

Henry Laurent und Gerhard Schulz

17 β -Hydroxy-17 α -isoxazolyl-steroid

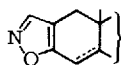
Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin

(Eingegangen am 9. April 1969)

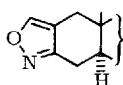
17 β -Hydroxy-17 α -isoxazolyl-steroid der Östran- und Androstanreihe entstehen durch 1,3-dipolare Additionen von Nitriloxiden an entsprechende 17 β -Hydroxy-17 α -äthynyl-Verbindungen. Die Struktur dieser 3,5-disubstituierten Isoxazole wurde mittels spektroskopischer Methoden gesichert. Die endokrinologischen Aktivitäten der Verbindungen **4**, **7**, **9** und **10** wurden in Tierversuchen getestet.

Verschiedene Steroide, die den Isoxazolring enthalten und zum Teil pharmakologische Bedeutung haben, sind in der Literatur beschrieben worden. Darunter findet man Verbindungen, die den Heterocyclus anelliert oder als Substituent enthalten, nämlich [2,3-*d*]-¹⁻⁹), [3,2-*c*]-^{1,3,5,6}), [6,7-*d*]-⁴) und [17,16-*d*]-Isoxazole¹⁰), [16,17-*c*]-¹¹), [16,17-*d*]-¹²⁻¹⁷) und [17,16-*d*]-Isoxazoline¹⁸) sowie 17 β -Isoxazolyl-steroid¹⁹).

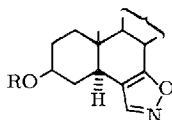
- 1) J. A. Zderic, O. Halpern, H. Carpio, A. Ruiz, D. C. Limon, L. Magaña, H. Jiménez, A. Bowers und H. J. Ringold, Chem. and Ind. **1960**, 1625.
- 2) R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, R. G. Christiansen, A. L. Beyler, G. O. Potts und A. Arnold, J. org. Chemistry **26**, 279 (1961).
- 3) E. Marchetti und P. Donini, Gazz. chim. ital. **91**, 1133 (1961).
- 4) E. Caspi und D. M. Piatak, Chem. and Ind. **1962**, 1984.
- 5) P. Ruggieri, C. Gandolfi und D. Chiaramonti, Gazz. chim. ital. **92**, 768 (1962).
- 6) A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Akerman, D. F. Page, J. W. Dean, D. K. Phillips, G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler und R. O. Clinton, J. med. Chem. **6**, 1 (1963).
- 7) E. Caspi und D. M. Piatak, Canad. J. Chem. **41**, 2294 (1963).
- 8) P. J. Palmer, J. chem. Soc. [London] **1963**, 3901.
- 9) D. Burn, G. Cooley, J. W. Ducker, B. Ellis, D. N. Kirk und V. Petrow, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 733.
- 10) L. I. Klimova und N. N. Suvorov, Zhur. Obshch. Khim. **34**, 1357 (1964); C. A. **61**, 1909 (1964).
- 11) S. Noguchi, M. Imanishi und K. Morita, Chem. Pharm. Bull. [Japan] **12**, 1189 (1964).
- 12) K. Brückner, K. Irmscher, F. v. Werder, K.-H. Bork und H. Metz, Chem. Ber. **94**, 2897 (1961).
- 13) W. Fritsch, G. Seidl und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **677**, 139 (1964).
- 14) U. Stache, W. Fritsch und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem. **685**, 228 (1965).
- 15) T. P. Culbertson, G. W. Moersch und W. A. Neuklis, J. heterocycl. Chem. **1**, 280 (1964).
- 16) G. W. Moersch, E. L. Wittle und W. A. Neuklis, J. org. Chemistry **30**, 1272 (1965).
- 17) G. W. Moersch, E. L. Wittle und W. A. Neuklis, J. org. Chemistry **32**, 1387 (1967).
- 18) Y. Sato und H. Kaneko, Steroids **5**, 279 (1965).
- 19) N. J. Doorenbos und L. Milewich, J. org. Chemistry **31**, 3193 (1966).



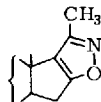
[2.3-d]



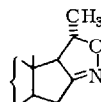
[3.2-c]



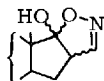
[6.7-d]



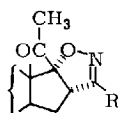
[17.16-d]



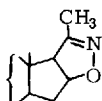
[16.17-c]



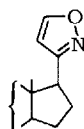
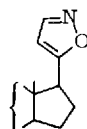
[16.17-d]



[16.17-d]



[17.16-d]

17 β 17 β

Wir haben nun 17 β -Hydroxy-17 α -isoxazolyl-steroid durch 1.3-dipolare Additionen von Nitriloxiden an verschiedene 17 α -Äthynyl-Verbindungen dargestellt und ihre Struktur und biologischen Wirkungen untersucht.

