Methylchlorid, verwendet werden, obwohl diese Chloralkane die Neigung haben, mit dem Fluorierungsmittel zu reagieren, das in diesem Fall im Überschuss eingesetzt werden muss, um das gewünschte fluorierte Produkt mit optimalen Ausbeuten zu bilden. Gewünschtenfalls können auch Mischungen von Lösungsmitteln, beispielsweise Mischungen aus Fluortrichlormethan und Chloroform, verwendet werden. Man kann auch Co-Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, niedrigmolekulare Alkanole, wie Methanol oder Äthanol, und cyclische Äther, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, benutzen. Wenn Lösungsmittel, wie Alkanole und Carbonsäuren, die nucleophile Zentren enthalten, verwendet werden, kann eine gewisse Verdrängung der frisch eingeführten Fluoratome durch die Lösungsmittelmoleküle erfolgen, obwohl dieser Vorgang durch bestimmte Massnahmen unterdrückt werden kann, wie sie im folgenden beispielsweise näher zur Entfernung des Fluorwas-

serstoffs beschrieben werden, der normalerweise als Produkt der Fluorierungsreaktion gebildet wird.

Es wurde gefunden, dass die Wirksamkeit der Fluorierungsreaktion stark beeinträchtigt wird, wenn keine Massnahmen ergriffen werden, die sicherstellen, dass die Reaktionsmischung während des gesamten Verlaufs im wesentlichen homogen bleibt. Es versteht sich, dass die Auswahl eines Flüssigkeitsmediums, das ein Lösungsmittel für die gesättigte organische Verbindung darstellt, die gleichmässige Dispersion der gesättigten organischen Verbindung in der Reaktionsmischung unterstützt. Fluorierungsmittel, wie gasförmige oder flüchtige flüssige Hypofluorite oder Mischungen aus Fluor und einem Inertgas, werden vorteilhafterweise in Gasform in die Reaktionsmischung derart eingeleitet, dass eine gute Dispersion des Gases in der Lösung sichergestellt ist, was beispielsweise dadurch erreicht wird, dass man das gasförmige Material durch ein gesintertes Dispersionsrohr oder eine perforierte Scheibe oder Folie führt. Die Reaktionsmischung wird vorteilhafterweise auch gerührt oder in anderer Weise bewegt, um die Dispersion des Fluorierungsmittels zu fördern.

Die als Reagenzien verwendeten Hypofluorite sind im allgemeinen in den üblicherweise verwendeten Reaktionsmedien leicht löslich, so dass ohne weiteres eine angemessene Dispersion dieser Reagenzien bewirkt werden kann. Elementares Fluor zeigt jedoch eine wesentlich geringere Löslichkeit, so dass ein wirksames Dispergieren der Fluor/Inertgas-Mischung in der Reaktionsmischung und ein heftiges Rühren der Mischung erforderlich sind, um das gewünschte Ausmass der Homogenität zu erreichen.

Alternativ kann man das Fluorierungsmittel in Form einer Lösung, beispielsweise in einem der oben erwähnten Lösungsmittel, oder in flüssiger Form verwenden, wie es beispielsweise bei einem flüssigen Hypofluorit mit vergleichsweise niedriger Flüchtigkeit der Fall ist. Das Vermischen dieser Lösung des Fluorierungsmittels mit der die gesättigte organische Verbindung enthaltenden Reaktionsmischung wird vorzugsweise durch heftiges Rühren oder anderweitiges Bewegen begleitet, um die Dispersion des Fluorierungsmittels zu unterstützen.

Wenn die Fluorierung in einem Lösungsmittelmedium durchgeführt wird, wird die Konzentration der Reaktionsteilnehmer in der Reaktionslösung vorteilhafterweise relativ niedrig gehalten, um im wesentlichen homogene Reaktionsbedingungen sicherzustellen. So ist es beispielsweise bevorzugt, verhältnismässig verdünnte Lösungen der gesättigten organischen Verbindung, beispielsweise Lösungen zu verwenden, die 4–500 mMol der Verbindung pro Liter enthalten. In ähnlicher Weise kann es bei der Verwendung eines gasförmigen Hypofluorits von Vorteil sein, dieses Reagens mit einem inerten gasförmigen Verdünnungsmittel, wie Stickstoff, zu vermischen, bevor man es in die Reaktionslösung einführt. Die Homogenität der Reaktionslösung wird weiter erhöht, wenn man das Fluorierungsmittel langsam im Verlaufe eines gewissen Zeitraums, beispielsweise im Verlaufe von 2 bis 24 Stunden, zu der Lösung der gesättigten organischen Verbindung zusetzt.

Die Reaktionstemperatur wird vorzugsweise relativ niedrig gehalten, wobei die optimale Temperatur einer gegebenen Reaktion unter anderem von der Reaktivität des Fluorierungsmittels abhängt. Beispielsweise können Hypofluorite geeigneterweise bei Temperaturen im Bereich von  $-78$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$  eingesetzt werden, wobei man reaktivere Hypofluorite, wie Pentafluorschwefelhypofluorit, bei den niedrigeren Temperaturen dieses Bereiches einsetzen kann, während weniger aggressive Fluorierungsmittel, wie Trifluormethylhypofluorit, bei höheren Temperaturen, beispielsweise bei Temperaturen im Bereich von  $-25$  bis  $+25^{\circ}\text{C}$ , eingesetzt werden können. Reaktionen, bei denen molekulares Fluor verwendet wird, werden im allgemeinen bei etwas niedrigeren Temperaturen

durchgeführt, beispielsweise bei Temperaturen im Bereich von  $-100$  bis  $0^\circ\text{C}$ , oder bevorzugter bei Temperaturen von  $-80$  bis  $-75^\circ\text{C}$ .

Wie oben angegeben, wird die Fluorierung in Gegenwart eines Inhibitors für freie Radikale durchgeführt, um gleichzeitig ablaufende freiradikalische Reaktionen zu unterdrücken, die der Selektivität und Spezifität der elektrophilen Fluorierungsreaktionen abträglich sind. Es hat sich gezeigt, dass Sauerstoff für diesen Zweck einen sehr wirksamen Inhibitor für freie Radikale darstellt. In gewissen Fällen ist Sauerstoff bereits in ausreichender Menge in dem Reaktionssystem vorhanden, beispielsweise als Verunreinigung des zur Verdünnung des gasförmigen Fluorierungsmittels verwendeten Stickstoffs, oder ist in Form einer Lösung im Reaktionslösungsmittel vorhanden und inhibiert in dieser Weise irgendwelche radikalischen Reaktionen. Alternativ kann eine ausreichende Inhibierung der Bildung von Radikalen dadurch erreicht werden, dass man die Reaktion in Gegenwart von Luft durchführt, indem man beispielsweise ein teilweise geöffnetes Reaktionsgefäß verwendet. In anderen Fällen kann es erwünscht sein, Sauerstoff oder Luft in das Reaktionssystem einzuführen, um eine zufriedenstellende Radikalinhinderung zu bewirken.

Andere erfindungsgemäss zu verwendende Inhibitoren für freie Radikale umfassen nitrosubstituierte aromatische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Nitrobenzol oder *m*-Dinitrobenzol, und Chinone, beispielsweise Benzochinon.

Die Menge und die Art des bei einer gegebenen Fluorierungsreaktion verwendeten Inhibitors für freie Radikale hängen in gewissem Ausmass von dem verwendeten besonderen elektrophilen Fluorierungsmittel ab. So sind beispielsweise Hypofluorite, wie Trifluormethylhypofluorit, der Bildung von freien Radikalen zugänglicher als molekulares Fluor und können grössere Inhibitormengen oder die Anwendung stärkerer Inhibitoren erforderlich machen, um jegliche radikalische Reaktionen vollständig zu unterdrücken.

Wie oben bereits angegeben, kann das Reaktionslösungsmittel in gewissen Fällen als Inhibitor für freie Radikale wirken, ebenso wie irgendein damit verwendetes Co-Lösungsmittel. So unterdrücken beispielsweise Lösungsmittel oder Co-Lösungsmittel, die ein oder mehrere, an Kohlenstoff gebundene reaktive Wasserstoffatome aufweisen, beispielsweise teilweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylchlorid, oder cyclische Äther, wie Tetrahydrofuran, freiradikalische Reaktionen in Fällen, bei denen Hypofluorite als Fluorierungsmittel verwendet werden, obwohl der Grad der in solchen Lösungsmitteln erzielten Inhibierung etwas geringer sein kann, als man ihn durch die Anwendung der oben beschriebenen Inhibitoren für freie Radikale, wie Sauerstoff, Nitrobenzol und Benzochinon, erzielt. In den Fällen, da molekulares Fluor als Fluorierungsmittel verwendet wird, zeigen die meisten Lösungsmittel eine mindestens teilweise inhibierende Wirkung auf irgendwelche gleichzeitig ablaufende freiradikalische Reaktionen. Diese Wirkung wird im allgemeinen durch die inhibierende Wirkung von Sauerstoffspuren ergänzt, die normalerweise in dem Reaktionssystem vorhanden sind, wenn sie nicht in besonderer Weise ausgeschlossen worden sind, so dass in vielen Fällen die in Lösung durchgeführten Reaktionen, bei denen als Fluorierungsmittel beispielsweise eine Fluor/Stickstoffgas-Mischung verwendet wird, die Zugabe eines zusätzlichen Inhibitors für freie Radikale nicht benötigen.

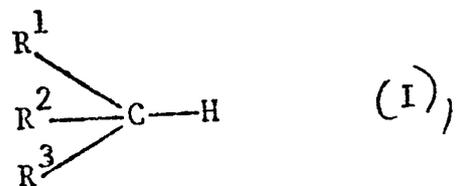
Eine Nebenreaktion, die bei dem erfindungsgemässen Fluorierungsverfahren ablaufen kann, ist die Eliminierung des frisch eingeführten Fluoratoms zusammen mit einem Wasserstoffatom von einem benachbarten Kohlenstoffatom unter entsprechender Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung. Die Doppelbindung kann anschliessend mit dem Fluorierungsmittel reagieren und zu der Bildung von uner-

wünschten fluorierten Nebenprodukten führen. Die Eliminierung wird durch Fluorwasserstoff katalysiert, der in den meisten Fällen als Nebenprodukt des Fluorierungsverfahrens auftritt. Die Eliminierung ist auch autokatalytisch, da sie notwendigerweise von der Bildung von Fluorwasserstoff begleitet wird.

Es hat sich gezeigt, dass diese Nebenreaktion in wesentlichem Umfang unterdrückt werden kann, wenn man das Fluorierungsverfahren in Gegenwart einer Substanz durchführt, die Fluorwasserstoff bindet oder adsorbiert; hierfür verwendet man beispielsweise eine schwache Base (z. B. ein Alkalimetallsalz einer organischen Säure, beispielsweise einer niedrigmolekularen Alkancarbonsäure, wie Essigsäure, oder einer halogenierten, vorzugsweise fluorierten, niedrigmolekularen Alkancarbonsäure, wie Trifluoressigsäure, oder ein wasserfreies Alkalimetallfluorid, wie Natrium- oder Kaliumfluorid), ein getrocknetes und aktiviertes Molekularsieb oder eine siliciumorganische Verbindung, die eine Bindung zu dem Siliciumatom aufweist, die ohne weiteres durch Fluorwasserstoff unter Bildung eines Silylfluorids gespalten werden kann und die mit dem Fluorierungsmittel nicht reagiert (beispielsweise ein Siloxan, wie Hexamethyldisiloxan, ein Silyläther, wie Methyltrimethylsilyläther, ein Silylester, wie Trimethylsilylacetat, oder ein Silylamid, wie *N,O*-Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid). Vorzugsweise verwendet man bei dem Einsatz eines Hypofluorits als Fluorierungsmittel als basisches Bindemittel für Fluorwasserstoff schwache Basen, wie Natriumtrifluoracetat oder Natrium- oder Kaliumfluorid, da stärkere Basen, wie Natrium- oder Kaliumacetat, die Zersetzung des Hypofluorits fördern, obwohl diese stärkeren Basen dann verträglich sind, wenn als Fluorierungsmittel beispielsweise elementares Fluor eingesetzt wird.

Die bei dem erfindungsgemässen Fluorierungs-Verfahren erhaltenen rohen Reaktionsprodukte können sich, ähnlich wie oben beschrieben, ebenso unter Eliminierung von Fluorwasserstoff zersetzen, insbesondere, wenn als Fluorierungsmittel ein Hypofluorit verwendet wurde, wobei die autokatalytische Zersetzung durch Fluorwasserstoff in Gang gesetzt wird, der beim Abbau von Verunreinigungen, wie Carbonyldifluorid, gebildet wird. Es kann daher von Vorteil sein, insbesondere, wenn zuvor keine Base zugesetzt worden ist, das rohe Reaktionsprodukt mit einer Base, beispielsweise einer tertiären organischen Base, wie Pyridin oder Triäthylamin, zu versetzen, um irgendwelchen freigesetzten Fluorwasserstoff zu binden und das gewünschte fluorierte Produkt zu stabilisieren. Diese Behandlung ist besonders erwünscht, wenn eine Verzögerung bei dem Isolieren und Reinigen des gewünschten Produktes auftritt.

