

## ULRICH KERB und RUDOLF WIECHERT

## Über 7-Methyl-steroide

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West

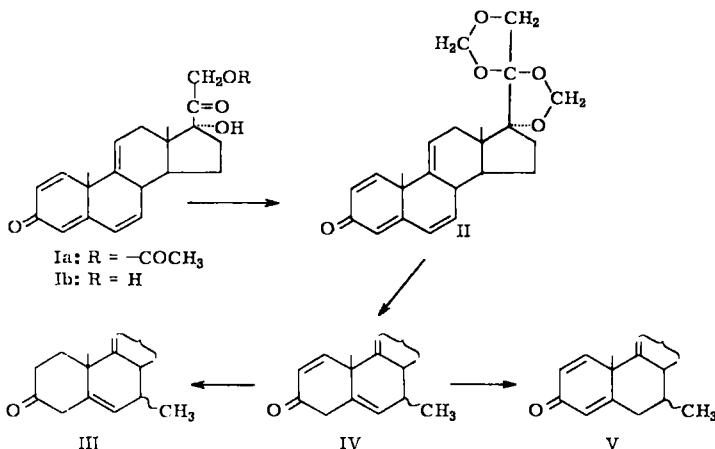
(Eingegangen am 22. April 1963)

Durch Grignard-1.6-Addition wird aus dem 17.20;20.21-Bis-methylendioxy- $\Delta^{1.4.6.9(11)}$ -pregnatetraen-on-(3) das 7 $\xi$ -Methyl-17.20;20.21-bis-methylendioxy- $\Delta^{1.5.9(11)}$ -pregnatrien-on-(3) erhalten.

1 $\alpha$ -Methyl-9 $\alpha$ -fluor-corticoide sind darstellbar durch Grignard-1.4-Addition aus 9 $\alpha$ -Fluor- $\Delta^{1.4.6.3.11}$ -diketo-steroiden<sup>1)</sup>.

Um zu dem obigen Verbindungstyp zu gelangen, untersuchten wir die Grignard-1.4-Addition an einem  $\Delta^{1.4.6.9(11)}$ -3-Keto-tetraen. Die Einführung des 9 $\alpha$ -Fluorhydrins sollte dann nach Hydrierung der  $\Delta^6$ -Doppelbindung in üblicher Weise nach J. FRIED und E. F. SABO<sup>2)</sup> vorgenommen werden.

Das 17.20;20.21-Bis-methylendioxy- $\Delta^{1.4.6.9(11)}$ -pregnatetraen-on-(3) (II) wurde hergestellt aus Ia<sup>3)</sup> durch Verseifung zu Ib und Reaktion mit Formaldehyd<sup>4)</sup>. Bei der Umsetzung von II mit dem Grignard-Reagens und Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tritt nun jedoch an Stelle der erwarteten 1.4-Addition zur 1-Methylverbindung eine 1.6-Addition ein, und man erhält das 7 $\xi$ -Methyl-17.20;20.21-bis-methylendioxy- $\Delta^{1.5.9(11)}$ -pregnatrien-on-(3) (IV), kenntlich an seinem charakteristischen UV-Absorptionsmaximum bei 223 m $\mu$ . In IV ist die  $\Delta^1$ -Doppelbindung partiell hydrierbar zu III. Durch verdünnte Mineralsäuren lässt sich IV zur stabileren gekreuzt konjuguierten Verbindung V umlagern.



1) R. WIECHERT, U. KERB und K. KIESLICH, Chem. Ber. **96**, 2765 [1963], vorstehend.

2) J. Amer. chem. Soc. **79**, 1130 [1957].

3) E. MERCK AG (Erf. K. BRÜCKNER), Dtsch. Bundes-Pat. 1046042; C. 1959, 16 099.

4) R. E. BEYLER, R. M. MORIARTY, F. HOFFMAN und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1517 [1958].

Der Einfluß der  $\Delta^{9(11)}$ -Doppelbindung auf diesen Reaktionsverlauf ist möglicherweise sterisch bedingt durch die Verformung des C-Ringes und der damit verbundenen Verkürzung des Abstandes C-1—C-11 oder auch elektronischen Ursprungs, denn in geringem Maße wurde die 1,6-Addition ebenfalls bei 9 $\alpha$ -Fluorverbindungen beobachtet<sup>1)</sup>.

