

Notiz zur Umsetzung von Östronmethylläther mit Isocyanessigsäure-äthylester

Gregor Haffer*, Rudolf Wiechert und Georg-A. Hoyer

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

Eingegangen am 13. Februar 1974

Carbonylverbindungen kann man mit α -metallierten Isocyaniden, insbesondere mit Isocyanessigsäure-äthylester¹⁾, in Gegenwart starker Basen in die entsprechenden β -substituierten α -Formamidoacrylester^{2a,b)} überführen. Als Zwischenprodukte werden 4-Äthoxycarbonyl-2-oxazoline durchlaufen, die unter bestimmten Bedingungen isolierbar sind^{3 a,b)}.

Die „Formylaminomethylenierung“ von Östronmethylläther (**1**)⁴⁾ mit Lithium-isocyanessigsäure-äthylester (**2**) in Tetrahydrofuran unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Zugabe von **1** zu **2** bzw. **2** zu **1** bei Temperaturen von -70 bis $+25^\circ\text{C}$) führt nicht zum 20-Formamido-17(20)-pregnensäureester **3**. Es wird unter allen Versuchsbedingungen eine Verbindung isoliert, der aufgrund der Elementaranalyse in Verbindung mit NMR-, IR- und UV-Daten die Struktur **4** (entstanden aus **1** und zwei Molekülen Isocyanessigsäure-äthylester) zukommen dürfte. Das Vorhandensein eines 2-Oxazolinringes neben einem 4-Äthoxycarbonyloxazolsystem im Molekül wird durch Vergleich der spektrometrischen Werte von **4** mit von Schöllkopf et al.^{3a,5–7)} publizierten Daten gestützt. Die NMR-Daten von **4** stimmen mit Ausnahme des Protons am C-4' des Oxazolinringes (20-H), dessen Signal offenbar durch besondere Anisotropieeffekte stark paramagnetisch verschoben ist, recht gut mit den Literaturangaben^{3a,5–7)} überein⁸⁾. Die $17\beta-1'$ -Spirokonfiguration wird aufgrund der bei nucleophilen Angriffen an die 17-Ketogruppe von Steroiden beobachteten Selektivität angenommen, während die Konfiguration am C-4' ungewiß ist. Die Verbindung ist jedoch sterisch einheitlich.

4 ist feuchtigkeitsempfindlich und geht durch saure Hydrolyse quantitativ unter Oxazolinringöffnung^{3a,b)} in sterisch einheitliches **5** über. Dessen spektrometrische Daten sind wieder mit Angaben von Schöllkopf et al.^{3a)} in Einklang. Auch bei **5** fällt im NMR-Spektrum die starke paramagnetische Verschiebung des zur Formamidogruppe geminalen Protons am C-20 auf. Die Strukturzuordnung folgt insbesondere aus der Hauptfragmentierung im MS durch Bruch der C-17–C-20-Bindung unter Protonenverschiebung zu Östronmethylläther (**1**) (*m/e* 284) und 5-Formamidomethyl-4-oxazolcarbonsäure-äthylester (**7a**) (*m/e* 198).

1) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, *Angew. Chem.* **77**, 492 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 472 (1965).

2) 2a) U. Schöllkopf, F. Gerhart und R. Schröder, *Angew. Chem.* **81**, 701 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 672 (1969). — 2b) U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder und D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **766**, 116 (1972).

3) 3a) D. Hoppe und U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **763**, 1 (1972). — 3b) *Angew. Chem.* **84**, 435 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 432 (1972).

4) A. Butenandt, I. Störmer und U. Westphal, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **208**, 149 (1932).