Gesättigte organische Verbindungen, die mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens fluoriert werden können, umfassen z. B. die Verbindungen der Formel (I)



in der entweder A)  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  (die gleichartig oder verschieden sein können) Alkylgruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Octyl-, Decyl-, Stearyl- und Eikosyl-Gruppen; gesättigte mono- und polycyclische (einschliesslich bicyclische) cycloaliphatische Gruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen, bevorzugter 5 bis 25 Kohlenstoffato-

men, die gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoffatome, Stickstoffatome und/oder Schwefelatome, enthalten, beispielsweise monocyclische Cycloalkylgruppen, wie Cyclopentylgruppen oder Cyclohexylgruppen, polycyclische (einschliesslich überbrückte) Cycloalkylgruppen, wie Adamantylgruppen oder Norbornylgruppen, kondensierte polycyclische Gruppen, wie gesättigte Steroidgruppen, Zuckerguppen, Tetrahydrofuranylgruppen und Tetrahydrothienylgruppen, bedeuten, wobei diese Gruppen durch ein oder mehrere Halogenatome (d. h. Fluor-, Chlor-, Brom- und Jod-Atome) und/oder Oxogruppen, Cyanogruppen, Nitrogruppen, Hydroxygruppen, geschützte (z. B. veresterte) Hydroxygruppen (beispielsweise niedrig-Alkanoyloxygruppen, wie Acetoxygruppen, halogenierte niedrig-Alkanoyloxygruppen, wie Trichloracetoxygruppen oder Trifluoracetoxygruppen, Nitrooxygruppen oder nitrosubstituierte Benzoylgruppen, wie p-Nitrobenzoyloxygruppen oder 2,4-Dinitrobenzoyloxygruppen), niedrigmolekulare Alkoxygruppen (z. B. Methoxygruppen oder Äthoxygruppen), Mercaptogruppen, Sulfinogruppen, niedrigmolekulare Alkylthiogruppen (beispielsweise Methylthiogruppen), niedrigmolekulare Alkylsulfanylgruppen (beispielsweise Methylsulfanylgruppen), niedrigmolekulare Alkylsulfonylgruppen (beispielsweise Methylsulfonylgruppen), Acylgruppen (beispielsweise niedrigmolekulare Alkanoylgruppen, wie Acetylgruppen), Acylaminogruppen (beispielsweise Trifluoracetamidogruppen), N,N-Diacylaminogruppen (beispielsweise Phthalimidogruppen, Succinimidogruppen oder N,N-Diacetylaminogruppen) oder Di-(niedrigalkyl)-aminogruppen (beispielsweise Dimethylaminogruppen) substituiert sein können;

oder B)  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine unsubstituierte oder substituierte, gesättigte mono- oder polycyclische cycloaliphatische Gruppe der unter A) definierten Art bedeuten;

oder C)  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine unsubstituierte oder substituierte polycyclische cycloaliphatische Gruppe der unter A) beschriebenen Art bedeuten.

Wie bereits angegeben, kann das organische Substrat Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen aufweisen, vor- ausgesetzt, dass diese Bindungen im wesentlichen vollständig gegen eine unter den angewandten Reaktionsbedingungen elektrophile Fluorierung desaktiviert sind, beispielsweise durch Substitution mit einer oder mehreren stark elektronenanziehenden Gruppen. Im allgemeinen sind in aromatischen Gruppen vorhandene Mehrfachbindungen einer solchen Desaktivierung zugänglicher als aliphatische Mehrfachbindungen. Somit können die Verbindungen der Formeln (III), (V) und (VII) aromatische Gruppen (beispielsweise Phenylgruppen) enthalten, die durch eine oder mehrere stark elektronenanziehende Gruppen substituiert sind, wie Nitrogruppen, Sulfonylgruppen (beispielsweise niedrig-Alkylsulfonylgruppen, wie Methylsulfonylgruppen), veresterte Sulfonylgruppen (beispielsweise niedrig-Alkoxysulfonylgruppen, wie Methoxysulfonylgruppen) oder Amidogruppen, oder die durch eine zweiwertige elektronenanziehende Gruppe substituiert sind, wie eine Amidocarbonylgruppe (so dass die substituierte aromatische Gruppe eine Phthalimidogruppe bildet). Es kann sein, dass diese aromatischen Gruppen nicht vollständig inert sind gegenüber der Fluorierungsreaktion; sie reagieren jedoch im allgemeinen wesentlich langsamer als die gesättigten tertiären Kohlenstoffatome. Die aromatischen Gruppen können beispielsweise als oder in Schutzgruppen vorhanden sein, die dazu dienen, reaktive Gruppen, wie Aminogruppen oder Hydroxygruppen, die in den Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  vorhanden sein können, zu substituieren und zu desaktivieren, wie es im folgenden genauer erläutert werden wird. Da diese Schutzgruppen normalerweise

bei einer späteren Stufe der Reaktionsfolge abgetrennt werden, beeinträchtigt eine teilweise Fluorierung der aromatischen Gruppe in diesen Fällen die Art des Endprodukts nicht.

Reaktive Gruppen, wie primäre oder sekundäre Aminogruppen, die als Substituenten oder in stickstoffhaltigen heterocyclischen Systemen in den zu fluorierenden Substraten vorhanden sein können, sollten vor dem Fluorieren geschützt werden, beispielsweise durch Acylierung unter Bildung eines Amidderivats oder durch Reaktion mit einer starken Säure, wie Fluorborsäure, Schwefelsäure oder Hexafluorphosphorsäure, unter Bildung eines Salzes. Einfache Carbonsäureamide, oder Sulfonamide neigen dazu, unter den für die elektrophile Fluorierung angewandten Bedingungen am Stickstoffatom fluoriert zu werden, so dass ein Schutz der Amidgruppen mit Hilfe stark desaktivierender (d. h. elektronenanziehender) Acylgruppen, wie Trifluoracetylgruppen, bewirkt werden sollte, während die Aminogruppe (falls sie primär ist) in Form einer N,N-Diacylaminogruppe (beispielsweise in Form der N,N-Phthaloylgruppe, der N,N-Succinoylgruppe oder der N,N-Diacetylaminogruppe) geschützt werden sollte, wenn eine derartige Fluorierung am Stickstoffatom nicht erwünscht ist.

In den zu fluorierenden Substraten vorhandene Mercaptogruppen und Sulfidgruppen unterliegen einem Angriff durch das Fluorierungsmittel und führen schliesslich zu der Bildung eines Sulfids oder einer Sulfoxydgruppe. Wenn solche Nebenreaktionen verhindert werden sollen, können irgendwelche in dem Substrat vorhandene Mercaptogruppen oder Sulfidgruppen in wirksamer Weise dadurch geschützt werden, dass man sie vor dem Fluorieren zu Sulfoxydgruppen oder bevorzugter zu Sulfongruppen oxydiert.

Es kann auch vorteilhaft sein, irgendwelche Hydroxy-Substituenten vor der Fluorierung zu schützen, beispielsweise durch Verestern. In dieser Hinsicht kann die Anwendung von Estern, die von niedrigmolekularen Perfluoralkancarbonsäuren, wie Trifluoressigsäure, abgeleitet sind, von Vorteil sein, da in dieser Weise die polare Wirkung der Hydroxylgruppe gesteigert wird, so dass die Richtung der Fluorierungsreaktion beeinflusst werden kann, wie es im folgenden erläutert werden wird. Von perfluorierten Säuren, wie Trifluoressigsäure, abgeleitete Estergruppen können nach dem Fluorieren leicht durch hydrolytische oder hydrierende Spaltung abgetrennt werden. Andere nützliche schützende Estergruppen umfassen anorganische Gruppen, wie Nitrogruppen und Estergruppen, die von niedrigmolekularen aliphatischen Säuren (z. B. niedrigmolekularen Alkancarbonsäuren und halogenierten niedrigmolekularen Alkancarbonsäuren, wie Essigsäure oder Trichloressigsäure) und aromatischen Säuren, bei denen der aromatische Ring einen oder mehrere stark elektronenanziehende Substituenten aufweist (beispielsweise p-Nitrobenzoesäure oder 2,4-Dinitrobenzoesäure), abgeleitet sind.

Wenn es erwünscht ist, ein gesättigtes Kohlenstoffatom in einem Substrat zu fluorieren, das eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aufweist, kann die Doppelbindung in wirksamer Weise dadurch «geschützt» werden, dass man das Substrat unter Bildung eines  $\alpha,\beta$ -Dihalogenderivats halogeniert, was man beispielsweise dadurch erreicht, dass man es mit Brom in einem Lösungsmittel, wie Essigsäure, mit Dioxandibromid in einem Lösungsmittel, wie Äther oder einer Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform-Mischung, oder mit molekularem Chlor in einem Lösungsmittel, wie Benzol, behandelt. Eine bevorzugte Bromierungstechnik umfasst die Reaktion mit überschüssigem Dioxandibromid in einer Tetrachlorkohlenstoff/Chloroform-Mischung (etwa 2/1) im Dunkeln und in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Die Doppelbindung kann anschliessend durch Dehalogenieren der Verbindung regeneriert werden, beispielsweise durch Behandeln mit Zink und Essigsäure oder Ammoniumacetat.

Wie oben angegeben, kann aufgrund der elektrophilen

Natur des erfindungsgemässen Fluorierungsverfahrens die Richtung und in ähnlicher Weise die Geschwindigkeit der Fluorierung in starkem Ausmass durch die Elektronendichte der einzelnen Bindungen in dem bei der Reaktion eingesetzten Substrat beeinflusst werden. Eine Folge davon ist, dass die erfindungsgemässe Fluorierung in wirksamer Weise nur an tertiären Kohlenstoffatomen abläuft. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu freiradikalischen Fluorierungsreaktionen, bei denen beispielsweise sekundäre Kohlenstoffatome im Vergleich zu tertiären Kohlenstoffatomen nicht in stark unterschiedlichen Geschwindigkeiten fluoriert werden (wobei tertiäre Kohlenstoffatome typischerweise zwei- bis viermal so schnell reagieren wie die sekundären Kohlenstoffatome). Das erfindungsgemässe Verfahren ist daher von besonderem Wert für die selektive Fluorierung von in gesättigten organischen Substraten vorhandenen tertiären Kohlenstoffatomen.

Es versteht sich, dass einige der gemäss der obigen Aufzählung der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  möglichen Gruppen eine CH-Gruppe aufweisen können, die in der Lage ist, über den elektrophilen Mechanismus des erfindungsgemässen Verfahrens fluoriert zu werden. Es ist jedoch ein Vorteil des Verfahrens, dass das Fluorierungsmittel überwiegend den Ort der höchsten Elektronendichte angreift, wobei diese Orte normalerweise aufgrund theoretischer Überlegungen in dem Substrat identifiziert werden können. Ein Substrat, das mehr als eine CH-Gruppe aufweist, kann natürlich in bezug auf die Formel  $R^1R^2R^3CH$  in unterschiedlicher Weise wiedergegeben werden, wobei die bevorzugte Darstellung derart sein sollte, dass die gezeigte CH-Gruppe eine grössere Elektronendichte besitzt als sämtliche anderen vorhandenen CH-Gruppen.

In ähnlicher Weise versteht es sich, dass die Fluorierung eines Substrats, das 2 tertiäre Kohlenstoffatome mit ähnlicher Elektronendichte um die betreffende C-H-Bindungen enthält, an diesen beiden tertiären Kohlenstoffatomen erfolgen kann, so dass eine Mischung aus zwei monofluorierten Produkten erhalten wird. Im allgemeinen ist das Auftreten von difluorierten Produkten unter solchen Umständen zu vernachlässigen, da die Einführung eines Fluoratoms an einem tertiären Kohlenstoffatom in vielen Fällen das andere tertiäre Kohlenstoffatom oder die anderen tertiären Kohlenstoffatome in bezug auf eine weitere elektrophile Fluorierung desaktiviert.

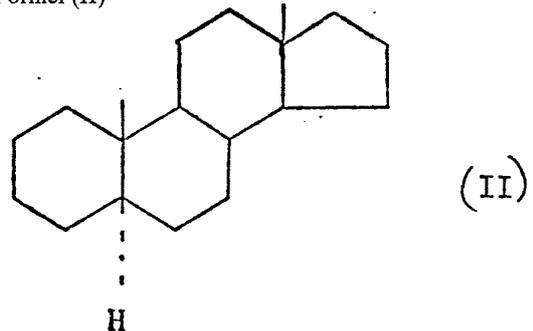
Ein Beispiel für die selektive Fluorierung eines tertiären Kohlenstoffatoms gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren ist die Fluorierung von Adamantan durch Behandeln mit beispielsweise Trifluormethylhypofluorit in Gegenwart von Luft. Adamantan wird sauber und ausschliesslich an dem tertiären Kohlenstoffatom in der 1-Stellung fluoriert, wobei unter den Bedingungen, die für die Reaktion in der 1-Stellung erforderlich sind, keine merkliche Fluorierung des sekundären Kohlenstoffatoms in der 2-Stellung erfolgt. Die Einführung des elektronegativen Fluor-Substituenten in der 1-Stellung desaktiviert in wirksamer Weise die restlichen tertiären Kohlenstoffatome in dem Molekül, so dass keine elektrophile Reaktion dieser Kohlenstoffatome beobachtet wird, es sei denn, man wendet schärfere Bedingungen an.