Wir danken den Herren Dr. NEUDERT und Dr. CLEVE für die Aufnahme der UV- und IR-Spektren sowie Herrn HUBER für die im Analytischen Kontrollabor durchgeführten Analysen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Methanol gemessen.

$\Delta^{1.4.6.9(11)}$ -Pregnatetraen-diol-(17 $\alpha$ .21)-dion-(3.20) (Ib): Die Lösung von 5.0 g  $\Delta^{1.4.6.9(11)}$ -Pregnatetraen-diol-(17 $\alpha$ .21)-dion-(3.20)-21-acetat (Ia) in 20 ccm Methanol und 20 ccm Methylenchlorid wurde auf 0° abgekühlt, tropfenweise mit einer Lösung von 300 mg Kaliumhydroxyd in 10 ccm Methanol versetzt und 80 Min. bei 0—5° gerührt. Danach wurden 2 ccm Eisessig zugegeben und aufgearbeitet. Schmp. 233° (Zers.) (aus Methanol). Ausb. 3.5 g. UV:  $\epsilon_{226} = 12900$ ,  $\epsilon_{245} = 9770$ ,  $\epsilon_{303} = 10830$ .

$C_{21}H_{24}O_4$  (340.4) Ber. O 18.80 Gef. O 18.99

17.20; 20.21-Bis-methylenedioxy- $\Delta^{1.4.6.9(11)}$ -pregnatetraen-on-(3) (II): 3.18 g Ib wurden in 318 ccm Chloroform gelöst und mit 80 ccm 40-proz. Formalin-Lösung und 80 ccm konz. Salzsäure 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Schmp. 190—192° (aus Methanol), Ausb. 1.82 g. UV:  $\epsilon_{228} = 12660$ ,  $\epsilon_{247} = 9950$ ,  $\epsilon_{302} = 11060$ .

$C_{23}H_{26}O_5$  (382.5) Ber. O 20.92 Gef. O 21.17

7 $\xi$ -Methyl-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{1.5.9(11)}$ -pregnatrien-on-(3) (IV): Eine Methylmagnesiumjodid-Lösung aus 343 mg Magnesiumspänen, 1.38 ccm Methyljodid und 35 ccm absol. Äther wurde mit 35 ccm absol. Tetrahydrofuran verdünnt und anschließend so lange Lösungsmittel abdestilliert, bis der Siedepunkt 62° erreichte. Die so erhaltene Suspension wurde auf 20° abgekühlt, mit 176 mg Kupfer(I)-chlorid versetzt und 1.32 g II, gelöst in 8.7 ccm Tetrahydrofuran, zugetropt. Nach einer Reaktionsdauer von 30 Min. wurde auf 0° abgekühlt, mit gesätt. Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung, gesätt. Ammoniumchloridlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Schmp. 178—184° (aus Isopropyläther/Methylenchlorid), Ausb. 520 mg. UV:  $\epsilon_{223} = 11500$ .

$C_{24}H_{30}O_5$  (398.5) Ber. C 72.33 H 7.59 O 20.07 Gef. C 71.89 H 7.82 O 20.06

7 $\xi$ -Methyl-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{1.4.9.(11)}$ -pregnatrien-on-(3) (V): 1.35 g IV wurden, in 135 ccm Äthanol gelöst, mit 1.35 ccm 20-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde die Lösung auf 1/3 des Vol. i. Vak. konzentriert, in Eiswasser eingerührt und abgesaugt. Aus Isopropyläther/Methylenchlorid umkristallisiert, Schmp. 202—205°, Ausb. 990 mg. UV:  $\epsilon_{240} = 16000$ .

$C_{24}H_{30}O_5$  (398.5) Ber. O 20.07 Gef. O 20.00

7 $\xi$ -Methyl-17.20;20.21-bis-methylenedioxy- $\Delta^{5.9(11)}$ -pregnadien-on-(3) (III): 398 mg IV wurden in 25 ccm Essigester gelöst und nach Zugabe von 62 mg 10-proz. Palladium/Calciumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff kam die Reaktion zum Stillstand. Der Katalysator wurde abgesaugt, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Isopropyläther/Methylenchlorid umkristallisiert. Schmp. 178—180°, Ausb. 220 mg.

$C_{24}H_{32}O_5$  (400.5) Ber. C 72.14 H 8.05 Gef. C 71.91 H 8.23