

REAKTION α,β -UNGESÄTTIGTER STERIODKETONE MIT ISOCYANIDEN ZU OXETANEN¹

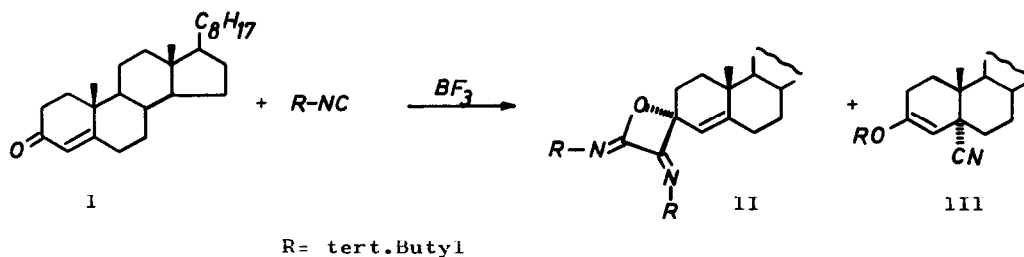
Bernd Zeeh

Chemisches Institut der Universität Tübingen, Germany

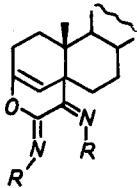
(Received in Germany 26 November 1968; received in UK for publication 5 December 1968)

In früheren Mitteilungen wurde über katalysierte Isocyanid-Reaktionen mit aliphatischen^{2,3} und aromatischen⁴ Ketonen berichtet. Bei Verwendung α,β -ungesättigter 3-Oxosteroide addieren sich zwei Isocyanid-Moleküle an die Carbonylgruppe des Steroids unter Bildung eines Oxetan-Ringes. Als Nebenprodukt wurde ausserdem ein 1:1-Addukt isoliert. Die Bildung des viergliedrigen Oxetan-Ringes ist kürzlich auch bei aliphatischen Ketonen beobachtet worden.⁵

Wenn zu einer ätherischen Lösung von 20 mmol Cholest-4-en-3-on (I) und 40 mmol tert.-Butylisocyanid bei 0° unter Rühren eine annähernd äquimolekulare Menge Bortrifluorid-ätherat in Äther getropft wird, lassen sich anschliessend durch Säulenchromatographie an Kieselgel zwei Reaktionsprodukte isolieren. Zuerst erhält man in etwa 20%iger Ausbeute das Oxetan II; Fp.: 114-115°; IR (KBr): 1705 (C=N), 1650 cm⁻¹ (C=C); NMR: τ = 6.44 (s, olefin. CH), 8.62 und 8.72 (s, 2 tert.-Butyl); $[\alpha_M]_{578nm} = -87^\circ$ (in CHCl₃). Danach werden etwa 5% 3-tert.-Butyloxy-5 α -cyan-cholest-3-en (III) von der Säule eluiert; Fp.: 150-151°; IR (KBr): 1650 (C=C), 2220 cm⁻¹ (C \equiv N); NMR: τ = 5.33 (s, olefin. CH), 8.66 (s, tert.-Butyl); $[\alpha_M]_{578nm} = -22^\circ$ (in CHCl₃). Zuletzt werden ca. 60-70% von I unverändert zurückerhalten.

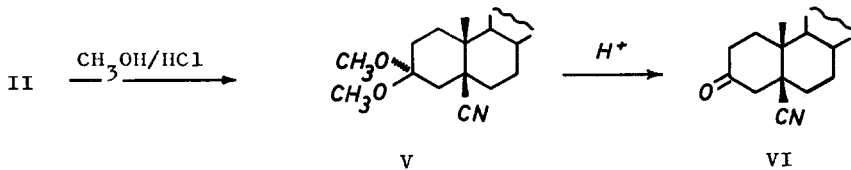


Die Struktur des Oxetans II ist aus seinen spektroskopischen Daten ableitbar. Als Alternativstruktur kommt lediglich das durch 1.4-Addition an das Enon-System entstehende Addukt IV in Betracht, das jedoch wegen zu grosser Ringspannung ausgeschlossen werden kann. Auch nach einer neueren Interpretation⁶⁾ der Bredt'schen Regel dürfte die Verbindung IV wegen der Brückenkopf-Doppelbindung nicht existenzfähig sein.