Aus dem Obigen ist ersichtlich, dass die Anwesenheit von polaren Substituenten in dem gesättigten organischen Substrat, den Verlauf der elektrophilen Fluorierung in erheblichem Umfang aufgrund des Einflusses dieser Substituenten auf die Elektronendichte in dem Substratmolekül beeinflusst. Beispielsweise wird die Geschwindigkeit der Fluorierungsreaktion im allgemeinen durch die Anwesenheit einer elektronenanziehenden Gruppe in der Nähe des das Reaktionszentrum darstellenden tertiären Kohlenstoffatoms vermindert. Dies kann anhand der Fluorierung von 1-Trifluoracetamidoadmantan mit Trifluormethylhypofluorit in Gegenwart von Luft erläutert werden. Diese Verbindung reagiert mit der halben Geschwindigkeit von Adamantan und ergibt das tertiäre 3-Fluorderivat.

1-Trifluoracetoxyadamantan wird unter solchen Bedingungen noch langsamer fluoriert, so dass eine Mischung aus Adamantan und 1-Trifluoracetoxyadamantan mit beispielsweise einer Fluor/Stickstoffgas-Mischung behandelt werden kann, die eine geringe Menge Sauerstoff enthält, um die selektive Fluorierung lediglich des unsubstituierten Adamantans zu fördern.

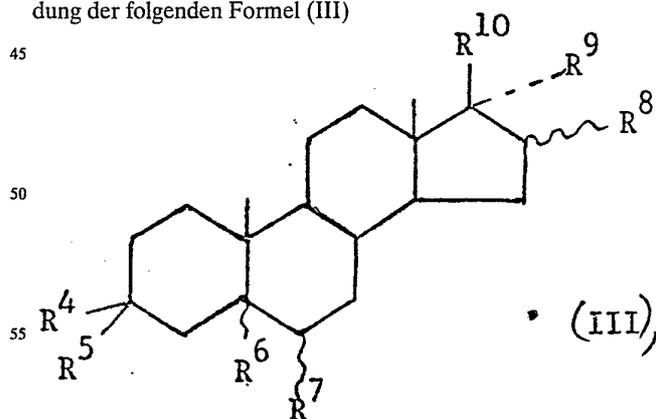
Diese desaktivierende Wirkung von elektronenanziehenden Substituenten kann mit Vorteil dazu ausgenutzt werden, die Fluorierung in Fällen zu steuern, bei denen komplexe Substrate, die mehrere nichtäquivalente tertiäre Kohlenstoffatome enthalten, an einem einzigen Kohlenstoffatom fluoriert werden sollen, was beispielsweise bei der Herstellung von monofluorierten Steroidderivaten der Fall ist.

So besitzt ein gesättigtes Steroid, wie  $5\alpha$ -Androstan, welches der Formel (II)



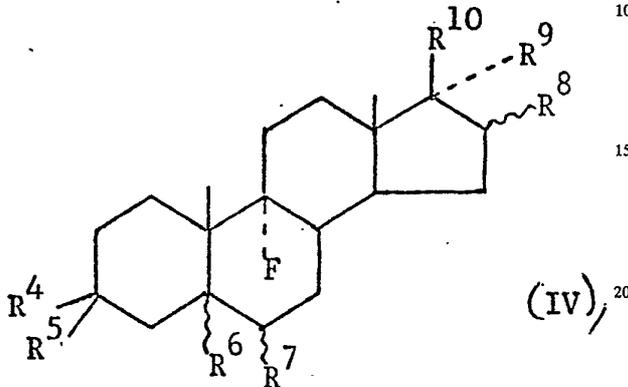
entspricht, im Prinzip 4 tertiäre Kohlenstoffatome in der 5-, 8-, 9- bzw. 14-Stellung, von denen angenommen werden kann, dass sie erfindungsgemäss elektrophil fluoriert werden können, obwohl das Kohlenstoffatom in der 8-Stellung in gewisser Weise für diese Fluorierung weniger reaktiv ist, da das gebundene Wasserstoffatom auf der  $\beta$ -Seite des Moleküls steht und durch die 18- und 19-Methylgruppen abgeschirmt wird. Es ist jedoch möglich, durch die Verwendung von geeignet substituierten Steroid-Ausgangsmaterialien die Fluorierung im wesentlichen ausschliesslich derart zu steuern, dass irgendeines der anderen tertiären Kohlenstoffatome fluoriert wird.

Beispielsweise führt die elektrophile Fluorierung eines gesättigten Steroids, das in den Ringen A und D elektronenanziehende Substituenten aufweist, beispielsweise einer Verbindung der folgenden Formel (III)



in der  $R^4$  eine geschützte (beispielsweise veresterte, verätherte oder silylierte) ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -)Hydroxygruppe und  $R^5$  ein Wasserstoffatom oder  $R^4$  und  $R^5$  gemeinsam eine Ketogruppe oder eine geschützte Ketogruppe (beispielsweise eine Ketalgruppe) und  $R^6$  und  $R^7$  Wasserstoffatome oder  $R^4$  und  $R^6$  gemeinsam eine cyclische 3,5-Verbindung,  $R^5$  ein Wasserstoffatom und  $R^7$  eine geschützte ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -) Hydroxygruppe;  $R^8$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -);  $R^9$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe und  $R^{10}$  eine

Acetylgruppe oder eine substituierte Acetylgruppe (beispielsweise eine Hydroxyacetylgruppe oder bevorzugter eine geschützte Hydroxyacetylgruppe, beispielsweise eine veresterte Hydroxyacetylgruppe, wie eine Acetoxyacetylgruppe), oder R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom und R<sup>10</sup> eine geschützte (z. B. veresterte) Hydroxygruppe oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam eine Ketogruppe bedeuten, wie 3β,17β-Di-(trifluoracetoxy)-5α-androstan, überwiegend zur Bildung des entsprechenden 9α-Fluorderivats, d. h. einer Verbindung der Formel (IV)

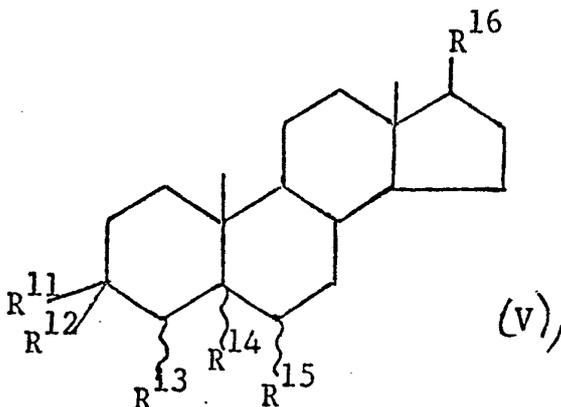


da die 5- und 14-Stellungen durch die Nähe der elektronenanziehenden Substituenten an den Ringen A und D, d. h. in den 3- und 17-Stellungen, gegen den elektrophilen Angriff desaktiviert sind und die 8-Stellung sterisch gehindert ist.

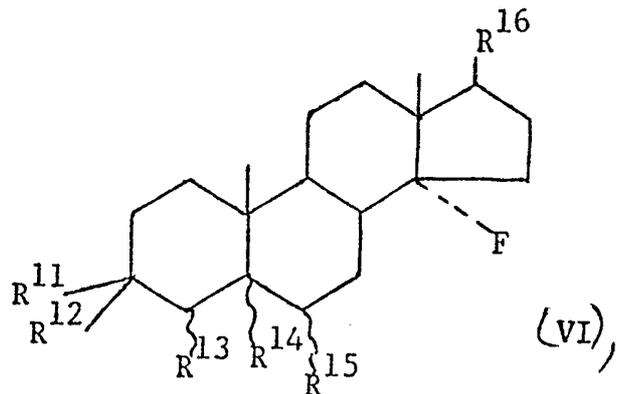
Es kann auch möglich sein, in dem Reaktionsprodukt einen Anteil eines analogen 14α-Fluorderivats einer Verbindung der Formel (IV) zu erhalten, insbesondere, wenn ein Ausgangsmaterial der Formel (III) eingesetzt wird, in der R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> verhältnismässig schwache elektronenanziehende Eigenschaften besitzen (z. B. wenn man eine Verbindung einsetzt, in der R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe und R<sup>10</sup> eine Acetylgruppe oder eine substituierte Acetylgruppe, wie eine Acetoxyacetylgruppe, bedeuten oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam eine Ketogruppe darstellen).

Wenn ein Ausgangsmaterial der Formel (III), in der R<sup>7</sup> eine geschützte Hydroxygruppe darstellt, verwendet wird und ein 9α-Fluorprodukt hergestellt werden soll, verwendet man als Gruppe R<sup>7</sup> vorzugsweise eine Gruppe, die verhältnismässig schwache elektronenanziehende Eigenschaften aufweist (beispielsweise eine niedrigmolekulare Alkanoyloxygruppe, wie eine Acetoxygruppe), so dass die 9α-Stellung in bezug auf die elektrophile Reaktion nicht zu stark desaktiviert wird.

Die elektrophile Fluorierung eines gesättigten Steroids kann in ähnlicher Weise im wesentlichen ausschliesslich in die 14α-Stellung dirigiert werden, indem man ein Ausgangsmaterial einsetzt, bei dem die Ringe A und B durch elektronenanziehende Atome oder Gruppen substituiert sind. Beispielsweise führt die elektrophile Fluorierung einer Verbindung der Formel (V)



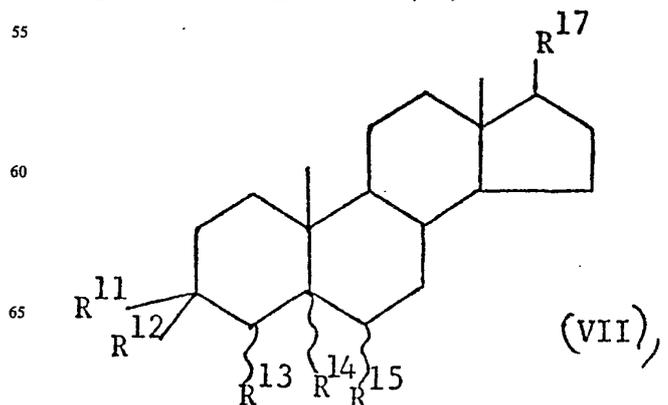
in der R<sup>11</sup> eine geschützte (α- oder β-) Hydroxygruppe und R<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam eine Ketogruppe oder eine geschützte Ketogruppe, R<sup>13</sup> ein Wasserstoffatom und R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> jeweils Halogenatome (beispielsweise Chlor- oder Bromatome) oder R<sup>14</sup> gemeinsam mit R<sup>13</sup> oder R<sup>15</sup> eine Epoxygruppe und die verbleibende Gruppe R<sup>13</sup> oder R<sup>15</sup> ein Wasserstoffatom oder R<sup>11</sup> und R<sup>14</sup> gemeinsam eine cyclische 3,5-Verbindung, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> Wasserstoffatome und R<sup>15</sup> eine geschützte Hydroxygruppe (beispielsweise eine veresterte Hydroxygruppe, wie eine Acetoxygruppe); und R<sup>16</sup> eine Oxogruppe, eine Acetylgruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe (beispielsweise eine veresterte Hydroxygruppe, wie eine Acetoxygruppe) bedeuten, wie 5α, 6β-Dibrom-3β-trifluoracetoxyandrostan-17-on oder 5α,6β-Dibrom-3β-trifluoracetoxypregnan-20-on, im wesentlichen zu dem entsprechenden 14α-Fluorderivat der Formel (VI)



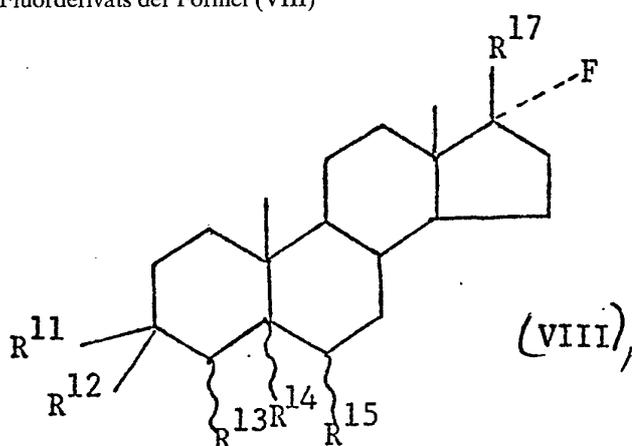
da die 9-Stellung durch die Chlor- oder Bromatome in den 5- und/oder 6-Stellungen desaktiviert ist.

Es kann auch möglich sein, in dem Reaktionsprodukt einen Anteil des analogen 9α-Fluorderivats einer Verbindung der Formel (VI) zu erhalten, insbesondere, wenn ein Ausgangsmaterial der Formel (V) eingesetzt wird, in der R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> vergleichsweise schwache elektronenanziehende Eigenschaften besitzen (beispielsweise, wenn man eine Verbindung einsetzt, in der R<sup>11</sup> und R<sup>14</sup> eine cyclische 3,5-Verbindung, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> Wasserstoffatome und R<sup>15</sup> eine Acetoxygruppe bedeuten).