Es ist bekannt, daß bei der 1.3-dipolaren Addition von Benzonitriloxid an die Dreifachbindung von monosubstituierten Alkinen, wie Phenylacetylen, Methoxyacetylen, Propargylalkohol und Propiolsäure, ausschließlich 5-substituierte 3-Phenyl-isoxazole isoliert wurden²⁰⁻²³. Kürzlich konnten *Huisgen* und *Christl*^{24,25} jedoch nachweisen, daß Propiolsäuremethylester das Benzonitriloxid in beiden Additionsrichtungen aufnimmt. Das Verhältnis von 3.5- zu 3.4-disubstituiertem Isoxazol wurde mit 72 : 28 ermittelt.

Läßt man Benzonitriloxid im Überschuß einige Tage bei Raumtemperatur auf 3 β -Acetoxy-17 α -äthynyl-androsten-(5)-ol-(17 β) (**1**)²⁶ einwirken, so bildet sich praktisch quantitativ das 17 α -Isoxazolyl-steroid **2a**. Das Nitriloxid wurde aus Benzhydroximsäurechlorid²⁷ mit Triäthylamin in Tetrahydrofuran nach der Methode von *Huisgen* und *Mack*²⁸ in Freiheit gesetzt.

Mit Acetonitriloxid²⁹ reagiert das 17 α -Äthynyl-steroid **1** zum 3-Methyl-isoxazol **2b** in einer Ausbeute von 54%. Die 17 α -Isoxazolyl-steroid **2** lassen sich durch alkalische Verseifung in die 3 β -Hydroxy-Verbindungen **3** überführen, aus denen man durch Oppenauer-Oxydation die Δ^4 -3-Ketone **4** erhält.

²⁰ *A. Quilico* in „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, herausgegeben von A. Weissberger, Bd. 7, S. 1–176, Interscience, New York 1962.

²¹ *R. A. Barnes* in „Heterocyclic Compounds“, herausgegeben von R. C. Elderfield, Bd. 5, S. 452–483, J. Wiley & Sons, New York 1957.

²² *N. K. Kochetkov* und *S. A. Sokolov* in „Heterocyclic Chemistry“, herausgegeben von A. R. Katritzky, Bd. 2, S. 365–422. Academic Press, New York 1963.

²³ *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* **75**, 604 und 742 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 565 und 633 (1963).

²⁴ *R. Huisgen* und *M. Christl*, *Angew. Chem.* **79**, 471 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 456 (1967).

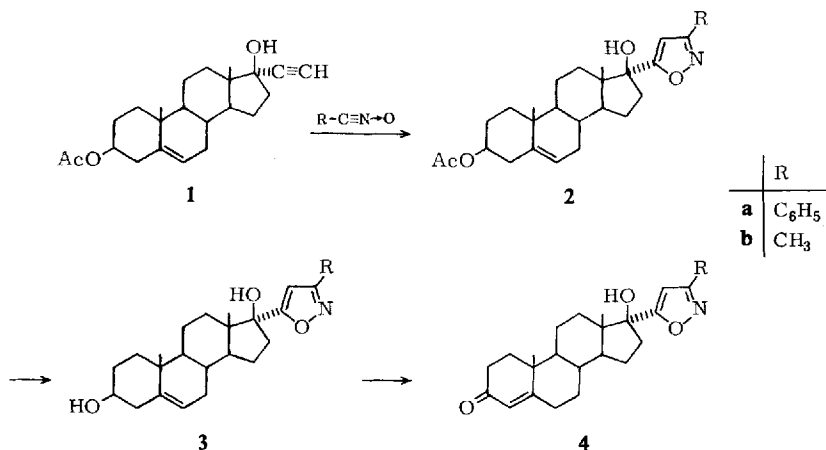
²⁵ *M. Christl* und *R. Huisgen*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 5209.

²⁶ *T. Reichstein* und *C. Meystre*, *Helv. chim. Acta* **22**, 728 (1939).

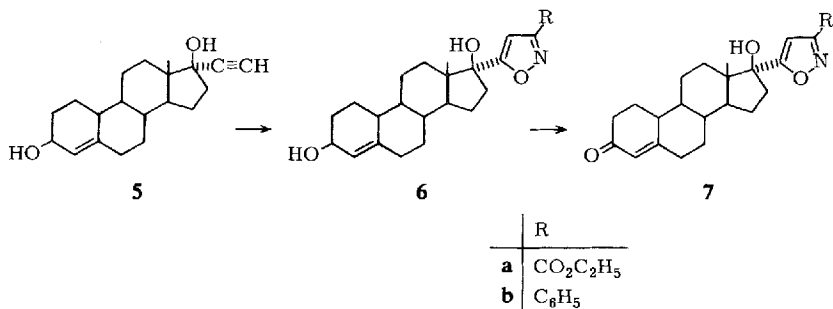
²⁷ *A. Werner* und *H. Buss*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **27**, 2193 (1894).

