

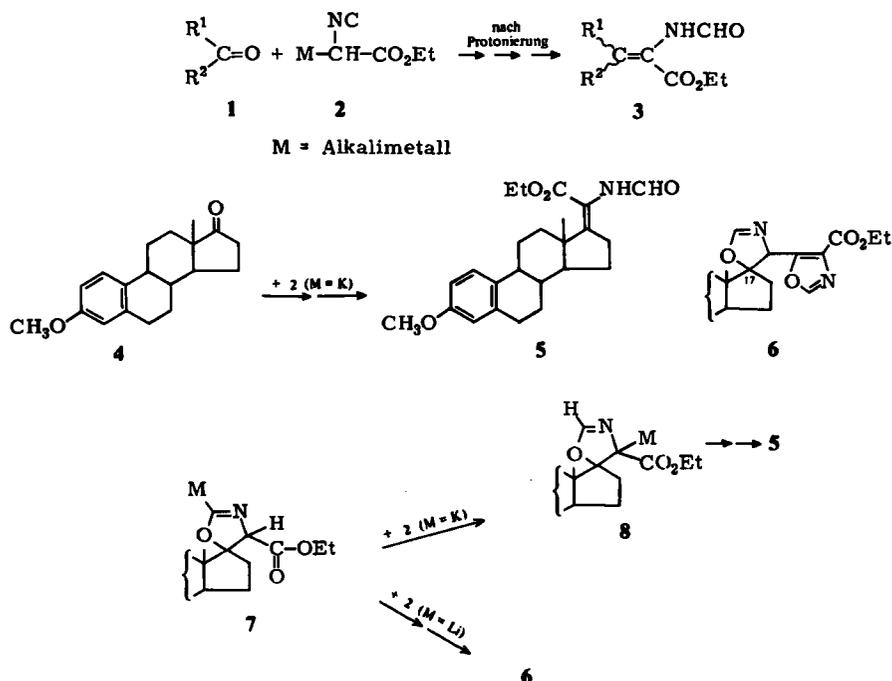
Notiz zur Synthese von 20-Formamido-3-methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20)-pregnatetraen-21-säure-ethylester aus Östron-methylether mit Kaliumisocyanessigsäure-ethylester ¹⁾

Ulrich Schöllkopf * und Kurt Hantke

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,
Tammannstr. 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 1. April 1976

Wie früher berichtet ²⁾, lassen sich Aldehyde und Ketone (1) mit α -metalliertem Isocyanessigsäure-ethylester (2) in einem Reaktionsgang in α -(Formylamino)acrylester (3) überführen (Formylaminomethylenierung von Carbonylverbindungen).



Der Reaktionserfolg hängt – hier wie sonst in der Carbanionchemie – mitunter von der richtigen Wahl der Reaktionsbedingungen ab, wobei insbesondere die Natur des Kations M^\oplus ausschlaggebend sein kann.

¹⁾ 34. Mitteil. über Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden; 33. Mitteil.: U. Schöllkopf, R. Jentsch, K. Madawinata und R. Harms, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder und D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 766, 116 (1972).

Bei der Umsetzung von Lithium-isocyanessigsäure-ethylester (**2**, M = Li) in Tetrahydrofuran bei -70 bis $+25^{\circ}\text{C}$ mit Östron-methylether (**4**) erhielten *Haffer, Wiechert und Hoyer*³⁾ nicht den 20-Formamido-17(20)-pregnensäureester **5**, sondern in leicht durchschaubarer Reaktion die Verbindung **6**.

Der 20-Formamido-17(20)-pregnensäureester **5** entsteht jedoch zu ca. 80%, wenn man statt des Lithiumderivats den Kalium-isocyanessigsäure-ethylester (**2**, M = K) verwendet – dargestellt aus Isocyanessigsäure-ethylester und Kalium-*tert*-butylat²⁾ – und bei Raumtemperatur bis Rückflußtemperatur arbeitet. Dieses Verfahren dürfte sich für die Formylaminomethylenierung jener Ketone empfehlen, die wie die 17-Ketosteroide eine „sterisch gehinderte“ Carbonylgruppe besitzen. Von den beiden möglichen Isomeren entsteht nur *E*-**5**, das allerdings in zwei rotationsisomeren Formen vorliegt⁴⁾.

Bei den zu **6** führenden Versuchen mit **2** (M = Li)³⁾ unterbleibt wahrscheinlich – und hier zeigt sich der Unterschied zwischen M = Li und M = K – die für die Formylaminomethylenierung⁵⁾ essentielle Transmetallierung **7** \rightarrow **8**. **7** reagiert über die Ester-carbonylgruppe mit **2** (M = Li) zum Oxazol **6** weiter⁶⁾.

Experimenteller Teil

(20*E*)-20-Formamido-3-methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20)-pregnatetraen-21-säure-ethylester (**5**): Zur Suspension von 1.12 g (10 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 20 ml Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren die Lösung von 1.13 g (10 mmol) Isocyanessigsäure-ethylester⁷⁾ in 10 ml Tetrahydrofuran, wobei man die Temp. auf ca. 5°C hielt. Zu dieser Lösung von **2**, M = K, fügte man dann bei 0°C die Lösung von 1.40 g (5 mmol) Östron-methylether (**4**) in 25 ml Tetrahydrofuran. Man ließ auf Raumtemp. kommen, erhitzte 60 min unter Rückfluß, zog das Solvens ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und neutralisierte mit Salzsäure. Man filtrierte den unlöslichen Feststoff ab, löste ihn in ca. 500 ml heißem Ether, engte die Lösung weitgehend ein, ließ erkalten und saugte das ausgefallene **5** ab. Ausb. 1.58 g (80%). Schmp. $145-147^{\circ}\text{C}$ (aus Cyclohexan).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 9.02 und 9.03 (je s, CH₃-18 der Rotationsisomeren), 6.22 (s, CH₃O), 8.72 und 8.70 (je t, OCH₂CH₃ der beiden Isomeren), 5.79 und 5.80 (je q, OCH₂CH₃ der beiden Isomeren), 2.02 und 1.77 (je d, J = 12 und 2 Hz, HC=O der beiden Isomeren). Bei ca. 100°C tritt Koaleszenz der Signale der Rotationsisomeren ein⁴⁾. – IR (KBr): 3260 (NH), 1710 (CO₂R), 1680 (C=O, Amid), 1660 cm^{-1} (C=C).

C₂₄H₃₁NO₄ (397.5) Ber. C 72.52 H 7.86 Gef. C 72.66 H 7.97

³⁾ G. Haffer, R. Wiechert und G.-A. Hoyer, Chem. Ber. **107**, 2405 (1974).

⁴⁾ Wir danken den Herren Dr. Haffer und Dr. Hoyer, Schering AG, für diese Information.

⁵⁾ Zum Verlauf der Formylaminomethylenierung vgl. Lit.²⁾.

⁶⁾ Zu dieser Oxazol-Synthese vgl. U. Schöllkopf, R. Schröder, E. Blume und I. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 533.

⁷⁾ Aus *N*-Formylglycinester mit Phosgen: vgl. I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, Angew. Chem. **77**, 492 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 472 (1965); mit POCl₃: vgl. U. Schöllkopf, D. Hoppe und R. Jentsch, Chem. Ber. **108**, 1580 (1975).