Steroide, die in der 17β-Stellung eine Kohlenwasserstoffgruppe aufweisen, besitzen in der 17α-Stellung ein an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, wobei diese Stellung der Fluorierung weniger zugänglich ist als die Kohlenstoffatome in den 9- oder 14-Stellungen. Wenn in dem Ring B, und vorzugsweise auch in dem Ring A, elektronenanziehende Substituenten vorhanden sind, werden die Stellungen 9 und 14 desaktiviert, so dass das Steroid in der 17α-Stellung fluoriert wird (wenn in der Nähe nicht eine elektronenanziehende Gruppe vorhanden ist, beispielsweise eine 20-Ketogruppe). Somit führt die erfindungsgemässe elektrophile Fluorierung einer Verbindung der Formel (VII)



worin  $R^{17}$  eine gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit beispielsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, beispielsweise die  $-\text{CH}(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -Seitenkette, die für Cholesterin charakteristisch ist, wie  $5\alpha,6\beta$ -Dichlor- $3\beta$ -trifluoracetoxysterin, zu der Bildung des entsprechenden  $17\alpha$ -Fluorderivats der Formel (VIII)



da das Steroid in den Stellungen 9 und 14 desaktiviert ist. Die tertiären Wasserstoffatome der Seitenkette sind, wie üblich, weniger aktiv als irgendwelche tertiären Wasserstoffatome in der Ringstruktur.

Wenn irgendeine der Gruppen  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  in den obigen Formeln (II) bis (VIII) eine geschützte Hydroxygruppe darstellt oder eine solche Gruppe enthält, können diese Gruppen beispielsweise veresterte Hydroxygruppen der oben beschriebenen Art (beispielsweise niedrigmolekulare Alkanoyloxygruppen, wie Acetoxygruppen, halogenierte niedrigmolekulare Alkanoyloxygruppen, wie Trichloracetoxgruppen oder Trifluoracetoxgruppen, Nitroaroyloxygruppen, wie *p*-Nitrobenzoyloxygruppen oder 2,4-Dinitrobenzoyloxygruppen, und anorganische Estergruppen, wie Nitrooxygruppen); verätherte Hydroxygruppen, wie niedrigmolekulare Alkoxygruppen (beispielsweise Methoxygruppen, Äthoxygruppen, *n*-Propoxygruppen, Isopropoxygruppen oder tert.-Butoxygruppen), Aralkoxygruppen (beispielsweise Phenyl-niedrig-alkoxygruppen, wie Benzoyloxygruppen, Diphenylmethoxygruppen oder Triphenylmethoxygruppen) oder Aryloxygruppen (beispielsweise Phenoxygruppen); oder Silyloxygruppen sein, beispielsweise mit niedrigmolekularen Alkylgruppen, Aralkylgruppen (z. B. Phenyl-niedrig-alkylgruppen) oder Arylgruppen (z. B. Phenylgruppen) substituierte Silyloxygruppen [beispielsweise Tri-(niedrig-alkyl)-silyloxygruppen, wie Trimethylsilyloxygruppen]. Diese Schutzgruppen können beispielsweise in üblicher Weise eingeführt werden; so können die Hydroxygruppen durch Umsetzen der Hydroxyverbindung mit einem geeigneten Halogensilan oder Silazan, beispielsweise einem Tri-(niedrig-alkyl)-silylhalogenid oder Hexa-(niedrig-alkyl)-disilazan, silyliert werden.

Wenn die Gruppen  $R^4$  und  $R^5$  in den Formeln (III) und (IV) oder die Gruppen  $R^{11}$  und  $R^{12}$  in den Formeln (V) bis (VIII) gemeinsam eine Ketalgruppe darstellen, kann jede dieser Gruppen eine niedrigmolekulare Alkoxygruppe, wie eine Methoxygruppe oder eine Äthoxygruppe, darstellen, oder sie können gemeinsam eine niedrigmolekulare Alkylendioxygruppe, wie eine Äthylendioxygruppe, bilden.

Das oben beschriebene Verhalten der Steroidsubstrate bei dem erfindungsgemässen Verfahren, das ohne weiteres aufgrund von theoretischen Erkenntnissen vorausgesagt werden kann, steht in vollständigem Gegensatz zu den Feststellungen, die man bei der freiradikalischen Fluorierung solcher Steroide macht, bei der sämtliche tertiären Zentren in gleicher Weise und ohne besondere Bevorzugung angegriffen werden.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens zur Fluorierung von komplexen Substraten, wie Steroiden, besteht darin, dass die Reaktion unter Beibehaltung der Konfiguration abläuft. Obwohl durch theoretische Überlegungen keine Beschränkung verursacht werden soll, scheint es so, dass die Fluorierung nach einem  $S_E2$ -Mechanismus abläuft, bei dem durch das Einfügen von « $F^+$ » in die tertiäre C-H-Bindung fünfmal koordinierte Carbonium-Ionen gebildet werden, da von anderen Reaktionen dieser Art bekannt ist, dass sie eine Beibehaltung der Konfiguration ergeben.

Die obigen Ausführungen lassen erkennen, dass das erfindungsgemässe Verfahren in vielfältiger Weise zu Fluorieren von gesättigten organischen Verbindungen eingesetzt werden kann, die tertiäre Kohlenstoffatome enthalten. Beispielsweise kann das Verfahren dazu verwendet werden, fluorierte Adamantanderivate herzustellen, die wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von Verbindungen mit antiviraler und/oder spasmolytischer Wirkung darstellen und die somit beispielsweise zur Bekämpfung von Influenza-Viren und zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit verwendet werden können. Fluorierte Adamantanderivate und andere am tertiären Kohlenstoffatom fluorierte, gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffe, die erfindungsgemäss hergestellt werden können, stellen, wie sich gezeigt hat, wirksame Friedel-Crafts-Alkylierungsmittel dar, die in Gegenwart von Katalysatoren, wie Antimonpentafluorid oder Phosphorpentafluorid, eingesetzt werden können.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist von besonderem Wert für die Fluorierung von Steroiden, insbesondere, da die Konfiguration des Steroids durch die elektrophile Fluorierungsreaktion nicht beeinflusst wird.

Es ist gut bekannt, dass die Einführung eines Fluoratoms in die 9-Stellung eines biologisch aktiven Steroids in vielen Fällen die Wirkung der Verbindung in beträchtlichem Ausmass steigert. Somit stellt das erfindungsgemässe elektrophile Fluorierungsverfahren einen bequemen Weg zu einer Reihe von aktiven Fluorsteroiden dieser Art zur Verfügung. Beispielsweise kann  $3\beta,17\beta$ -Di-(trifluoracetoxyl)- $5\alpha$ -androstano ohne weiteres in das analoge  $9\alpha$ -Fluorderivat überführt werden, das anschliessend mit Hilfe bekannter Methoden in beispielsweise androgen wirksame  $9\alpha$ -Fluorsteroide, wie  $9\alpha$ -Fluor- $11\beta,17\beta$ -dihydroxy- $17\alpha$ -methylandro-4-en-3-on (Halotestin), umgewandelt werden kann.

Die Einführung eines Fluoratoms in die  $9\alpha$ -Stellung eines entsprechend substituierten Corticosteroids, gefolgt von einer Dehydrofluorierung unter Bildung einer  $\Delta^{9,11}$ -Doppelbindung, stellt einen bequemen Weg zur Herstellung von in den 9- und/oder 11-Stellungen substituierten Corticosteroiden dar und vermeidet beispielsweise die Notwendigkeit, am Ring C oxydierte Vorläufer-Ausgangsmaterialien, wie Hecogenin, einzusetzen oder eine mikrobiologische Oxydierungsreaktion durchzuführen, um die 11-Stellung mit einer funktionellen Gruppe zu versehen. In ähnlicher Weise können  $9,11$ -Dehydrosteroide hergestellt werden, die für die Synthese von 9- und/oder 11-substituierten, anabolisch wirkenden Steroiden geeignet sind.

Alternativ können Steroide, die am Ring A oder B elektronenziehende Substituenten tragen, beispielsweise die oben beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (V), erfindungsgemäss zu entsprechenden  $14$ -Fluorsteroiden fluoriert werden, die eine ähnliche physiologische Wirkung wie das nichtfluorierte Ausgangs-Steroid entfalten, jedoch üblicherweise eine modifizierte Aktivität besitzen. Solche Fluorsteroide, beispielsweise die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI), können ohne weiteres in die  $14$ -Fluorsteroide bekannter, biologisch aktiver Steroide, insbesondere mit androgener Wirkung und Wirkung auf die Schwangerschaft, umgewandelt werden.

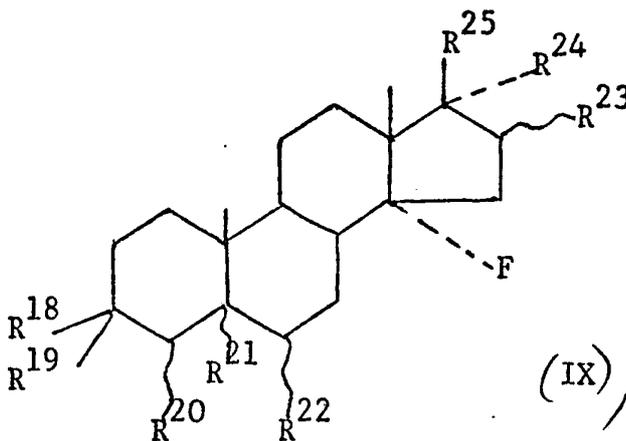
So kann man beispielsweise 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dibrom-14 $\alpha$ -fluor-3 $\beta$ -trifluoracetoxystrostan-17-on mit Hilfe eines Verfahrens in 14 $\alpha$ -Fluortestosteron überführen, das darin besteht, dass man eine Debromierung zu der entsprechenden  $\Delta^{5,6}$ -Verbindung und eine Reduktion unter Bildung von 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-14 $\alpha$ -fluorandrost-5(6)-en und eine selektive Oxydation in der 3-Stellung (beispielsweise eine Oppenauer-Oxydation, gefolgt von einer Benzoylierung der 17-Hydroxygruppe) unter Erhalt des 3-Oxo- $\Delta^4$ -Steroids durchführt. In ähnlicher Weise ergibt die Abspaltung der 3-Trifluoracetoxy-Schutzgruppe der  $\Delta^{5,6}$ -Verbindung und die Oxydation der gebildeten Hydroxygruppe (wozu man beispielsweise das Jones-Reagens verwendet) 14 $\alpha$ -Fluorandrost-4-en-3,17-dion. Diese letztere Verbindung besitzt eine wertvolle anabolische Wirkung und zeigt im Vergleich zum analogen 14 $\alpha$ -Wasserstoffderivat bei oraler Verabreichung eine stärkere Wirkung.

5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dibrom-14 $\alpha$ -fluor-3 $\beta$ -trifluoracetoxypregnan-20-on kann in 14 $\alpha$ -Fluorprogesteron überführt werden, indem man das Material durch Debromieren und Reduktion oder Hydrolyse zu dem entsprechenden 3-Hydroxy- $\Delta^{5,6}$ -Steroid umwandelt und zu dem gewünschten 3-Oxo- $\Delta^4$ -Steroid oxydiert. 14 $\alpha$ -Fluorprogesteron besitzt bei oraler Verabreichung eine stärkere Wirkung auf die Schwangerschaft als die analoge 14 $\alpha$ -Wasserstoffverbindung. Mit Hilfe ähnlicher Verfahren kann eine Reihe von 14 $\alpha$ -Fluorcorticosteroiden hergestellt werden.

In ähnlicher Weise können geeignet substituierte Steroide, die in der 17 $\beta$ -Stellung eine Kohlenwasserstoffgruppe tragen, in die analogen 17 $\alpha$ -Fluorderivate überführt werden. So kann beispielsweise 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dichlor-3 $\beta$ -trifluoracetoxystrostan in der 17 $\alpha$ -Stellung fluoriert werden, wonach man das erhaltene 17 $\alpha$ -Fluorsteroid durch Dechlorierung und hydrolytische oder hydrierende Spaltung der Trifluoracetylgruppe in der 3-Stellung in 17 $\alpha$ -Fluorcholesterin überführen kann.

14-Fluorsteroide, beispielsweise die oben beschriebenen 14-Fluorderivate, sind neue Verbindungen, die, wie oben beschrieben, nützliche biologische Wirkungen entfalten oder Zwischenprodukte zur Herstellung von aktiven Verbindungen darstellen.

Mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens erhältliche 14 $\alpha$ -Fluorsteroide entsprechen der folgenden Formel (IX)



in der

R<sup>18</sup> eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe (beispielsweise eine veresterte Hydroxygruppe, wie eine Acetoxygruppe, eine Trifluoracetoxygruppe oder eine Nitrooxygruppe) und

R<sup>19</sup> ein Wasserstoffatom (in der  $\alpha$ - oder in der  $\beta$ -Stellung) oder

R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> gemeinsam eine Ketogruppe oder eine geschützte Ketogruppe (beispielsweise eine Ketalgruppe) bedeuten,

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> Wasserstoffatome, Halogenatome (beispielsweise Chloratome oder Bromatome) oder gemeinsam eine Doppelbindung darstellen und wenn

R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> gemeinsam eine Ketogruppe bedeuten, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gemeinsam eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder eine Epoxygruppe darstellen können und R<sup>22</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, oder

R<sup>18</sup> und R<sup>21</sup> gemeinsam eine cyclische 3,5-Verbindung bilden, wobei in diesem Fall R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> Wasserstoffatome darstellen und R<sup>22</sup> eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe (beispielsweise eine veresterte Hydroxygruppe, wie eine Acetoxygruppe) bedeutet,

R<sup>23</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe (in der  $\alpha$ - oder der  $\beta$ -Stellung),

R<sup>24</sup> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe (beispielsweise eine veresterte Hydroxygruppe, wie eine Acetoxygruppe) und

R<sup>25</sup> eine Acetylgruppe oder substituierte Acetylgruppe (beispielsweise eine Hydroxyacetylgruppe oder eine geschützte Hydroxyacetylgruppe, beispielsweise eine Acyloxyacetylgruppe, wie die Acetoxyacetylgruppe) bedeuten oder

R<sup>24</sup> ein Wasserstoffatom und R<sup>25</sup> eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe (beispielsweise eine veresterte Hydroxygruppe, wie eine Acetoxygruppe) bedeuten oder

R<sup>24</sup> und R<sup>25</sup> gemeinsam eine Ketogruppe darstellen.

Die erfindungsgemäss erhaltenen fluorierten Steroide können auch für die Synthese verschiedener ungesättigter Steroide von Wert sein, da es möglich ist, die Eliminierung des Fluoratoms zusammen mit einem Wasserstoffatom eines benachbarten Kohlenstoffatoms zu fördern, so dass eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung gebildet wird. Die Eliminierung kann durch saure Katalyse gefördert werden, wozu man als geeignete Katalysatoren Fluorwasserstoff und Lewis-Säuren, wie Bortrifluorid, einsetzt, das geeigneterweise in Form eines Ätherats verwendet wird. Die Dehydrofluorierung von beispielsweise erfindungsgemäss erhaltenen 14-Fluorsteroiden stellt einen bequemen Syntheseweg für eine Reihe von  $\Delta^{14}$ -Steroiden dar, die als Zwischenprodukte für die Synthese von medizinisch wichtigen Cardenoliden dienen.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung. Wenn auf Fluor-Flaschen bezug genommen ist, weisen diese im allgemeinen einen Gesamtgasdruck von etwa 3 Atmosphären auf.

#### Beispiel 1

##### Fluorierung von Adamantan unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

A) Man behandelt eine Lösung von 250 mg (1,84 m Mol) Adamantan in 30 ml Fluortrichlormethan bei  $-25^\circ\text{C}$  mit 2 m Mol gasförmigem Trifluormethylhypofluorit, wobei man während der Zugabe des Gases einen Zugang von Luft in das Reaktionsgefäss ermöglicht.

Nach 30 Minuten isoliert man das Reaktionsprodukt durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum. Die Gas-Flüssigkeits-Chromatographie des Produkts zeigt, dass es 69% 1-Fluoradamantan, 4% polyfluorierte Adamantan-Derivate und 27% nichtumgesetztes Adamantan enthält. Das FMR-Spektrum des Produkts zeigt einen einzigen Peak bei  $\delta^* = +128$  (s) ppm.

Bei der Wiederholung des obigen Verfahrens, bei der entgastes Fluortrichlormethan als Lösungsmittel verwendet wird und das Reaktionssystem unter Luftabschluss gehalten wird, erhält man ein Produkt, das (Gas-Flüssigkeits-chromatographisch bestimmt) 46% 1-Difluoradamantan, 24% polyfluorierte Adamantan-Derivate und 30% nichtumgesetztes Adamantan enthält. Das FMR-Spektrum dieses Produkts zeigt

Peaks bei  $\delta^* = +49$  (s), 128 (s), 130 (s), 132 (s), 174 (m) und 182 (m) ppm, was die Tatsache bestätigt, dass die Abwesenheit eines Inhibitors für freie Radikale, wie Sauerstoff, zur Bildung einer Reihe von fluorierten Nebenprodukten führt.

B) Man behandelt eine Lösung von 250 mg (1,84 mMol) Adamantan in 30 ml entgastem Fluortrichlormethan, das man mit 195 mg (1,84 mMol) Benzochinon versetzt hat, bei  $-25^\circ\text{C}$  mit 2 mMol Trifluormethylhypofluorit.

Nach 30 Minuten verdampft man das Fluortrichlormethan im Vakuum, gibt den Rückstand zu Hexan und filtriert die erhaltene Lösung zur Entfernung von Benzochinon und Derivaten davon. Die Gas-Flüssigkeits-Chromatographie des Reaktionsprodukts zeigt, dass es 71% 1-Fluoradamantan, 6,5% polyfluorierte Adamantane und 22,5% nichtumgesetztes Adamantan enthält.

#### Beispiel 2

##### Fluorierung von Adamantan unter Verwendung von molekularem Fluor

Man behandelt eine Lösung von 272 mg (2 mMol) Adamantan in einer Mischung aus 200 ml Fluortrichlormethan und 20 ml äthanolfreiem Chloroform bei  $-75^\circ\text{C}$  während 4 Stunden mit einem langsam strömenden Fluorstrom (6% Volumen/Volumen in Stickstoff, gesamte Fluormenge = etwa 5 mMol), wobei man die Fluor/Stickstoff-Gasmischung unter heftigem Rühren über eine Sinterglasscheibe in die Reaktionslösung einführt. Die Lösung wird anschliessend gut mit Stickstoff gespült, nacheinander mit wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und dann getrocknet.

Die Gas-Flüssigkeits-Chromatographie (3% Hi-efficiency 1,80-m-Säule (6 foot), Temperatur  $135^\circ\text{C}$ , Stickstoffströmungsgeschwindigkeit = 15 ml/Minute) des durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltenen Reaktionsprodukts zeigt, dass es aus 75% 1-Fluoradamantan, 9% eines polaren Materials (überwiegend polyfluorierte Derivate) und 16% nichtumgesetztem Adamantan besteht.

Das Produkt wird über 75 g Kieselgel chromatographiert. Durch Eluieren mit Hexan erhält man 40 mg Adamantan, das mit einer authentischen Probe identisch ist (IR-Spektroskopie und Verweilzeit bei der Gas-Flüssigkeits-Chromatographie), während die Elution mit einer Chloroform/Hexan-Mischung (1/9) 232 mg 1-Fluoradamantan ergibt, das aus Hexan umkristallisiert wird. Dieses umkristallisierte Produkt (219 mg, 83,5%, bezogen auf das Ausgangsmaterial) besitzt einen Schmelzpunkt (verschlossenes Röhrchen) von 261 bis  $263^\circ\text{C}$ , einen einzigen FMR-Peak bei  $\delta^* = +128,5$  (s) ppm und ein IR-Spektrum, das mit dem einer authentischen Probe identisch ist.

#### Beispiel 3

##### Fluorierung von 1-Trifluoracetamidoadamantan unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

Man behandelt eine Lösung von 3 g (12,1 mMol) 1-Trifluoracetamidoadamantan in 40 ml Fluortrichlormethan, das 1,5 g (12,2 mMol) Nitrobenzol enthält, mit 13 mMol Trifluormethylhypofluorit während 17 Stunden bei  $-25^\circ\text{C}$ , wobei man den Zutritt von Luft in das Reaktionssystem ermöglicht. Dann wird die Lösung mit Stickstoff gespült, um überschüssiges Trifluormethylhypofluorit zu entfernen, wonach das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wird. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und anschliessend über Kieselgel (100 g) chromatographiert. Durch Eluieren mit Chloroform erhält man zunächst 70 mg nichtumgesetztes Ausgangsmaterial und dann 2,1 g 3-Fluor-1-trifluoracetamidoadamantan, das Gas-Flüssigkeits-chromatographisch homogen ist. Nach der Umkristallisation aus einer Äther/Hexan-Mischung zeigt das Produkt einen Schmelzpunkt von 66,5 bis  $68,5^\circ\text{C}$ .

#### Beispiel 4

##### Fluorieren von 1-Trifluoracetoxyadamantan unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

Man behandelt eine Lösung von 1,0 g (4,0 mMol) 1-Trifluoracetoxyadamantan (das man durch Umsetzen von Adamantan-1-ol mit Trifluoressigsäureanhydrid in trockenem Pyridin hergestellt hat) in 10 ml Fluortrichlormethan, das 80 mg (0,48 mMol) m-Dinitrobenzol enthält, mit 4,5 mMol Trifluormethylhypofluorit während 24 Stunden bei  $-25^\circ\text{C}$ , wobei man den Zutritt von Luft in das Reaktionsgefäss ermöglicht. Das Produkt wird in ähnlicher Weise, wie in Beispiel 3 beschrieben, gewonnen und über 100 g Siliciumdioxid chromatographiert. Durch Eluieren mit einer Chloroform/Hexan-Mischung (1/5) erhält man 152 mg des Ausgangsmaterials, während die Elution mit einer Chloroform/Hexan-Mischung (1/4) 489 mg flüssiges 3-Fluor-1-trifluoracetoxyadamantan ergibt, das aufgrund des Gas-Flüssigkeits-Spektrums homogen zu sein scheint. Dieses Produkt sublimiert bei  $70^\circ\text{C}$  (Bad)/1 mmHg und ergibt einen kristallinen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 28 bis  $32^\circ\text{C}$ ; IR-Spektrum:  $\nu_{\text{max}}$  (Film)  $1780\text{ cm}^{-1}$ ; NMR-Spektrum: 1,5 bis 2,6 (m, Adamantyl-Protonen); FMR-Spektrum:  $\delta^* = +76,2$  (s,  $\text{CF}_3\text{COO}-$ ) und  $+133,5$  (breit, s) ppm.

Fluoriert man 1-Trifluoracetoxyadamantan in Chloroform bei Raumtemperatur unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit in Abwesenheit von Luft und eines Inhibitors für freie Radikale, wie m-Nitrobenzol, so erhält man eine komplizierte Mischung von Produkten, die bei der Gas-Flüssigkeits-chromatographischen Analyse eine grosse Anzahl von Peaks zeigt. Das FMR-Spektrum dieses Produkts weist auf die Anwesenheit von mehreren Monofluorderivaten und eine Mischung von polyfluorierten Derivaten hin, was verdeutlicht, dass die Fluorierung überwiegend nach einem freiradikalischen Mechanismus abgelaufen ist.

#### Beispiel 5

##### Fluorierung von Adamantan-1-ol unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

Man behandelt eine Lösung von 0,75 g (5 mMol) Adamantan-1-ol in 10 ml 2,2,2-Trifluoräthanol, das 70 mg (0,57 mMol) Nitrobenzol enthält, mit 5,5 mMol Trifluormethylhypofluorit während 8 Stunden bei  $-25^\circ\text{C}$ , wonach man die Reaktionslösung mit Stickstoff spült und das Produkt ähnlich, wie in Beispiel 3 beschrieben, gewinnt. Die Umkristallisation aus einer Äther/Hexan-Mischung ergibt 0,52 g (etwa 60%) einer Mischung aus 3-Fluoradamantan-1-ol und 3,5-Difluoradamantan-1-ol [etwa 6:1 aufgrund der Gas-Flüssigkeits-chromatographischen Analyse und der Integration der FMR-Peaks  $\delta^* = +133$  (s) und  $+139$  (s) ppm]. Der 3-Fluoradamantan-1-ol-Bestandteil wird durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel = Chloroform/Hexan-Mischung) isoliert und durch Mikroanalyse und durch Vergleich (IR-Spektrum, NMR-Spektrum, FMR-Spektrum) mit 3-Fluoradamantan-1-ol, das man durch Hydrolyse des gemäss Beispiel 4 hergestellten 3-Fluor-1-trifluoracetoxyadamantans (unter Verwendung von methanolischem Natriumhydroxyd bei Raumtemperatur) erhalten hat, identifiziert.

