

163. Hybridnaturstoffe: Synthese cyclischer Hydroxamsäuren der Estra-1,3,5(10)-trien-Reihe

von Ina Scherlitz-Hofmann, Manuela Dubs, Reimar Krieg und Bruno Schönecker*

Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena,
Humboldtstr. 10, D-07743 Jena

und Michael Kluge und Dieter Sicker*

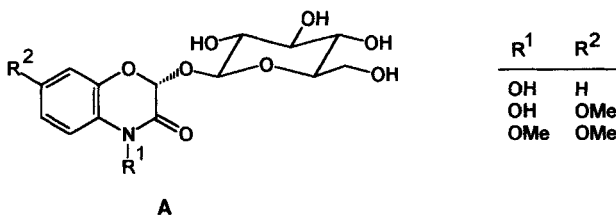
Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig, Talstr. 35, D-04103 Leipzig

(25.VII.97)

Hybrids of Natural Products: Synthesis of Cyclic Hydroxamic Acids of the Estra-1,3,5(10)-triene Series

An approach to a new class of cyclic hydroxamic acids is described leading to a formal combination of a benzoxazine subunit related to some natural aglucones occurring in plants with the steroidal skeleton from two members of the estrane-1,3,5(10)-triene series. The annelation procedure for a 4-hydroxy-1,4-oxazine moiety to the aromatic A-ring in estrone (**1**) and 1-hydroxy-4-methylestrane-1,3,5(10)-triene-17-one (**7**), used as steroidal precursors, proceeds in four or three steps, respectively (*Schemes 1* and *2*, resp.). First, a 2-nitro group is introduced regioselectively by a novel nitrosation-oxidation procedure or by conventional nitration ($\rightarrow$ nitrophenols **2** and **8**). Reaction of the phenolic unit of **2** and **8** with methyl bromoacetate or ethyl chlorooxoacetate gives rise to the nitro esters **3**, **4**, **9**, and **10**, which are subjected to reductive cyclization either by means of Zn dust in ammonium chloride solution (for the acetates) or of H_2 /Pt(S)/C (for the sensitive oxalates). Hence, the novel cyclic hydroxamic acids **5**, **6**, **11**, and **12** of the estrane-1,3,5(10)-triene series are obtained.

1. Einleitung. – Benzoxazinoide Acetal-glucoside sind die einzige Klasse natürlich vorkommender Halbacetal-glycoside, in der ein N-Atom Bestandteil des Aglucon-Hemiacetalrings ist (s. **A**). Sie wurden in Arten von *Gramineae* [1], *Acanthaceae* [2], *Ranunculaceae* [3] und *Scrophulariaceae* [4] nachgewiesen.



Die biologische Funktion dieser (2*R*)-2- β -D-Glucoside als mögliche endogene Liganden in Maiszellen wird untersucht [5]. Bekannt ist, dass die halbacetalischen Aglucone, die sofort nach einem Schädangriff auf die Pflanze enzymatisch freigesetzt werden, eine hohe Bioaktivität als pflanzeigene Resistenzfaktoren von Mais, Roggen und Weizen gegenüber mikrobiellen Schaderregern und Insekten aufweisen [6]. Sie verschaffen ausserdem als phytotoxische Wurzelexsudate der Quecke Existenzvorteile im Konkurrenzkampf mit anderen Pflanzenarten [7]. Zu den interessantesten Agluconen zählen 2,4-Di-

hydroxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (DIBOA) [8], sein 7-Methoxy-Derivat (DIMBOA) [9] und sein 4,7-Dimethoxy-Derivat (HDIBOA) [10]. In ihnen ist eine Kombination von Cyclohemiacetal- und Cyclohydroxamsäure- bzw. Cyclohydroxamsäureester-Einheiten vorhanden, die beide wesentliche Quellen der biochemischen Wirkung in der Zelle sind [11]. DIBOA wurde ebenfalls in Tests an Prostatakrebs-Zellen als bioaktiv erkannt [12]. Schon das Strukturelement Hydroxamsäure (RC(O)NHOH) allein vermittelt aber Siderophoren die biologisch wichtige Fähigkeit zur Mobilisierung von Eisenionen aus dem Boden [13]. Kürzlich untersuchten nun *Hesse* und Mitarbeiter die Eisenkomplexbildung der diskutierten benzoxazinoiden cyclischen Hydroxamsäuren mit ESI-MS [14].