²⁸ *R. Huisgen* und *W. Mack*, *Tetrahedron Letters* [London] **1961**, 583.

²⁹ *T. Mukaiyama* und *T. Hoshino*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5339 (1960).



Nach *Quilico* und *Simonetta*³⁰⁾ tritt bei der Umsetzung von Phenylacetylen als Natriumsalz mit Chlor-oximino-essigsäure-äthylester³¹⁾ Oxalsäure-äthylester-nitriloxid als Zwischenstufe auf, das in einer 1,3-dipolaren Addition mit dem Phenylacetylen reagiert. 17 α -Äthynyl-östren-(4)-diol-(3 β ,17 β) (**5**)³²⁾ bildet mit Oxalsäure-äthylester-nitriloxid sowie mit Benzonitriloxid einheitliche Addukte, die 3,5-disubstituierten Isoxazole **6**. Die Nitriloxide wurden ebenfalls durch Triäthylamin aus den Hydroximsäurechloriden in Freiheit gesetzt. Durch *Jones*-Oxydation³³⁾ erhält man aus **6** die 3-Oxo- Δ^4 -steroid **7**.



In der Östrogenreihe haben wir aus dem 17 α -Äthynyl-östradiol (**8a**)³⁴⁾ bzw. aus dem 3-Methyläther **8b**³⁵⁾ durch Cycloaddition der beschriebenen entsprechenden Nitriloxide die 17 α -Isoxazolyl-steroid **9** dargestellt. Bei der Isolierung von **9c** aus dem

³⁰⁾ *A. Quilico* und *M. Simonetta*, *Gazz. chim. ital.* **77**, 586 (1947); *C. A.* **42**, 5904 (1948).

³¹⁾ *G. S. Skinner*, *J. Amer. chem. Soc.* **46**, 731 (1924).

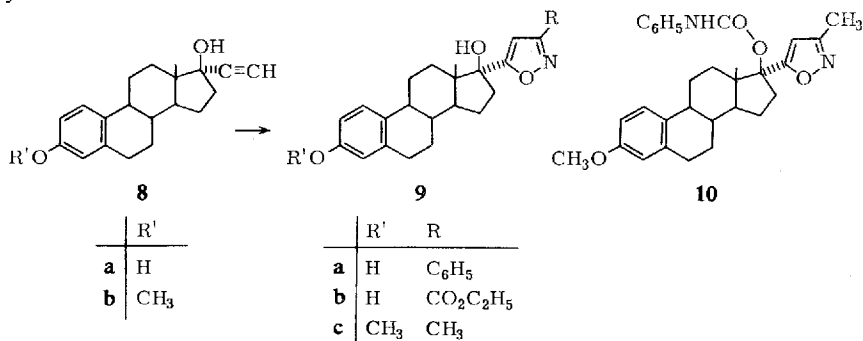
³²⁾ *Syntex S. A.* (Erf. *L. H. Knox*), *Amer. Pat.* 3 080 387; *C. A.* **60**, 626 (1964).

³³⁾ *R. G. Curtis*, *I. M. Heilbron*, *E. R. H. Jones* und *G. F. Woods*, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 457.

³⁴⁾ *H. H. Inhoffen*, *W. Logemann*, *W. Hohlweg* und *A. Serini*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **71**, 1024 (1938).

³⁵⁾ *G. W. Moersch* und *P. L. Creger*, *J. heterocycl. Chem.* **2**, 207 (1965).

Reaktionsgemisch mittels Säulenchromatographie fallen erhebliche Mengen des Urethans **10** an, das offensichtlich durch Addition von **9c** an überschüssiges Phenylisocyanat entsteht.



Die Strukturen der Isoxazoly-steroide konnten mit Hilfe der spektralen Daten bestätigt werden.

Die Molekül-Ionen in den Massenspektren von **2a** und **2b** besitzen nur geringe Intensität. Durch Abspaltung von Essigsäure entsteht daraus der Basispeak ($M-60$). Im Spektrum von **7a** erkennt man außer dem Molekül-Ion (m/e 413) hauptsächlich Ionen, die durch stufenweisen Abbau der Äthoxycarbonyl-Gruppe entstehen. Im Spektrum von **10** findet man das durch Abspaltung von Phenylisocyanat aus dem Molekül-Ion entstehende Fragment $M-119$ mit einer relativen Intensität von 80%. Den Basispeak m/e 119 bildet das Ion des Phenylisocyanats.