#### Beispiel 6

##### A) Fluorierung von 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Di-(trifluoracetoxy)-5 $\alpha$ -androstano unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

Man behandelt eine gut gerührte Lösung von 2,5 g (5,15 mMol) 3 $\beta$ ,17 $\beta$ -Di-(trifluoracetoxy)-5 $\alpha$ -androstano (das man durch Behandeln von 5 $\alpha$ -Androstan-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin erhalten hat), 800 mg (6,5 mMol) Nitrobenzol und 10 g (73,5 mMol) Natriumtri-

fluoracetat in 45 ml Fluortrichlormethan während 2,5 Stunden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  mit 8,5 mMol Trifluormethylhypofluorit, wobei man den Zugang von Luft in das Reaktionsgefäß ermöglicht. Anschliessend spült man die Lösung mit Stickstoff und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, wonach man die erhaltene Lösung mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser wäscht, trocknet und anschliessend das Produkt über Kieselgel (125 g) chromatographiert. Durch Eluieren mit einer Chloroform/Hexan-Mischung (3/7) erhält man 308 mg nichtumgesetztes Ausgangsmaterial, während man durch Elution mit einer Chloroform/Hexan-Mischung (7/13) 1,02 g  $3\beta,17\beta$ -Di-(trifluoracetoxy)- $9\alpha$ -fluor- $5\alpha$ -androstan erhält, das aus Hexan in Form von Prismen (917 mg) auskristallisiert, die bei  $140$  bis  $142^{\circ}\text{C}$  schmelzen.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -22^{\circ}$  ( $c = 1,47$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Analyse:  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{F}_7$

Ber.: C 54,97 H 5,82 F 26,47%;  $M^+$  502

Gef.: C 55,10 H 5,78 F 26,35%; m/e 502

#### B) $9\alpha$ -Fluor- $5\alpha$ -androstan-3,17-dion

Man rührt 260 mg des unter A) erhaltenen Produktes während 1 Stunde bei Raumtemperatur in einer Mischung aus 25 ml Methanol, 12 ml Tetrahydrofuran und 10 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxyldlösung. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird im Vakuum abgezogen, und der Rückstand wird mit Wasser verdünnt, wonach man durch Filtrieren 210 mg  $3\beta,17\beta$ -Dihydroxy- $9\alpha$ -fluor- $5\alpha$ -androstan-hydrat erhält. Das Produkt kristallisiert aus einer Chloroform/Hexan-Mischung in Form von Prismen (179 mg) aus, die bei  $195$  bis  $196^{\circ}\text{C}$  schmelzen.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -10^{\circ}$  ( $c = 0,49$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\text{max}} = 3550, 3400$  und  $3250\text{ cm}^{-1}$ ; das NMR-Spektrum weist Signale bei  $\delta = 0,75$  (3H, s,  $18\text{-CH}_3$ ),  $0,94$  (3H, s,  $19\text{-CH}_3$ ) und  $3,65$  (2H, m,  $\text{CH.OH}$ ) auf; FMR-Spektrum:  $\varnothing^* = +179,5$  ppm (Multiplett mit einer Breite von etwa 80 Hz).

Eine Probe von 280 mg des in der obigen Weise hergestellten  $3,17$ -Diols in 120 ml Aceton behandelt man während 15 Minuten bei  $0^{\circ}\text{C}$  nach der Methode von Djerassi et al. [J. Org. Chem., 21, 1547 (1956)] mit einem Überschuss Jones-Reagens (0,4 ml). Das überschüssige Jones-Reagens wird durch Zugabe von 0,5 ml Isopropanol zerstört, wonach man 15 ml Wasser zusetzt. Dann verdampft man die organischen Lösungsmittel im Vakuum und behandelt den wässrigen Rückstand mit Äther, wobei man 268 mg der Titelverbindung erhält, die aus einer Aceton/Hexan-Mischung in Form von Prismen (265 mg) auskristallisiert, die bei  $188$  bis  $189^{\circ}\text{C}$  schmelzen.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +82^{\circ}$  ( $c = 1,71$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\text{max}} = 1740$  und  $1725\text{ cm}^{-1}$ ; das NMR-Spektrum weist Signale auf bei:  $\delta = 0,89$  (3H, s,  $18\text{-CH}_3$ ) und  $1,15$  (3H, s,  $19\text{-CH}_3$ ); FMR-Spektrum  $\varnothing^* = +179,25$  ppm (Multiplett mit einer Breite von etwa 80 Hz).

Analyse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{F}$

Ber.: C 74,47 H 8,83 F 6,20%

Gef.: C 74,37 H 8,83 F 6,24%

#### Beispiel 7

##### Fluorierung von $3\beta,17\beta$ -Di-(trifluoracetoxy)- $5\alpha$ -androstan unter Verwendung von molekularem Fluor

Man behandelt eine Lösung von 968 mg (2 mMol)  $3\beta,17\beta$ -Di-(trifluoracetoxy)- $5\alpha$ -androstan in 300 ml Fluortrichlormethan und 15 ml Chloroform bei  $-75^{\circ}\text{C}$  während 3 Stunden mit einem langsamen Fluorstrom (6%-Volumen/Volumen in Stickstoff, gesamte Fluormenge = etwa 6,5 mMol), wobei man die Fluor/Stickstoff-Gasmischung unter heftigem Rühren durch eine Sinterglasscheibe einführt. Anschliessend spült man die Lösung mit Stickstoff und arbeitet sie nach der in Beispiel 6 A) beschriebenen Weise auf, worauf man das

gewonnene Produkt über Kieselgel (125 g) chromatographiert. Durch Eluieren mit einer Chloroform/Hexan-Mischung (1/2) erhält man 248 mg eines halbkristallinen Feststoffs, der neben nichtumgesetztem Ausgangsmaterial  $3\beta,17\beta$ -Di-(trifluoracetoxy)- $5\alpha$ -androstan-9(11) enthält. Die weitere Elution mit einer Chloroform/Hexan-Mischung (2/3) ergibt  $3\beta,17\beta$ -Di-(trifluoracetoxy)- $9\alpha$ -fluor- $5\alpha$ -androstan, das entsprechend dem Gas-Flüssigkeits-Chromatogramm eine Reinheit von 95% besitzt. Das Produkt kristallisiert aus Hexan in Form von Prismen (347 mg) aus, die bei  $140$  bis  $142^{\circ}\text{C}$  schmelzen und mit dem Produkt des Beispiels 6 A) identisch sind (IR-Spektrum, NMR-Spektrum und Gas-Flüssigkeits-chromatographische Retentionszeit).

#### Beispiel 8

##### A) Fluorierung von $5\alpha,6\beta$ -Dibrom- $3\beta$ -trifluoracetoxyandrostan-17-on unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

Man behandelt eine Lösung von 550 mg (1 mMol)  $5\alpha,6\beta$ -Dibrom- $3\beta$ -trifluoracetoxyandrostan-17-on (das man durch Trifluoracetylierung unter Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin und Bromieren unter Verwendung von Dioxandibromid in einer Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff-Mischung aus  $\Delta^{5,6}$ -Dehydroisoandrosteron hergestellt hat), 360 mg (2,9 mMol) Nitrobenzol und 3,5 g (25,7 mMol) Natriumfluoracetat in 45 ml Fluortrichlormethan mit 3 mMol Trifluormethylhypofluorit während 6 Stunden bei  $0^{\circ}\text{C}$  und während weiterer 9 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird dann mit Stickstoff gespült und in ähnlicher Weise, wie in Beispiel 6 A) beschrieben, aufgearbeitet, wobei man ein Harz erhält, das 545 mg rohes  $5\alpha,6\beta$ -Dibrom- $14\alpha$ -fluor- $3\beta$ -trifluoracetoxyandrostan-17-on enthält, dessen NMR-Spektrum Signale bei  $\delta = 1,05$  (3H, s,  $18\text{-CH}_3$ ) und  $1,58$  (3H, s,  $19\text{-CH}_3$ ) aufweist.

Das rohe Produkt wird in 40 ml Äther und 40 ml Äthanol mit 400 mg Zinkstaub und Ammoniumacetat während 17 Stunden bei Raumtemperatur behandelt, wonach man die Lösung abfiltriert und die Lösungsmittel im Vakuum abzieht. Das Produkt wird in Äther gelöst und präparativ schichtchromatographiert (Kieselgel). Die Elution mit einer Äthylacetat/Hexan-Mischung (1/1) ( $\times 2$ ) und die Gewinnung der Hauptbande ergibt 165 mg  $14\alpha$ -Fluor- $3\beta$ -hydroxyandrostan-5(6)-en-17-on, das aus einer Aceton/Hexan-Mischung in Form von Prismen (144 mg) auskristallisiert, die bei  $160$  bis  $161^{\circ}\text{C}$  schmelzen.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +2,5^{\circ}$  ( $c = 0,75$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\text{max}} = 3540$  und  $1745\text{ cm}^{-1}$ ; das NMR-Spektrum zeigt Signale bei  $\delta = 1,02$  (6H, s,  $18\text{-CH}_3$  und  $19\text{-CH}_3$ ),  $3,5$  (1H, m,  $3\text{-CH}\cdot\text{OH}$ ) und  $5,42$  (1H, m,  $6\text{-CH}$ ); FMR-Spektrum  $\varnothing^* = +163,5$  ppm (Multiplett etwa 80 Hz breit).

50 Analyse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{F}$

Ber.: C 74,47 H 8,88 F 6,20%;  $M^+$  306

Gef.: C 74,27 H 9,01 F 6,04%; m/e 306

##### B) $14\alpha$ -Fluor- $5\alpha$ -androstan-3,17-dion

Man hydriert 400 mg  $14\alpha$ -Fluor- $3\beta$ -hydroxyandrostan-5(6)-en-17-on in 70 ml Äthanol über 250 mg Palladium-auf-Aktivkohle (5%), bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist (72 Stunden). Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, und das rohe Produkt wird aus einer Aceton/Hexan-Mischung umkristallisiert und ergibt 158 mg  $14\alpha$ -Fluor- $3\beta$ -hydroxy- $5\alpha$ -androstan-17-on in Form von Prismen, die bei  $201$  bis  $202^{\circ}\text{C}$  schmelzen.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +83^{\circ}$  ( $c = 0,84$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\text{max}} = 3500$  und  $1730\text{ cm}^{-1}$ ; das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 0,83$  (3H, s,  $19\text{-CH}_3$ ),  $1,00$  (3H, s,  $18\text{-CH}_3$ ) und  $3,6$  (1H, m,  $3\text{-CH.OH}$ ); FMR-Spektrum:  $\varnothing^* = +164$  ppm (breites Multiplett etwa 80 Hz breit).

Man behandelt 122 mg des hydrierten Produktes in 30 ml Aceton bei  $0^{\circ}\text{C}$  während 15 Minuten mit überschüssigem

Jones-Reagens (0,15 ml), wonach man Isopropanol zusetzt und das Produkt in ähnlicher Weise gewinnt, wie es in Beispiel 6 B) beschrieben ist. Die Umkristallisation aus einer Aceton/Hexan-Mischung ergibt 106 mg der Titelverbindung in Form von Nadeln, die bei 181 bis 182° C schmelzen.

$[\alpha]_D^{23} = +105,5^\circ$  ( $c = 0,63$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\text{max}} = 1725$  und  $1755 \text{ cm}^{-1}$ ; das NMR-Spektrum umfasst ein Signal bei  $\delta = 1,03$  (6H, s, 18- $\text{CH}_3$  und 19- $\text{CH}_3$ ); FMR-Spektrum:  $\varnothing^* = +163,8$  ppm (breites Multipllett etwa 80 Hz breit).

### C) 3 $\beta$ -Hydroxyandrost-5(6),14-dien-17-on

Man behandelt eine Lösung von 200 mg von gemäss A) hergestelltem 14 $\alpha$ -Fluor-3 $\beta$ -hydroxyandrost-5(6)-en-17-on in 20 ml Pyridin während 10 Minuten bei 0° C mit 140 mg Trifluoressigsäureanhydrid und erhält 14 $\alpha$ -Fluor-3 $\beta$ -trifluoracetoxyandrost-5(6)-en-17-on, das isoliert und aus einer Aceton/Hexan-Mischung in Form von Prismen umkristallisiert wird (209 mg), die bei 175 bis 176° C schmelzen.

$[\alpha]_D^{25} = -12,5^\circ$  ( $c = 4,1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  
Man behandelt 200 mg dieses Trifluoracetats in 50 ml trockenem Benzol mit 150 mg Bortrifluorid-ätherat während 10 Minuten bei Raumtemperatur. Dann setzt man 25 ml Wasser zu, trennt die organische Schicht ab, wäscht sie mit Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser und trocknet sie dann. Durch Abtrennen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein Harz, das man über 150 g Kieselgel (GF 254) chromatographiert, wozu man mit einer Äthylacetat/Hexan-Mischung (1/9) eluiert. Die frühen Fraktionen, die aufgrund des Dünnschichtchromatogramms [Äthylacetat/Hexan-Mischung (1/9)] aus einem einzigen Material bestehen ( $R_F$ -Wert = 0,65), werden vereinigt und ergeben 38 mg 3-Trifluoracetoxyandrost-5(6),14-dien-17-on, das aus einer Aceton/Hexan-Mischung in Form von Prismen (32 mg) auskristallisiert, die bei 160 bis 162° C schmelzen.  $[\alpha]_D^{23} = +46^\circ$  ( $c = 0,75$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Das weitere Eluieren der Säule ergibt Fraktionen, die aufgrund des Dünnschichtchromatogramms eine einzige Substanz enthalten ( $R_F$ -Wert = 0,5) und die vereinigt werden und 52 mg 3-Trifluoracetoxyandrost-5(6),8(9)-dien-17-on, das thermodynamische Eliminierungsprodukt, ergeben. Dieses Produkt kristallisiert (bei -20° C) aus Methanol in Form von Plättchen (15 mg) aus, die bei 109 bis 115° C schmelzen.

Man behandelt 15 mg 3-Trifluoracetoxyandrost-5(6),14-dien-17-on in 3 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Methanol während 3 Minuten bei 0° C mit 1 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxyldlösung. Die Lösung wird dann mit 15 ml Wasser verdünnt, wonach die organischen Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert werden und der Rückstand mit Äther extrahiert wird, wobei man 11 mg der Titelverbindung erhält, die nach der Umkristallisation aus einer Aceton/Hexan-Mischung 8 mg Prismen mit einem Schmelzpunkt von 161 bis 164° C ergibt. Die Verbindung ist [aufgrund des IR-Spektrums und des Dünnschichtchromatogramms (Äthylacetat/Hexan-Mischung 1/3)] mit einer authentischen Probe identisch. Durch zweimaliges Umkristallisieren lässt sich der Schmelzpunkt auf 165 bis 168° C erhöhen.