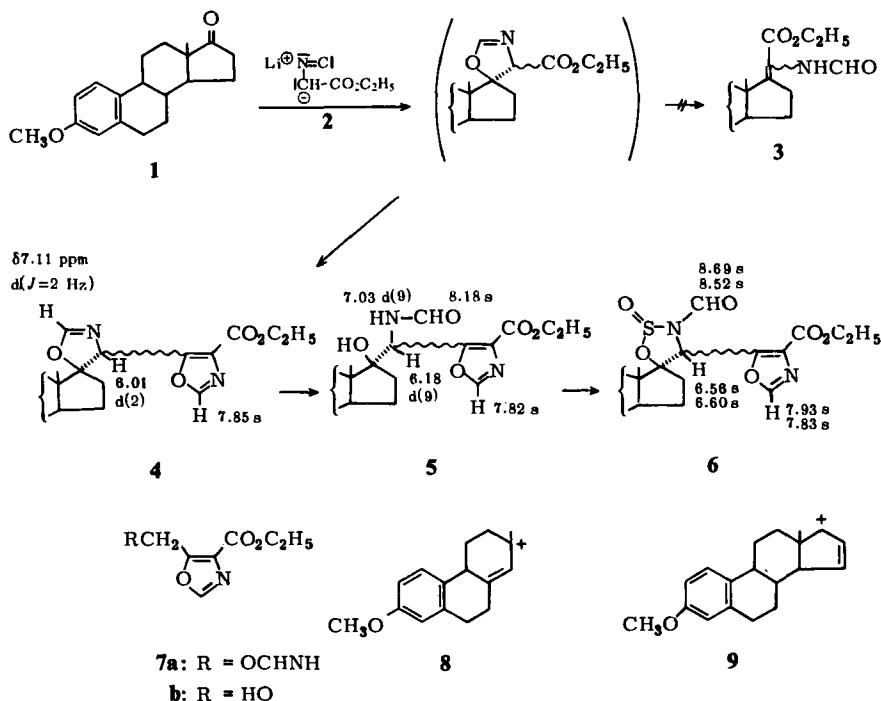
5) U. Schöllkopf und R. Schröder, *Angew. Chem.* **83**, 358 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 333 (1971).

6) F. Gerhart und U. Schöllkopf, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 6231.

7) D. Hoppe und U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **82**, 290 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 300 (1970).

8) Die NMR-Werte von Schöllkopf (in CCl_4) liegen alle bei etwas höherem Feld, wie es beim Übergang von CDCl_3 zu CCl_4 zu erwarten ist.

Die Umsetzung von **5** mit Thionylchlorid und Pyridin führt nicht zur erwarteten 17(20)-Doppelbindung⁹⁾, sondern unter Bildung eines 1,2,3-Oxathiazolidinringes zum Isomerenmisch **6** (NMR: 70:30). Die Isomerie wird durch die O=S-Gruppe hervorgerufen. Auch bei cyclischen Sulfiten, wie zum Beispiel Propylensulfit, beobachtet man wegen der chiralen O=S-Gruppe zwei Isomere¹⁰⁾. Die Struktur von **6** folgt wieder aus den Spektren. Insbesondere zeigt das MS einen Verlust ($M^+ - 64$) und ein Fragment von SO_2 (m/e 64).



Fräulein G. Werner danken wir für präparative Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren wurden in Methanol im Beckman DK1A, die IR-Spektren in KBr im Perkin-Elmer PE 621, die NMR-Spektren im Varian HA 100 mit Tetramethylsilan als internem Standard und die Massenspektren im Varian-MAT CH7 bei 70 eV aufgenommen. Von den MS-Daten werden nur die charakteristischen und intensiven Ionen (Molekül- und Bruchstück-Ionen) mit einer Erklärung ihrer Entstehung wiedergegeben. Der Basispeak ist jeweils kursiv gedruckt. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroskopheiztisch der Fa. Reichert (unkorrigiert) bzw. mit dem FP 11 der Fa. Mettler bestimmt. Die optischen Drehungen wurden mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter Mod. 141 gemessen. Die Säulenchromatographie (SC) wurde mit der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradientenmethode durchgeführt. Die Elementaranalysen verdanken wir unserem Analytischen Kontroll-Laboratorium (Leitung Dipl.-Ing. J. Huber).

⁹⁾ ^{9a)} B. Gadsby, M. R. G. Leeming, A. Greenspan und H. Smith, J. Chem. Soc. C **1968**, 2647. — ^{9b)} J. S. Baran und D. D. Langford, J. Med. Chem. **12**, 329 (1969).

¹⁰⁾ C. H. Green und D. G. Hellier, J. C. S. Perkin II **1973**, 243.