Für das Ziel, Hybridnaturstoffe aus Steroiden und Benzoxazinen herzustellen, sind Estratriene mit aromatischem A-Ring geeignete Edukte, da sie die Chance bieten, eine unserer Methoden zum Aufbau einer Benzoxazinstruktur [15] auf sie zu übertragen. Von solchen Hybriden ist wegen des hydrophoben Steroidteils eine, verglichen mit einem Hydroxybenzoxazinon, viel grössere Lipophilie zu erwarten. Gleichzeitig bewirkt die Anwesenheit der Steroidkomponente, dass für Metallionen nun chirale Hydroxamat-Liganden vorliegen, deren Eigenschaften für uns von Interesse sind [16].

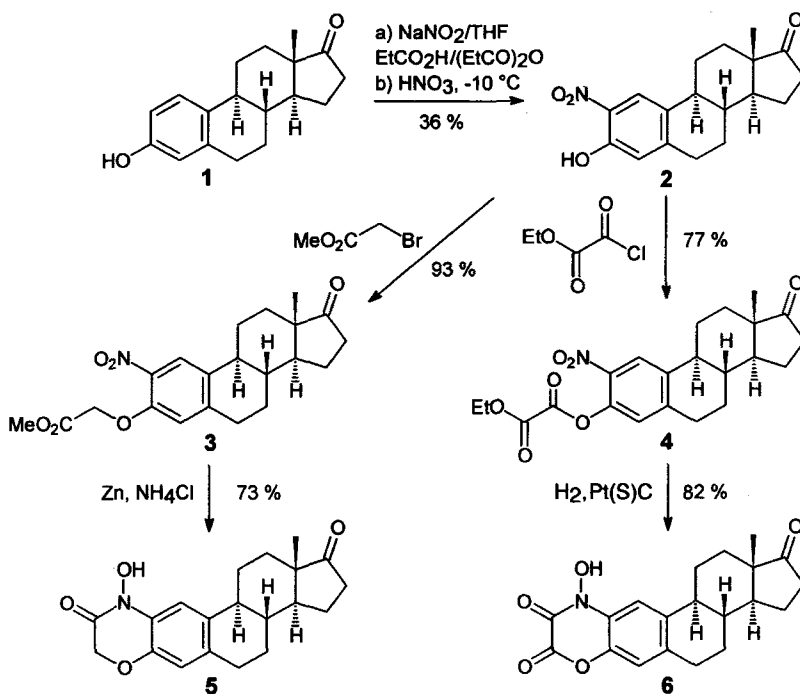
In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass neue cyclische Hydroxamsäuren durch Annelierung eines 4-Hydroxy-1,4-oxazin-Teils an den A-Ring von Estra-1,3,5(10)-trienen zugänglich sind.

2. Resultate. – Als Ausgangsstoffe zur Synthese des 1,4-Benzoxazin-Ringsystems wurden Estron (**1**) und 1-Hydroxy-4-methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (**7**) [17] ausgewählt. Zunächst sollte in beiden Edukten das Strukturelement eines *ortho*-Nitrophenols angelegt werden (*Schemata 1* und *2*), wobei die N-Funktion die 2-Stellung des Steroidteils einnehmen soll.

Die Herstellung von 2-Nitroestron (**2**) durch nitrierende Agentien ist mehrfach beschrieben worden [18], wobei 4-Nitroestron und 2,4-Dinitroestron als Nebenprodukte erwähnt wurden. Strukturelle Ursache dieses Regioselektivitätsproblems ist die Cycloalkandiylosubstitution des Steroid-A-Rings, die durch ihren positiven induktiven Effekt die Reaktivität des A-Rings gegenüber Elektrophilen steigert. In verwandter Form ist auch vom ähnlich aktivierten Resorcin und seinen Monoethern her bekannt, dass deren direkte Nitrierung problematisch ist und nur in mässigen Ausbeuten Zugang zu Nitroderivaten bietet. Um dem abzuhelpen, haben wir kürzlich über eine Zweistufen-Methode zur völlig regioselektiven Einführung einer Nitrogruppe in die 2-Position von Resorcinmonoethern berichtet [19]. Dazu wurde zunächst durch Nitrosierung mit Natriumnitrit in wasserfreier Propansäure in Gegenwart von Propansäureanhydrid regioselektiv das 2-Nitroso-Derivat erzeugt, das mit Salpetersäure zum 5-(Alkyloxy)-2-nitrophenol oxidierbar ist. Wir versuchten nun, diese Methode auf Estron (**1**) zu übertragen. Um dessen Löslichkeit zu gewährleisten, war es nötig, unter Zusatz von THF als Cosolvens zu arbeiten. Es zeigte sich jedoch, dass die Bildung von 2,4-Dinitroestron [18a] nicht vollständig unterdrückt werden konnte.