Die [3-Phenyl-isoxazoly]-steroide **2a**, **3a** und **6b** enthalten neben dem Isoxazolring keinen weiteren UV-aktiven Chromophor. Sie besitzen eine charakteristische Absorption bei 241 bis 242 nm ($\epsilon = 15300-16800$), die praktisch mit der des 5-Methyl-3-phenyl-isoxazols³⁶⁾ ($\epsilon_{240} = 14900$) übereinstimmt. Das UV-Maximum der 3-Methyl-isoxazole **2b** ($\epsilon_{217} = 7800$) und **3b** ($\epsilon_{218} = 8200$) ist gegenüber dem des 3.5-Dimethyl-isoxazols³⁷⁾ ($\epsilon_{212} = 5750$) um 5–6 nm bathochrom verschoben. Als weiterer Strukturbeweis können die Ergebnisse der NMR-Spektroskopie herangezogen werden. In Tab. 1 sind die chemischen Verschiebungen der Ringprotonen in verschiedenen Isoxazolen den Werten einiger Isoxazoly-steroide gegenübergestellt.

Das Signal des H-Atoms am Heterocyclus erscheint in den 3-Methylverbindungen **2b** und **4b** bei $\delta = 5.96$, in den 3-Phenyl-isoxazolen **2a** und **7b** bei 6.50 und im 3-Äthoxycarbonyl-steroid **7a** bei 6.57 ppm. Die Lage des Signals und die starke Beeinflussung durch unterschiedliche Substitution am C-3 des Isoxazolrings zeigen deutlich, daß es sich um die 3.5- und nicht um die 3.4-substituierten Isoxazole handelt.



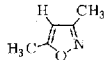
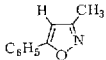
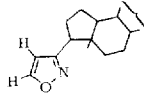
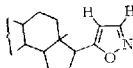

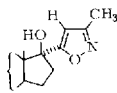
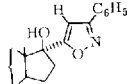
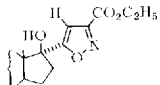
Die östrogenen und antioovulatorischen Wirkungen der 17 α -Isoxazoly-steroide **9** und **10** an weiblichen Ratten sind, wie aus Tab. 2 ersichtlich, gegenüber dem 17 α -Äthinyl-östradiol (**8a**) und dessen 3-Methyläther **8b** zum Teil erheblich abgeschwächt.

Die 17 α -Isoxazoly- Δ^4 -3-keto-steroide der Androstan- und 19-Nor-androstan-Reihe, **4** und **7**, wurden subcutan an männlichen bzw. weiblichen Ratten auf androgene, anabole, östrogene und antioovulatorische Wirkung untersucht. Sie erwiesen sich selbst in hohen Dosierungen als inaktiv.

³⁶⁾ B. Eistert und E. Merkel, Chem. Ber. **86**, 895 (1953).

³⁷⁾ A. O. Fitton und R. K. Smalley, Practical Heterocyclic Chemistry, J. 28, Academic Press, London-New York 1968.

Tab. 1. Chemische Verschiebung δ [ppm] der Ringprotonen von Isoxazol-Derivaten in CDCl_3

Verbindung	3-H	4-H	5-H	Lit.
	8.34	6.41	8.51	24)
	8.28	6.48		24)
		5.83		a)
		6.35		a)
		6.21	8.35	19)
	8.17	6.01		19)
			8.63	6)
	2b 4b	5.95 5.97		a)
	2a 7b	6.50 6.49		a)
	7a	6.57		a)

a) Eigene Messung.

Tab. 2. Östrogene und antioviulatorische Wirkung von 17α -Isoxazolyl-steroiden

Verbindung	Allen-Doisy-Test ^{a)}		Ovulationshemmung ^{b)}
	Schwellenwert s. c.	[mg] p. o.	ED ₅₀ [mg] s. c.
8a	0.0003	0.01	0.003
8b	0.01	0.1	0.1
9a	0.03	0.3–1.0	0.1–0.3
9b	0.03–0.1	3.0	—
9c	1.0	—	1.0 = inaktiv
10	1.0 = inaktiv	—	1.0 = inaktiv

a) Der östrogene Schwellenwert wurde an kastrierten weiblichen Ratten mit einem Gewicht von 150 g ermittelt.