4'-(4-Äthoxycarbonyl-5-oxazolyl)-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17 β (\rightarrow 1')-spiro-5'- Δ -oxazolin (4): Durch Zutropfen von 65 ml einer 2.5 M n-Butyllithiumlösung in Hexan zu einer gerührten Lösung von 20 g Isocyanessigsäure-äthylester (GC-Reinheit 97.5%) in 150 ml Tetrahydrofuran (über LiAlH₄ dest.) unter Argonatmosphäre bei -70°C wurde Lithiumisocyanessigsäure-äthylester (2) hergestellt. Zu dieser Suspension wurden 14 g Östronmethyläther (1) portionsweise in Substanz bei -50°C gegeben. Nach 17stdg. Rühren bei -7°C versetzte man mit 12 ml Eisessig, zog das Solvens i. Vak. bis auf etwa 50 ml ab, goß in 500 ml Eiswasser und extrahierte mit Äther. Man gewann nach Filtration des Rohprodukts (25 g) an 100 g Al₂O₃ (neutral; Akt.-Stufe I) mit Essigester, Anlösen des kristallinen Eindampfrückstandes mit CH₂Cl₂ und Kristallisation aus Diisopropyläther 15.1 g 4 (etwa 65%), die im DC (Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck; Laufmittel Essigester/Methanol = 99:1) Spuren eines weniger polaren Isomeren, das nicht näher untersucht wurde, und wenig 5 enthielten.

UV: λ_{\max} (ϵ) = 222 (18800), 273 sh (1470), 278 (1910), 287 nm (1790). — IR: 3135 (Oxazol-CH-2, Oxazolin-CH-2), 1715 (CO₂C₂H₅), 1630 (Oxazolin-C=N), 1610 cm⁻¹ (Oxazol-C=N). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 ppm (3 H, s, 18-H), 1.40 (3 H, t, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.78 (3 H, s, OCH₃), 4.42 (2 H, q, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.01 (1 H, d, J = 2 Hz, 20-H), 6.65 (1 H, m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 4-H), 6.74 (1 H, dd, J = 8 und 2.5 Hz, 2-H), 7.11 (1 H, d, J = 2 Hz, Oxazolin-CH=), 7.21 (1 H, d, J = 8 Hz, 1-H), 7.85 (1 H, s, Oxazol-CH=); in C₅D₅N: δ = 0.90 ppm (3 H, s, 18-H), 1.25 (3 H, t, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.73 (3 H, s, OCH₃), 4.33 (2 H, q, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.23 (1 H, d, J = 2 Hz, 20-H), 6.73 (1 H, m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 4-H), 6.85 (1 H, dd, J = 8 und 2.5 Hz, 2-H), 7.24 (1 H, d, J = 8 Hz, 1-H), 7.48 (1 H, d, J = 2 Hz, Oxazolin-CH=), 8.44 (1 H, s, Oxazol-CH=).

C₂₇H₃₂N₂O₅ (464.5) Ber. C 69.81 H 6.95 N 6.03 Gef. C 69.81 H 7.24 N 6.07

20-(4-Äthoxycarbonyl-5-oxazolyl)-20-formamido-17-hydroxy-3-methoxy-19,21-dinor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien (5): 15 g 4 in 200 ml Dioxan rührte man unter Zusatz von 4.5 ml Wasser und 25 ml Ameisensäure über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Abziehen des Solvens wurde in Methylenchlorid aufgenommen und nacheinander mit Wasser, gesätt. NaHCO₃-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen sowie über MgSO₄ getrocknet. Man erhielt 15.5 g 5 (99.5%). Eine Analysenprobe, aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert, schmolz bei 256°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +39° (c = 1 in Dioxan).