### D) 14 $\alpha$ -Fluorandrost-4-en-3,17-dion

Man behandelt eine Lösung von 93 mg 14 $\alpha$ -Fluor-3 $\beta$ -hydroxyandrost-5(6)-en-17-on, das man nach der unter A) beschriebenen Verfahrensweise hergestellt hat, in 20 ml Aceton während 5 Minuten bei 0 bis 5° C mit 0,10 ml Jones-Reagens. Das überschüssige Jones-Reagens wird durch Zugabe von 0,2 ml Isopropanol zerstört, wonach man 5 ml Wasser zusetzt. Dann verdampft man die organischen Lösungsmittel im Vakuum und extrahiert den wässrigen Rückstand mit Chloroform. Das Chloroform wird im Vakuum verdampft, und der in dieser Weise erhaltene Rückstand wird in 10 ml warmem Methanol gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 1 Tropfen

einer 2n wässrigen Natriumhydroxyldlösung behandelt und auf einem Dampfbad während 5 Minuten erwärmt. Die in dieser Weise erhaltene orangefarbene Lösung wird mit Essigsäure neutralisiert und mit Wasser versetzt, wonach man die organischen Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert, worauf man die Lösung mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser wäscht und anschliessend trocknet. Durch Verdampfen des Chloroforms im Vakuum erhält man 92 mg eines Feststoffs, der chromatographiert wird [präparative Schichtchromatographie auf Kieselgel, Elutionsmittel = Äthylacetat/Hexan-Mischung (1/1)]. Die Gewinnung der Hauptbande ergibt 68 mg der Titelverbindung, die aus Aceton in Form von Prismen (58 mg) auskristallisiert, die bei 216 bis 217° C schmelzen.  $[\alpha]_D^{24} = +181^\circ$  ( $c = 0,69$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  (Äthanol) = 239 nm ( $\epsilon = 12\,900$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\text{max}} = 1740$ , 1660 und  $1615 \text{ cm}^{-1}$ ; das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 1,05$  (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,22 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ) und 5,8 (1H, s, 4-H); FMR-Spektrum:  $\varnothing^* = +164,5$  ppm (breites Multipllett etwa 90 Hz breit).

Analyse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{F}$

|       |         |        |         |
|-------|---------|--------|---------|
| Ber.: | C 74,97 | H 8,28 | F 6,24% |
| Gef.: | C 74,82 | H 8,23 | F 6,30% |

### Beispiel 9

#### A) Fluorierung von 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dibrom-3 $\beta$ -trifluoracetoxy-pregnan-20-on unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

##### a) Herstellung des Ausgangsmaterials

Man behandelt 10 g (31,5 mMol) Pregnenolon in 100 ml Pyridin bei Raumtemperatur während 15 Minuten mit 7,5 g Trifluoressigsäureanhydrid und erhält 3 $\beta$ -Trifluoracetoxy-pregnan-5(6)-en-20-on, das in Form einer Lösung in Äthylacetat isoliert und aus Aceton in Form von Prismen umkristallisiert wird (10,36 g). Schmelzpunkt = 155 bis 156° C;  $[\alpha]_D^{25} = +4,5^\circ$  ( $c = 1,63$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Das in dieser Weise erhaltene Trifluoracetat (4,125 g, 10 mMol) behandelt man in 20 ml Chloroform und 40 ml Tetrachlorkohlenstoff mit 5 g (20 mMol) Dioxandibromid und verrührt die Lösung während 16 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur mit 10 g Kaliumcarbonat. Das überschüssige Brom wird im Vakuum entfernt, und die Lösung wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dibrom-3 $\beta$ -trifluoracetoxy-pregnan-20-on, das aus einer Äther/Hexan-Mischung umkristallisiert wird (Ausbeute = 4,02 g). Schmelzpunkt = 142 bis 145° C;  $[\alpha]_D^{23} = -15,5^\circ$  ( $c = 0,98$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

##### b) Fluorierung

Man löst 1,145 g (2 mMol) der in der obigen Weise hergestellten 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dibromverbindung, 375 mg (3 mMol) Nitrobenzol und 4 g (29,5 mMol) Natriumfluoracetat in 125 ml Fluortrichlormethan und behandelt die Lösung bei -15 bis -20° C während 7 Stunden mit 3 mMol Trifluormethylhypofluorit, wobei man während der Behandlung den Zutritt von Luft in das Reaktionsgefäss ermöglicht. Die Lösung wird dann mit Stickstoff gespült und ähnlich der in Beispiel 6 A) beschriebenen Weise aufgearbeitet, wobei man ein Harz erhält, das rohes 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dibrom-14 $\alpha$ -fluor-3 $\beta$ -trifluoracetoxy-pregnan-20-on enthält, das sofort mit 800 mg Zinkstaub und 1,6 g Ammoniumacetat in 80 ml Äther und 80 ml Äthanol während 24 Stunden bei Raumtemperatur behandelt wird, wonach man die Lösung abfiltriert und die Lösungsmittel im Vakuum abzieht. Das Produkt wird in Äther gelöst und sofort über eine mit 150 g Kieselgel (GF 254) gefüllte Säule chromatographiert, wobei man mit einer Äthylacetat/Hexan-Mischung (2/3) eluiert. Die ersten Fraktionen ergeben 166 mg Pregnenolon, während die späteren Fraktionen 291 mg 14 $\alpha$ -Fluor-

pregnenolon gewinnen lassen, das aus einer Aceton/Hexan-Mischung in Form von Prismen auskristallisiert (256 mg). Schmelzpunkt = 198 bis 202 °C (Zers.).  $[\alpha]_D^{23} = +32,5^\circ$  ( $c = 0,65$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\max} = 3600$  und  $1695 \text{ cm}^{-1}$ ; das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 0,77$  (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,00 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2,12 (3H, s, 21- $\text{CH}_3$ ), 3,0 (m, 17-H), 3,5 (m, 3-H) und 5,4 (1H, m, 6-H); FMR-Spektrum:  $\delta^* = +164 \text{ ppm}$  (breites Multiplett etwa 90 bis 100 Hz breit).

Analyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{F}$

Ber.: C 75,41 H 9,34 F 5,68%  $\underline{M} + 334$   
Gef.: C 75,52 H 9,25%; m/e 334

#### B) 14 $\alpha$ -Fluorpregn-4-en-3,20-dion (14 $\alpha$ -Fluorprogesteron)

Man behandelt 80 mg des unter A) b) erhaltenen Produkts in 75 ml Aceton bei 0 °C während 5 Minuten mit 0,10 ml Jones-Reagens. Man arbeitet die Lösung nach der in Beispiel 8 D) beschriebenen Weise auf und chromatographiert das in dieser Weise erhaltene kristalline Produkt durch präparative Schichtchromatographie über Kieselgel, wozu man mit einer Äthylacetat/Hexan-Mischung (2/3) eluiert. Durch Auffangen der Hauptbande erhält man 61 mg der Titelverbindung, die aus einer Aceton/Hexan-Mischung in Form von Prismen (57 mg) auskristallisiert, die bei 175 bis 175,5 °C schmelzen.  $[\alpha]_D^{23} = +240^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR-Spektrum:  $\nu_{\max} = 1695$ , 1665 und  $1620 \text{ cm}^{-1}$ ; UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (Äthanol) = 239 nm ( $\epsilon = 12\,000$ ); das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 0,73$  (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,17 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 2,11 (3H, s, 21- $\text{CH}_3$ ) und 5,8 (s, 4-H); FMR-Spektrum:  $\delta^* = 164 \text{ ppm}$ .

#### Beispiel 10

##### Fluorierung von 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dichlor-3 $\beta$ -trifluor-- acetoxycholestan unter Verwendung von Trifluormethylhypofluorit

Man setzt in Fluortrichlormethan gelöstes 5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -Dichlor-3 $\beta$ -trifluoracetoxycholestan in Gegenwart von Nitrobenzol und Natriumtrifluoracetat in analoger Weise zu der in Beispiel 9 A) b) beschriebenen Weise mit Trifluormethylhypofluorit um. Das Produkt wird mit Zinkstaub und Ammoniumacetat in Äther und Äthanol behandelt und nach der in Beispiel 9 A) b) beschriebenen Weise aufgearbeitet und ergibt nach der Chromatographie 17 $\alpha$ -Fluorcholesterin, Schmelzpunkt = 149 °C.

Analyse:  $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{OF}$

Ber.: C 80,20 H 11,14 F 4,70%  
Gef.: C 80,23 H 11,51 F 4,15%

#### Beispiel 11

##### Fluorierung von 3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy- 16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on unter Verwendung von molekularem Fluor

Man löst 1 g 3 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on (das man durch Behandeln des entsprechenden 3 $\beta$ -Ols mit Essigsäureanhydrid in Pyridin hergestellt hat) in 250 ml Fluortrichlormethan und 200 ml Chloroform, das etwa 2 g Natriumtrifluoracetat und etwa 2 g Natriumfluorid enthält. Die erhaltene Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und heftig gerührt, worauf man im Verlauf von 9 bis 10 Stunden Fluor aus vier 750-cm<sup>3</sup>-Flaschen [8 bis 10% (Volumen/Volumen) Fluor in Stickstoff] einleitet. Die Reaktionslösung wird dann in eine wässrige Natriumthiosulfatlösung gegossen, wonach die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingedampft wird. Der Rückstand wird durch Flüssigkeitschromatographie gereinigt, wozu man mit Cyclohexan eluiert, das 30 Volumen/Volumen-% Äthylacetat und 0,1 Volumen/Volumen-% Pyridin enthält, wobei man 3 $\beta$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-17 $\alpha$ -hydro-

xy-16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on (50%) erhält, das nach der Umkristallisation aus Aceton bei 150 °C schmilzt. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 2,20$  (21- $\text{CH}_3$ ), 2,00 (3-O-CO- $\text{CH}_3$ ), 0,91 (19- $\text{CH}_3$ ) und 0,87 (18- $\text{CH}_3$ ); FMR-Spektrum:  $\delta^* = +179,5 \text{ ppm}$ .

Analyse:  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{FO}_4$

Ber.: C 70,55 H 9,13 F 4,65%  
Gef.: C 70,51 H 9,20 F 4,48%

#### Beispiel 12

##### Fluorierung von 21-Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy- 16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion unter Verwendung von molekularem Fluor

Man löst 1,3 g 21-Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion (das man durch Oxydation des entsprechenden 3 $\beta$ -Ols mit einer wässrigen Natriumdichromat/Schwefelsäure/Essigsäure-Lösung hergestellt hat) in 250 ml Fluortrichlormethan und 200 ml Chloroform, das etwa 2 g Natriumtrifluoracetat und etwa 2 g Natriumfluorid enthält. Die erhaltene Lösung wird auf -78 °C abgekühlt und heftig gerührt, worauf man langsam Fluor aus vier 570-cm<sup>3</sup>-Flaschen (9 bis 10 Volumen/Volumen-% Fluor in Stickstoff) in die Lösung einleitet. Die Reaktionslösung wird dann in eine wässrige Natriumthiosulfatlösung gegossen, wonach man die organische Schicht abtrennt, mit Wasser wäscht, über Kaliumcarbonat trocknet und zur Trockne eindampft. Der Rückstand wird Flüssigkeitschromatographie gereinigt, wozu man mit Methylchlorid eluiert, das 15 Volumen/Volumen-% Äthylacetat und 0,1 Volumen/Volumen-% Pyridin enthält, wobei man zwei Fraktionen gewinnt. Die weniger polare Fraktion besteht aus 21-Acetoxy-14 $\alpha$ -fluor-17 $\alpha$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion (20%), das nach der Umkristallisation aus Aceton einen Schmelzpunkt von 125 °C besitzt. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 4,91$  (2H, - $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 2,17 (21-O-CO- $\text{CH}_3$ ), 1,03 (19- $\text{CH}_3$ ) und 0,90 (18- $\text{CH}_3$ ); FMR-Spektrum:  $\delta^* = +160 \text{ ppm}$  ( $J^w/2 = 80 \text{ Hz}$ ).

Analyse:  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FO}_5$

Ber.: C 65,43 H 8,47 F 4,31%  
Gef.: C 65,56 H 8,71 F 3,93%

Die polarere Fraktion umfasst 21-Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-17 $\alpha$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dion (31%), das nach der Umkristallisation aus Aceton bei 163 °C schmilzt. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 4,97$  (2H, - $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 2,18 (21-O-CO- $\text{CH}_3$ ), 1,12 (19- $\text{CH}_3$ ) und 0,83 (18- $\text{CH}_3$ ); FMR-Spektrum:  $\delta^* = +179 \text{ ppm}$  ( $J^w/2 = \text{etwa } 80 \text{ Hz}$ ).