b) An intakten weiblichen Ratten von 150 g Gewicht wurde durch Tubeninspektion die Dosis bestimmt, bei der 50% der Tiere nicht mehr ovulierten.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind unkorrigiert. Die spezifischen Drehungen wurden bei 25° in 1proz. Lösung in Chloroform, die UV-Spektren in Methanol im Beckman DK 1 oder Cary 14, die IR-Spektren in KBr im Perkin-Elmer 21 bzw. 337 und die NMR-Spektren in Deuteriochloroform im Varian A 60 mit Tetramethylsilan als internem Standard gemessen, wenn nicht anders angegeben. Die Massenspektren nahm man mit dem Atlas CH 4 auf. Die festen Verbindungen wurden mit einer Schleuse direkt in die Ionenquelle (TO 4) eingebracht und dort bei ca. 70° verdampft. Die Ionisationsenergie betrug 70 EV. Die Chromatographien wurden an der 50–100fachen Menge Kieselgel vorgenommen. Die Elementaranalysen wurden in unserem analytischen Kontroll-Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dipl.-Ing. J. Huber durchgeführt. Für die Aufnahme und Diskussion der UV- und IR-Spektren danken wir Herrn Dr. G. Cleve, für präparative Mitarbeit Frau V. Busse. Die Ergebnisse der biologischen Versuche verdanken wir Herrn Dr. H. Steinbeck, Abteilung für Endokrinologie der Schering AG.

3 β -Acetoxy-17 α -[3-phenyl-isoxazolyl-(5)]-androgen-(5)-ol-(17 β) (2a): 2.0 g *3 β -Acetoxy-17 α - Δ^4 -androgen-(5)-ol-(17 β) (1)*²⁶ und 1.0 g *Benzhydroximsäurechlorid*²⁷ in 21 ccm Tetrahydrofuran werden mit 0.9 ccm *Triäthylamin* in 10 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Man läßt 7 Tage bei Raumtemp. stehen, verdünnt mit Methylenchlorid und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand kristallisiert nach dem Verreiben mit Diisopropyläther. Ausb. 2.06 g (78%) vom Schmp. 203–206°. Aus Aceton/Hexan erhält man 1.63 g vom Schmp. 207.5–209°. [α]_D: –64°.

UV: ϵ_{206} = 21200 (Endabsorpt.), ϵ_{241} = 16800.

IR: OH 3420, ν -CH 3080, C=O 1735, C=C bzw. C=N 1595/1572, C–O–R 1250/1035, γ -CH 772/695/cm.

NMR: 18-CH₃ s δ 1.03, 19-CH₃ s 1.03, 3-COCH₃ s 2.03, 3-H m 4.30–4.80, 6-H m 5.30 bis 5.45, C₆H₅ m 7.30–8.0, 4'-H s 6.50 ppm.

MS: *m/e* 475 (1), 415 (100), 400 (17), 397 (4), 282 (10), 270 (16), 228 (35), 213 (24), 188 (34), 146 (60%).

C₃₀H₃₇NO₄ (475.6) Ber. C 75.77 H 7.84 N 2.94 O 13.45

Gef. C 75.99 H 7.99 N 2.92 O 13.61

3 β -Acetoxy-17 α -[3-methyl-isoxazolyl-(5)]-androgen-(5)-ol-(17 β) (2b): Eine Lösung von 200 mg **1** in 5 ccm Benzol versetzt man mit 0.29 ccm *Phenylisocyanat*, 0.1 ccm *Nitroäthan* und 2 Tropfen *Triäthylamin*. Das Gemisch wird 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt und anschließend 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Diphenylharnstoff wird abgesaugt, das Filtrat eingedunstet und der Rückstand zweimal aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Ausb. 125 mg (54%) vom Schmp. 229–230°. [α]_D: –61°.

UV: ϵ_{217} = 7800.

IR: OH 3430, C=O 1730, C=C bzw. C=N 1595, C–O–R 1248/1035/cm.

NMR: 18-CH₃ s δ 1.03, 19-CH₃ s 1.03, 3-COCH₃ s 2.02, 3'-CH₃ s 2.30, 3-H m 4.35–4.85, 6-H m 5.37, 4'-H s 5.95 ppm.

MS: *m/e* 413 (0.2), 353 (100), 338 (9), 335 (4), 320 (13), 228 (32), 213 (27), 126 (15), 105 (14), 84 (38), 43 (29%).

C₂₅H₃₅NO₄ (413.6) Ber. C 72.59 H 8.53 N 3.39 O 15.49

Gef. C 72.56 H 8.70 N 3.42 O 15.13

17 α -[3-Phenyl-isoxazolyl-(5)]-androgen-(5)-diol-(3 β ,17 β) (3a): 1.40 g **2a** in 50 ccm Methanol und 50 ccm Tetrahydrofuran werden mit 350 mg K₂CO₃ in 3.5 ccm Wasser versetzt.

Die Mischung wird 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend fällt man mit Wasser, saugt ab, wäscht und trocknet. Ausb. 1.26 g (99%), Schmp. 122–125°. Eine Probe aus Aceton/Hexan umkristallisiert, schmilzt bei 145.5–146.5°. $[\alpha]_D$: –74°.