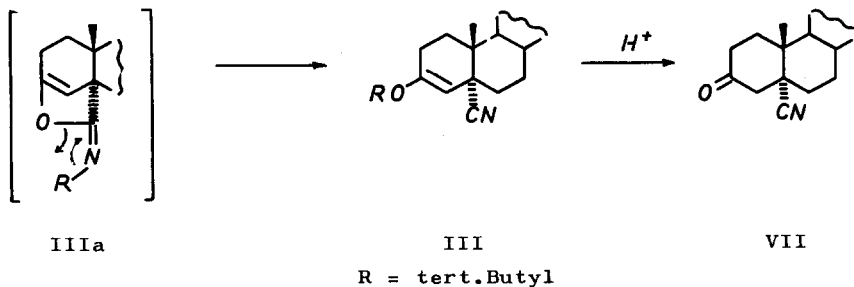


IV (R=tert. Butyl)

Bei der Behandlung von II mit Methanol/HCl entsteht unter Umlagerung ein an C-5 substituiertes Cholestan-Derivat, nämlich 3.3-Dimethoxy-5 α -cyano-cholestan (V). Als Zwischenprodukt könnte dabei IV auftreten. Die Struktur von V wurde durch Hydrolyse zum bekannten 5 β -Cyano-cholestan-3-on (VI)⁷⁾ bewiesen. Aus der Konfiguration an C-5 bei VI kann auf die Konfiguration am Spiro-C-3 bei II rückgeschlossen werden.

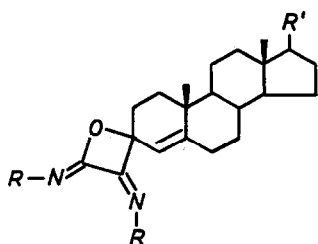
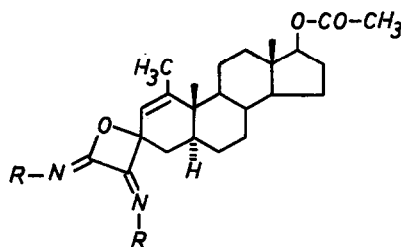


Das Nebenprodukt III entsteht vermutlich durch 1.4-Addition eines Isocyanid-Moleküls an das Enon-System von I (möglicherweise über das hypothetische Zwischenprodukt IIIa). Ein Versuch, das Oxetan II durch Behandlung mit BF_3 -Atherat in III überzuführen, gelang nicht.



Die Struktur des Enoläthers III wurde durch Hydrolyse zum bekannten 5α -Cyanocholestan-3-on (VII)⁷⁾ bewiesen.

Für die Herstellung der Steroid-oxetane eignen sich als Isocyanid-Komponenten besonders 2.6-disubstituierte Arylisocyanide. Aus Cholest-4-en-3-on, Testosteron-acetat und 17β -Acetoxy-1-methyl- 5α -androst-1-en-3-on z.B. erhält man mit 2.6-Dimethyl-phenylisocyanid in Gegenwart von Bortrifluorid-ätherat die gelborange gefärbten Oxetane VIII (Fp.: $151-152^\circ$, Ausbeute: 30%), IX (Fp.: $196-197^\circ$, Ausbeute: 14%) und X (Fp.: $194-195^\circ$, Ausbeute: 17%)⁸⁾. Die Stereochemie dieser Verbindungen am Spiro-C-atom entspricht vermutlich der von II.

VIII ($R' = C_8H_{17}$)IX ($R' = OCOCH_3$)

X

R = 2.6-Dimethyl-phenyl

Die zu III analogen Nebenprodukte wurden mit 2.6-Dimethyl-phenylisocyanid nicht isoliert.

Herrn Professor Eugen Müller gilt mein Dank für grosszügige Förderung, Fräulein Ute Sautter für geschickte Mitarbeit sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

Literatur:

- (1) Teil VIII der Serie: Heterocyclen aus Isocyaniden;
Teil VII: B. Zeeh, Chem.Ber., im Druck.
- (2) E. Müller und B. Zeeh, Tetrahedron Letters 1965, 1951; Liebigs Ann.Chem. 696, 72 (1966).
B. Zeeh und E. Müller, Liebigs Ann.Chem. 715, 47 (1968).
- (3) B. Zeeh, Angew.Chem. 79, 415 (1967); Angew.Chem.intern.edition 6, 453 (1967); Chem.Ber. 101, 1753 (1968).
- (4) B. Zeeh, Tetrahedron Letters 1967, 3881; Chem.Ber., im Druck.
- (5) H.-J. Kabbe, Angew.Chem. 80, 406 (1968); Angew.Chem.intern.edition 7, 389 (1968);
T. Saegusa, N. Taka-ishi und H. Fuji, Tetrahedron 24, 3795 (1968).
- (6) vgl. J.R. Wiseman, J.org.Chem. 89, 5966 (1967).
J.A. Marshall und H. Faubl, J.org.Chem. 89, 5965 (1967).
Wir danken Dr. J.R. Wiseman, University of Michigan, Ann Arbor, für eine hilfreiche Diskussion.
- (7) W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki und K. Takeda, J.org.Chem. 26, 2413 (1961).
Herrn Dr. W. Nagata, Osaka, sei an dieser Stelle herzlich für die Überlassung einer Probe 5 β -Cyano-cholestan-3-on gedankt.
- (8) Von allen neuen Verbindungen wurden korrekte Analysen erhalten. IR-, NMR- und Massenspektren stimmen mit den angegebenen Strukturen überein.