UV: λ_{\max} (ϵ) = 221 (19400), 273 sh (1600), 278 (2050), 287 nm (1920). — IR: 3430 (OH), 3320 (NH), 3105 (Oxazol-CH-2), 1720 (CO₂C₂H₅), 1670/1505 (HCONH), 1610 cm⁻¹ (Oxazol-C=N). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 ppm (3 H, s, 18-H), 1.43 (3 H, t, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.78 (3 H, s, OCH₃), 4.43 (2 H, q, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.18 (1 H, d, J = 9 Hz, 20-H), 6.63 (1 H, m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 4-H), 6.70 (1 H, dd, J = 8 und 2.5 Hz, 2-H), 7.03 (1 H, d, J = 9 Hz, NH), 7.17 (1 H, d, J = 8 Hz, 1-H), 7.82 (1 H, s, Oxazol-CH=), 8.18 ppm (1 H, s, CHO); in C₅D₅N: δ = 1.20 ppm (3 H, s, 18-H), 1.30 (3 H, t, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.71 (3 H, s, OCH₃), 4.37 (2 H, q, J = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 6.74 (1 H, m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 4-H), 6.81 (1 H, d, J = 9 Hz, 20-H), 6.82 (1 H, dd, J = 8 und 2.5 Hz, 2-H), 7.24 (1 H, d, J = 8 Hz, 1-H), 8.28 (1 H, s, Oxazol-CH=), 8.62 (1 H, s, CHO), 9.25 (1 H, d, J = 9 Hz, NH). — MS: m/e 482 (M⁺), 464 (M⁺ - H₂O), 437 (M⁺ - OC₂H₅), 436 (M⁺ - HOC₂H₅), 284 (1), 227 (8), 198 (7a), 152 (198 - HOC₂H₅), 134 (152 - H₂O), 124 (152 - CO).

C₂₇H₃₄N₂O₆ (482.6) Ber. C 67.20 H 7.10 N 5.81 O 19.89

Gef. C 67.08 H 7.27 N 5.87 O 19.99

4'-(4-Äthoxycarbonyl-5-oxazolyl)-3-methoxy-2'-oxo-1,3,5(10)-östratrien-17 β (\rightarrow 1')-spiro-5'-[1,2,3]oxathiazolidin-3'-carbaldehyd (6): 14.5 g 5 in 85 ml absol. Pyridin wurden unter Rühren so langsam zu einer auf -30°C gekühlten Lösung von 45 ml Thionylchlorid in

175 ml absol. Pyridin getropft, daß die Innentemp. -20°C nicht überstieg. Anschließend ließ man während 30 min auf -10°C erwärmen, goß vorsichtig auf Eis und extrahierte mit Äther. Die neutral gewaschenen Ätherphasen wurden i. Vak. eingeeengt und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ (1:1) über Kieselgel (Akt.-Stufe I) filtriert. Durch Auskochen des nach Eindampfen erhaltenen Rohprodukts mit Hexan erhielt man 8.8 g **6**, weitere 3.4 g durch Chromatographie des öligen Rückstandes an Kieselgel (Akt.-Stufe I) mit 40–80proz. Essigester/Hexan-Gemischen (Gesamtausb. 76%). Eine aus Äthanol umkristallisierte Analysenprobe (7:3-Isomerenmischung nach NMR) schmolz bei 122°C ; $[\alpha]_D^{20} = +153^{\circ}$ ($c = 1$ in CHCl_3).

UV: λ_{max} (ϵ) = 220 (18900), 273 sh (1820), 277 (2190), 287 nm (2010). – IR: 3120 (Oxazol-CH-2), 1740 ($\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 1690 (CH=O), 1605 (Oxazol-C=N), 1200 cm^{-1} (S=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.98$ ppm und 1.10 (3 H [7:3], s, 18-H), 1.43 (3 H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.78 (3 H, s, OCH_3), 4.44 (2 H, q, $J = 7$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.56 und 6.60 (1 H [7:3], s, 20-H), 6.63 (1 H, m, $W_{1/2} = 4$ Hz, 4-H), 6.70 (1 H, dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 2-H), 7.17 (1 H, d, $J = 8$ Hz, 1-H), 7.83 und 7.93 (1 H [3:7], s, Oxazol-CH=), 8.52 und 8.69 (1 H [3:7], s, CHO). – MS: m/e 528 (M^+), 464 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2$), 421 (464 – HNCO), 284 (1), 267 (9), 227 (8), 171 (7b), 64 (SO_2).

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (528.6) Ber. C 61.34 H 6.10 N 5.30 O 21.19 S 6.07

Gef. C 61.47 H 6.38 N 5.29 O 21.16 S 6.11

Anm. b. d. Korr.: Inzwischen ist **3** durch Umsetzen von **1** und **2** in THF mit Kalium-*tert*-butylat bei Raumtemperatur dargestellt worden (Privatmitteil. U. Schöllkopf).

[51/74]