UV: ϵ_{206} = 20700 (Endabsorpt.), ϵ_{242} = 16700.

IR: OH 3450, ν -CH 3080, C=C bzw. C=N 1596/1577, C–OH 1050, γ -CH 768/692/cm.

NMR (Pyridin- d_5): 19-CH₃ s δ 1.08, 18-CH₃ s 1.27, 3-H m 3.55–4.0, 6-H m 5.35–5.50, C₆H₅ m 7.35–8.25, 4'-H s 7.10 ppm.

C₂₈H₃₅NO₃ (433.6) Ber. C 77.55 H 8.14 N 3.24 O 11.07
Gef. C 76.90 H 8.04 N 3.35 O 11.51

17 α -[3-Methyl-isoxazolyl-(5)]-androgen-(5)-diol-(3 β ,17 β) (**3b**): 2.0 g **2b** werden wie bei **3a** verseift. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser kristallisiert das Produkt aus. Ausb. 1.62 g (90%) vom Schmp. 259–262°. Eine Probe aus Methanol schmilzt bei 262–264°. $[\alpha]_D$: –74° (Dioxan).

UV: ϵ_{193} = 12100, ϵ_{218} = 8200.

IR: OH 3380, C=C bzw. C=N 1588, C–OH 1058/cm.

NMR (Pyridin- d_5): 19-CH₃ s δ 1.05, 18-CH₃ s 1.20, 3'-CH₃ s 2.25, 3-H m 3.45–3.95, 6-H m 5.35, 4'-H s 6.25 ppm.

C₂₃H₃₃NO₃ (371.5) Ber. C 74.36 H 8.94 N 3.78 O 12.92
Gef. C 74.12 H 8.95 N 3.72 O 13.26

17 β -Hydroxy-17 α -[3-phenyl-isoxazolyl-(5)]-androgen-(4)-on-(3) (**4a**): 1.01 g **3a** werden in einer Mischung aus 40 ccm absol. Toluol, 8.3 ccm Cyclohexanon und 390 mg Aluminiumisopropylat 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 50 ccm Benzol, wäscht mit 2n H₂SO₄, Wasser sowie KHCO₃-Lösung und destilliert anschließend mit Wasserdampf. Das Rohprodukt wird durch Extraktion des Destillationsrückstandes mit Chloroform isoliert. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Methanol erhält man 510 mg (51%) vom Schmp. 298–303°. $[\alpha]_D$: +43° (Pyridin).

UV: ϵ_{206} = 19500 (Endabsorpt.), ϵ_{241} = 30500.

IR: OH 3480, ν -CH 3060, C=O 1670, C=C bzw. C=N 1615/1595/1575, γ -CH 772/696/cm.

NMR (Pyridin- d_5): 19-CH₃ s δ 1.04, 18-CH₃ s 1.27, 4-H s 5.85, C₆H₅ m 7.35–8.25, 4'-H s 7.10 ppm.

C₂₈H₃₃NO₃ (431.6) Ber. C 77.92 H 7.71 N 3.25 O 11.12
Gef. C 77.23 H 7.68 N 3.20 O 12.06

17 β -Hydroxy-17 α -[3-methyl-isoxazolyl-(5)]-androgen-(4)-on-(3) (**4b**): 1.4 g **3b** werden wie bei **4a** der Oppenauer-Oxydation unterworfen. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 5.2–8.0% Aceton/Methylenchlorid eluieren 390 mg (28%) vom Schmp. 156–159° (aus Aceton/Hexan). $[\alpha]_D$: +70°.

UV: ϵ_{239} = 16600.

IR: OH 3420, ν -CH 3120, C=O 1670, C–C bzw. C=N 1610/1583, C–OH 1015/cm.

NMR: 18-CH₃ s δ 1.03, 19-CH₃ s 1.17, 3'-CH₃ s 2.27, 4-H s 5.70, 4'-H s 5.97 ppm.

C₂₃H₃₁NO₃ (369.5) Ber. C 74.76 H 8.46 N 3.79 O 12.99
Gef. C 74.90 H 8.51 N 3.72 O 12.82

17 α -[3-Äthoxycarbonyl-isoxazolyl-(5)]-östren-(4)-diol-(3 β ,17 β) (**6a**): 3.0 g 17 α -Äthinyloöstren-(4)-diol-(3 β ,17 β)³²⁾ (**5**) und 3.0 g Chlor-oximino-essigsäure-äthylester³¹⁾ in 80 ccm Tetrahydrofuran werden mit 2.7 ccm Triäthylamin in 15 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 24 Stdn. wird das Reaktionsprodukt isoliert wie bei **2a** beschrieben. Man löst erneut in 45 ccm

Tetrahydrofuran, versetzt mit 3.0 g Chlor-oximono-essigsäure-äthylester und 2.7 ccm Triäthylamin und setzt jeweils nach 24 Std. noch dreimal die gleiche Menge Hydroximsäurechlorid und Amin hinzu. Nach weiteren 24 Std. wird, wie oben beschrieben, aufgearbeitet und das Rohprodukt chromatographiert. 21–24% Aceton/Pentan eluieren 1.24 g (30%) vom Schmp. 90–103°.