Analyse:  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

Ber.: C 66,80 G 8,47 F 4,40%  
Gef.: C 66,88 G 8,79 F 4,21%

#### Beispiel 13

##### A) Fluorierung von 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dichlor- pregnan-20-on unter Verwendung von molekularem Fluor

##### 55 a) Herstellung des Ausgangsmaterials

Portionsweise setzt man eine Lösung von 10 g Pregnenolonacetat in trockenem Benzol zu einer gerührten Lösung von Chlor in 60 ml Benzol und 0,5 ml Pyridin zu, bis die gelbe Färbung der Chlorklösung verschwindet. Dann setzt man weiteres Chlor zu, wonach man wiederum Teile der Steroidlösung zugibt, bis die gelbe Färbung erneut verschwindet. Diese Verfahrensweise wird so lange fortgesetzt, bis die gesamte Steroidlösung zugegeben ist und eine dauerhafte gelbe Färbung bestehen bleibt. Die Lösung wird dann während weiterer 5 Minuten gerührt und dann in eine wässrige Natriumthiosulfatlösung gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert

und ergibt 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dichlorpregnan-20-on (85%) mit einem Schmelzpunkt von 187° C.

#### b) Fluorierung

Man löst 1,4 g 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dichlorpregnan-20-on in 250 ml Fluortrichlormethan und 200 ml Chloroform, das etwa 2 g Natriumtrifluoracetat und etwa 2 g Natriumfluorid enthält. Die erhaltene Lösung wird auf -78° C abgekühlt und heftig gerührt, wonach man im Verlauf von 8 Stunden Fluor aus vier 750-cm<sup>3</sup>-Flaschen (10 Volumen/Volumen-% Fluor in Stickstoff) in die Lösung einleitet. Die Reaktionslösung wird dann in eine wässrige Natriumthiosulfatlösung gegossen, wonach man die organische Schicht abtrennt, mit Wasser wäscht, über Kaliumcarbonat trocknet und zur Trockne eindampft, wobei man rohes 3 $\beta$ -Acetoxy-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -dichlor-14 $\alpha$ -fluorpregnan-20-on erhält.

Das rohe Produkt wird in Zink und Ammoniumacetat enthaltendem Äthanol gelöst und während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Mischung wird filtriert, worauf man das Filtrat im Vakuum zur Trockne eindampft. Dann gibt man Wasser und Chloroform zu dem festen Rückstand, trennt die organische Schicht ab, wäscht sie mit Wasser, trocknet sie und dampft sie ein. Ein Teil des in dieser Weise erhaltenen festen Rückstands wird flüssigkeitschromatographisch gereinigt, wozu man mit Cyclohexan eluiert, das 17 Volumen/Volumen-% Äthylacetat und 0,1 Volumen/Volumen-% Pyridin enthält, und erhält 400 mg (65%) 3 $\beta$ -Acetoxy-14 $\alpha$ -fluorpregn-5(6)-en-20-on mit einem Schmelzpunkt nach der Umkristallisation aus Methanol von 128° C. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta$  = 5,30 (1H, m, 6-H), 4,50 (1H, m, 3 $\alpha$ -H), 2,10 (21-CH<sub>3</sub>), 2,00 (3-O·CO·CH<sub>3</sub>), 1,00 (19-CH<sub>3</sub>) und 0,75 (18-CH<sub>3</sub>); FMR-Spektrum:  $\delta^*$  = 162 ppm ( $J^w/2$  = etwa 80 Hz).

Analyse: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>3</sub>

Ber.: C 73,37 H 8,83 F 5,04%  
Gef.: C 73,59 H 8,96 F 4,89%

#### B) 3 $\beta$ -Acetoxypregna-5(6),14-dien-20-on

Man löst den Rest des unter A) b) erhaltenen Produkts in 30 ml Äthylenglykol, das 0,5 g pulverisiertes Natriumhydroxyd enthält, und rührt die Lösung über Nacht unter Stickstoff bei 70 bis 80° C. Die Reaktionslösung wird dann in Wasser gegossen, worauf man die Mischung mit Chloroform extrahiert, die Chloroformschicht mit Wasser wäscht und eintrocknet. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert und mit Hexan, das 30 Volumen/Volumen-% Äthylacetat enthält, eluiert und ergibt 220 mg (Gesamtausbeute = 45%) der Titelverbindung, die aus Methanol umkristallisiert wird und einen Schmelzpunkt von 205 bis 208° C besitzt. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta$  = 5,33 (1H, m, 6-H), 5,10 (1H, m, 15-H), 3,53 (1H, m, 3 $\alpha$ -H), 2,13 (21-CH<sub>3</sub>), 1,00 (19-CH<sub>3</sub>) und 0,87 (18-CH<sub>3</sub>).

#### Beispiel 14

Fluorierung von 6 $\beta$ -Acetoxy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cyclopregnan-20-on unter Verwendung von molekularem Fluor

#### a) Herstellung des Ausgangsmaterials

Man erhitzt 8 g Pregnenolon-p-toluolsulfonat (das man durch Umsetzen von Pregnenolon mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin erhalten hat) und 10 g Kaliumacetat während 36 Stunden in 300 ml einer Aceton/Wasser-Mischung (1/1) zum Sieden am Rückfluss. Die Reaktionsmischung wird dann in 1 l Wasser gegossen, worauf man die erhaltene Mischung mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wonach man den Rückstand aus Aceton umkristallisiert und 6 $\beta$ -Hydroxy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cyclopregnan-20-on erhält. Schmelzpunkt = 176° C.

Man erhitzt eine Lösung dieses Produkts in 80 ml Pyridin

und 70 ml Essigsäureanhydrid während 1 Stunde auf 80° C und rührt sie dann über Nacht. Die erhaltene Lösung wird in Wasser gegossen, und die in dieser Weise erhaltene Mischung wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergibt 6 $\beta$ -Acetoxy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cyclopregnan-20-on (etwa 30%, bezogen auf Pregnenolon). Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta$  = 4,47 (1H, t, J = 3 Hz), 2,1 (21-CH<sub>3</sub>), 2,03 (6 $\beta$ -O·CO·CH<sub>3</sub>), 1,0 (19-CH<sub>3</sub>) und 0,7 (18-CH<sub>3</sub>).

#### b) Fluorierung

Man löst 1,5 g 6 $\beta$ -Acetoxy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cyclopregnan-20-on in 250 ml Fluortrichlormethan und 200 ml Chloroform, das etwa 2 g Natriumtrifluoracetat und etwa 2 g Natriumfluorid enthält. Die erhaltene Lösung wird auf -78° C abgekühlt und heftig gerührt, wonach man Fluor aus vier Flaschen (die jeweils 12 mMol Fluor bei 0,5 kg/cm<sup>2</sup> enthalten, das mit Stickstoff auf 3,5 kg/cm<sup>2</sup> verdünnt ist) einleitet. Die Reaktionslösung wird dann in eine wässrige Natriumthiosulfatlösung gegossen, wonach man die organische Schicht abtrennt, mit Wasser wäscht, über Kaliumcarbonat trocknet und zur Trockne eindampft. Der Rückstand wird durch Flüssigkeitschromatographie gereinigt, wozu man mit Cyclohexan eluiert, das 17 Volumen/Volumen-% Äthylacetat und 0,1 Volumen/Volumen-% Pyridin enthält, und wobei man 6 $\beta$ -Acetoxy-14 $\alpha$ -fluor-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cyclopregnan-20-on erhält, das mit einer 37%igen Ausbeute aus Methanol umkristallisiert wird und bei 104° C schmilzt. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta$  = 4,56 (t, J = 3 Hz, 6 $\alpha$ -H), 2,1 (21-CH<sub>3</sub>), 2,03 (6 $\beta$ -O·CO·CH<sub>3</sub>), 1,0 (19-CH<sub>3</sub>) und 0,82 (18-CH<sub>3</sub>); FMR-Spektrum:  $\delta^*$  = +162 ppm ( $J^w/2$  = 80 bis 90 Hz).

Analyse: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>2</sub>

Ber.: C 73,37 H 8,83 F 5,04%  
Gef.: C 73,12 H 8,88 F 5,48%

#### Beispiel 15

Fluorierung von 6 $\beta$ -Acetoxy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cycloandrostan-17-on unter Verwendung von molekularem Fluor

Man löst 1,5 g 6 $\beta$ -Acetoxy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cycloandrostan-17-on (das man nach der Verfahrensweise des Beispiels 14 a) aus 3 $\beta$ -Hydroxyandrost-5-en-17-on hergestellt hat) in 250 ml Fluortrichlormethan und 200 ml Chloroform, das etwa 2 g Natriumtrifluoracetat und etwa 2 g Natriumfluorid enthält. Die erhaltene Lösung wird auf -78° C abgekühlt und heftig gerührt, worauf man Fluor aus vier Flaschen (die jeweils 14 mMol Fluor enthalten, etwa 10 Volumen/Volumen-% in Stickstoff) einleitet. Die Reaktionslösung wird dann in eine wässrige Natriumthiosulfatlösung gegossen, worauf die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und zur Trockne eingedampft wird. Der Rückstand wird durch Flüssigkeitschromatographie gereinigt, wozu man mit Cyclohexan eluiert, das 25% Äthylacetat und 0,1 Volumen/Volumen-% Pyridin enthält, und wobei man drei Fraktionen gewinnt. Der am wenigsten polare Bestandteil umfasst 400 mg nichtumgesetztes Ausgangsmaterial. Die nächste Fraktion enthält 6 $\beta$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cycloandrostan-17-on (27%, in bezug auf das zurückgewonnene Ausgangsmaterial korrigiert), das nach der Umkristallisation aus Methanol bei 110° C schmilzt. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta$  = 4,57 (t, J = 3 Hz, 6 $\alpha$ -H), 2,06 (6 $\beta$ -O·CO·CH<sub>3</sub>), 1,12 (19-CH<sub>3</sub>) und 0,93 (18-CH<sub>3</sub>); FMR-Spektrum:  $\delta^*$  = +179 ppm (breites Signal,  $J^w/2$  = 80 Hz).

Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>3</sub>

Ber.: C 72,38 H 8,39 F 5,45%  
Gef.: C 72,34 H 8,53 F 6,02%

Die am stärksten polare Fraktion besteht aus 6 $\beta$ -Acetoxy-14 $\alpha$ -fluor-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cycloandrostan-17-on (20%, korrigiert in bezug auf das zurückgewonnene Ausgangsmaterial), das nach

der Umkristallisation aus Methanol bei 118° C schmilzt. Das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 4,63$  (t,  $J = 3$  Hz, 6 $\alpha$ -H), 2,06 (6 $\beta$ -O·CO·CH<sub>3</sub>), 1,07 (19-CH<sub>3</sub>) und 1,06 (18-CH<sub>3</sub>); FMR-Spektrum:  $\varnothing^* = +163$  ppm (breites Signal,  $J^w/2 = 80$  Hz).

Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>3</sub>

Ber.: C 72,38 H 8,39 F 5,45%

Gef.: C 72,53 H 8,61 F 5,60%

#### Beispiel 16

Fluorierung von 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -nitrooxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on unter Verwendung von molekularem Fluor

Man löst 1,5 g 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -nitrooxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on (das man durch Behandeln des entsprechenden 17 $\alpha$ -Ols mit rauchender Salpetersäure in einer Essigsäure/Essigsäureanhydrid-Mischung hergestellt hat) in einer Mischung aus 200 ml Chloroform und 250 ml Fluortrichlormethan, die etwa 2 g Natriumfluorid und etwa 2 g Natriumtrifluor-

acetat enthält. Die erhaltene Lösung wird dann auf -75° C abgekühlt, heftig gerührt und mit Fluor behandelt (aus vier 750-cm<sup>3</sup>-Flaschen, die jeweils 0,5 kg/cm<sup>2</sup> Fluor enthalten, das mit Stickstoff auf 3,5 kg/cm<sup>2</sup> verdünnt ist). Die erhaltene

5 Reaktionsmischung wird in eine wässrige Natriumthiosulfatlösung gegossen, wonach man die organische Phase abtrennt, zweimal mit Wasser wäscht, mit 2 bis 3 Tropfen Pyridin behandelt und über Magnesiumsulfat trocknet. Die organischen Lösungsmittel werden dann verdampft und ergeben das rohe  
10 3 $\beta$ ,21-Diacetoxy-9 $\alpha$ -fluor-16 $\beta$ -methyl-17 $\alpha$ -nitrooxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on in Form eines weissen Feststoffs. Eine aus Methanol umkristallisierte Probe zeigt folgende spektrographische Untersuchungsergebnisse: IR-Spektrum:  $\nu_{\max} = 1750$  (breite Bande, 3 Carbonyl-Absorptionen) und 1650 cm<sup>-1</sup> (17 $\alpha$ -Nitrat); das NMR-Spektrum umfasst Signale bei  $\delta = 4,66$  (Zentrum eines ABq-Multipletts,  $J = 16$  Hz, 21-CH<sub>2</sub>OAc, zusammen mit einer 3 $\alpha$ -Resonanz), 2,17 (s, C-21-Acetoxy), 2,00 (s, 3-Acetoxy), 0,9 und 0,77 (C-18- und C-19-Methyl); FMR-Spektrum:  $\varnothing^* = 179$  (breit,  $J \sim 80$  Hz).