17 α -[3-Phenyl-isoxazolyl-(5)-*j*-östren-(4)-diol-(3 β .17 β)] (6b): 3.0 g 5³² werden wie bei 2a beschrieben, mit Benzhydroximsäurechlorid und Triäthylamin umgesetzt. Ausb. 3.25 g (78%) vom Schmp. 127–135° (aus Methylenchlorid/Diisopropyläther). [α]_D: –6° (Dioxan).

UV: $\epsilon_{207} = 24100$ (Endabsorpt.), $\epsilon_{241} = 15300$, $\epsilon_{275} = 1020$.

IR: OH 3430, ν -CH 3080, C=C bzw. C=N 1655/1595/1575, γ -CH 768/692/cm.

NMR (Pyridin-d₅): 18-CH₃ s δ 1.30, 3-H m 4.30–4.70, 4-H s 5.80, 4'-H s 7.05, C₆H₅ m 7.35–8.25 ppm.

C₂₇H₃₃NO₃ (419.6) Ber. C 77.29 H 7.93 N 3.34 O 11.44
Gef. C 77.55 H 8.16 N 3.32 O 11.73

17 β -Hydroxy-17 α -[3-äthoxycarbonyl-isoxazolyl-(5)-*j*-östren-(4)-on-(3)] (7a): 1.0 g 6a werden, wie bei 7b beschrieben, mit Jones-Reagens³³ oxydiert. Ausb. 615 mg (62%) vom Schmp. 189–192° (aus Aceton/Hexan). [α]_D: –1°.

UV: $\epsilon_{240} = 19000$.

IR: OH 3350, C=O 1735/1660, C=C bzw. C=N 1620/1572, C–O–R 1248/1015/cm.

NMR: 18-CH₃ s δ 1.08, OC₂H₅ t 1.42/q 4.45 (*J* = 7 Hz), 4-H s 5.80, 4'-H s 6.57 ppm.

MS: *m/e* 413 (42), 398 (2), 385 (6), 384 (4), 368 (7), 353 (4), 340 (7), 273 (18), 231 (100), 230 (29), 215 (27), 142 (54%).

C₂₄H₃₁NO₅ (413.5) Ber. C 69.71 H 7.56 N 3.38 O 19.35
Gef. C 70.37 H 7.89 N 3.41 O 18.47

17 β -Hydroxy-17 α -[3-phenyl-isoxazolyl-(5)-*j*-östren-(4)-on-(3)] (7b): Man oxydiert 2.0 g 6b in 100 ccm über KMnO₄ destilliertem Aceton mit 1.4 ccm Jones-Reagens³³, fällt mit Wasser, saugt ab, wäscht und trocknet i. Vak. Das Rohprodukt wird aus Aceton mit Wasser umgefällt. Ausb. 1.58 g (75%) vom Schmp. 208–212°. [α]_D: +48°.

UV: $\epsilon_{206} = 20400$ (Endabsorpt.), $\epsilon_{219} = 14700$, $\epsilon_{241} = 31900$.

IR: OH 3500, ν -CH 3080, C=O 1670, C=C bzw. C=N 1620/1595/1575, γ -CH 770/693/cm.

NMR: 18-CH₃ s δ 1.08, 4-H s 5.80, 4'-H s 6.49, C₆H₅ m 7.30–8.00 ppm.

C₂₇H₃₁NO₃ (417.6) Ber. C 77.66 H 7.49 N 3.36 O 11.49
Gef. C 76.98 H 7.84 N 3.52 O 11.95

17 α -[3-Phenyl-isoxazolyl-(5)-*j*-östratrien-(1.3.5(10))-diol-(3.17 β)] (9a): 2.0 g 17 α -Äthinyl-östratrien-(1.3.5(10))-diol-(3.17 β) (8a)³⁴ und 1.0 g Benzhydroximsäurechlorid in 21 ccm Tetrahydrofuran werden mit 0.9 ccm Triäthylamin in 10 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Man läßt zwei Tage bei Raumtemp. stehen und setzt nochmals 1.0 g Benzhydroximsäurechlorid und 0.9 ccm Triäthylamin hinzu. Nach insgesamt 4 Tagen Reaktionszeit wird wie bei 2a aufgearbeitet. Ausb. 2.56 g (92%) vom Schmp. 166–175° (aus Aceton/Hexan). [α]_D: +22° (Dioxan).

UV: $\epsilon_{207} = 32600$ (Endabsorpt.), $\epsilon_{235} = 17000$, $\epsilon_{270} = 2150$, $\epsilon_{277} = 2480$.

IR: OH 3400, C=C bzw. C=N 1610/1578, γ -CH 768/692/cm.

NMR (Pyridin-d₅): 18-CH₃ s δ 1.27, C₆H₅/1-H/2-H/4-H m 6.95–8.20, 4'-H s 7.03 ppm.

C₂₇H₂₉NO₃ (415.5) Ber. C 78.04 H 7.03 N 3.37 O 11.56
Gef. C 76.81 H 7.27 N 3.27 O 12.59

17 α -[3-Äthoxycarbonyl-isoxazolyl-(5)]-östratrien-(1.3.5(10))-diol-(3.17 β) (**9b**): 3.0 g **8a** werden, wie bei **6a** beschrieben, mit Chlor-oximino-essigsäure-äthylester in Gegenwart von Triäthylamin umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird chromatographiert. 19–23% Aceton/Pentan eluieren 793 mg (19%) vom Schmp. 173.5–176.5° (aus Aceton). $[\alpha]_D^{25}$: +28°.

UV: ϵ_{207} = 17200 (Endabsorpt.), ϵ_{223} = 8630, ϵ_{281} = 1980.

IR: OH 3250, C=O 1727, C=C bzw. C=N 1620/1588, C–O–R 1250/1015/1005/cm.

NMR (Pyridin- d_5): 18-CH₃ s δ 1.25, OC₂H₅ t 1.22/q 4.35 (J = 7 Hz), 4'-H s 6.93, 1-H/2-H/4-H m 7.0–7.3 ppm.

C₂₄H₂₉NO₅ (411.5) Ber. C 70.05 H 7.10 N 3.41 O 19.44

Gef. C 70.31 H 7.47 N 3.58 O 19.41

3-Methoxy-17 α -[3-methyl-isoxazolyl-(5)]-östratrien-(1.3.5(10))-ol-(17 β) (**9c**) und 3-Methoxy-17 β -phenylcarbamoyloxy-17 α -[3-methyl-isoxazolyl-(5)]-östratrien-(1.3.5(10)) (**10**): 5.0 g 3-Methoxy-17 α -äthinyloxy-östratrien-(1.3.5(10))-ol-(17 β) (**8b**)³⁵ werden, in Analogie zur Darstellung von **2b**, mit Phenylisocyanat, Nitroäthan und Triäthylamin umgesetzt. Das Rohprodukt wird chromatographiert. 0.6–1.5% Aceton/Methylenchlorid eluieren 1.24 g (40%) **10** vom Schmp. 206–208° (aus Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +91°.

UV: ϵ_{205} = 52900 (Endabsorpt.), ϵ_{232} = 27200, ϵ_{278} = 2550, ϵ_{288} = 1940.

IR: NH 3260/1530, ν -CH 3120, C=O 1730, C=C bzw. C=N 1600, C–O–R 1230/1045/1030/cm.

NMR: 18-CH₃ s δ 1.05, 3'-CH₃ s 2.30, 3-OCH₃ s 3.78, 4'-H s 6.0, C₆H₅/1-H/2-H/4-H m 6.60–7.50 ppm.

MS: m/e 486 (1.8), 431 (0.5), 367 (80), 349 (46), 334 (6), 242 (22), 227 (60), 174 (28), 173 (31), 119 (100), 93 (48), 91 (50%).

C₃₀H₃₄N₂O₄ (486.6) Ber. C 74.04 H 7.05 N 5.75 O 13.16

Gef. C 73.25 H 7.13 N 5.80 O 13.41

2.2–4.2% Aceton/Methylenchlorid eluieren 673 mg (11%) **9c** vom Schmp. 155–157° (aus Aceton/Hexan). $[\alpha]_D^{25}$: +58°.

UV: ϵ_{205} = 25200 (Endabsorpt.), ϵ_{217} = 16400, ϵ_{278} = 2020, ϵ_{287} = 1890.

IR: OH 3410, C=C bzw. C=N 1610/1590, C–O–R 1238/1250/1035/cm.

NMR: 18-CH₃ s δ 1.03, 3'-CH₃ s 2.30, 3-OCH₃ s 3.75, 4'-H s 6.05, H-1/H-2/H-4 m 6.60 bis 7.15 ppm.

C₂₃H₂₉NO₃ (367.5) Ber. C 75.17 H 7.96 N 3.81 O 13.06

Gef. C 74.88 H 8.24 N 3.78 O 13.41

[143/69]