Um eine funktionalisierte Vorstufe zu erhalten, die sich für die reduktive Cyclisierung zu 1,4-Benzoxazin eignet, wurde das *ortho*-Nitrophenol-Derivat **2** zum einen in Aceton mit Bromoessigsäure-methylester in Gegenwart von K₂CO₃ zum substituierten Essigsäure-methylester **3** umgesetzt. Andererseits lieferte die Acylierung von **2** mit Oxalsäure-ethylesterchlorid (= Chlorooxoessigsäure-ethylester) das Steroid-oxalat **4**.

Schema 1

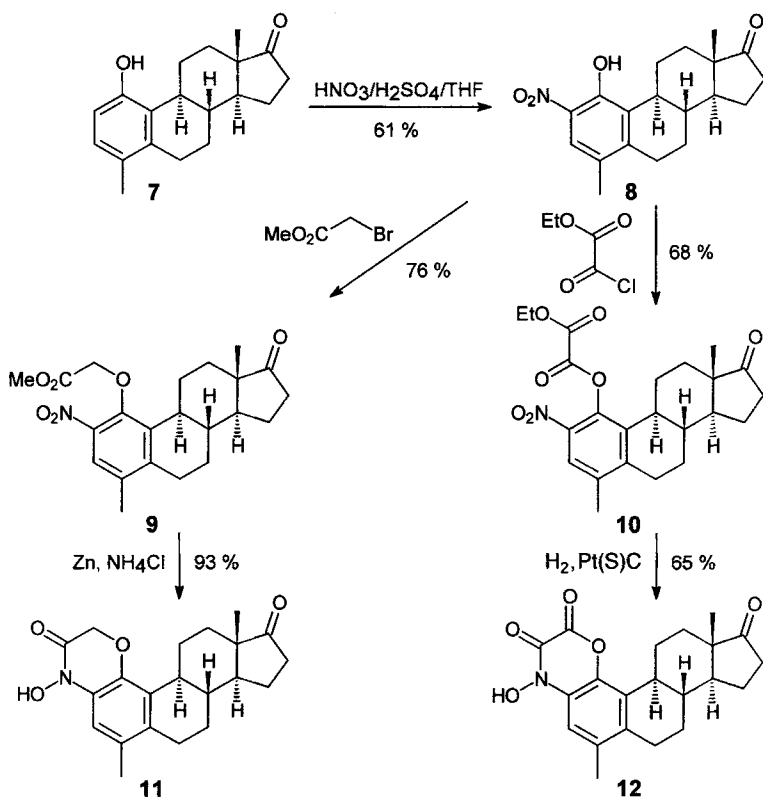


Von früheren Arbeiten [8b] war bekannt, dass die klassische Zinkstaubreduktion in wässrigem EtOH mit *in-situ*-Cyclisierung des intermediär gebildeten Arylhydroxylamins eine gut geeignete Methode zur reduktiven Cyclisierung von [(2-Nitroaryl)oxy]essigsäureestern zu cyclischen Hydroxamsäuren ist. Diese Methode erwies sich auch für die Cyclisierung von **3** (und **9**, s. unten) als geeignet. So wurde 4'-Hydroxy-4'-H-[1,4]oxazino-[3',2':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-5'(6'H),17-dion (**5**) als erstes Hybrid aus Steroid- und Cyclohydroxamsäurestruktur erhalten.

Bei Aryl-ethyl-oxalaten wie **4** (und **10**, s. unten) ist eine Cyclisierung in wässrigem Milieu unmöglich, da die Carbonsäure-arylester-Einheit Hydrolyse-empfindlich reagiert, wie aus Arbeiten zur Cyclisierung von Ethyl-(2-nitrophenyl)-oxalaten bekannt war [15]. Als Zugang zu cyclischen Hydroxamsäuren eignet sich dagegen die katalytische Hydrierung über einem desaktivierten 3% Pt(S)/C-Katalysator in absolutem Eisessig als Lösungsmittel. Wegen der Hydrolyseempfindlichkeit des Edukts **4** wurde 2,2-Dimethoxypropan zum Hydrieransatz zugesetzt, um das durch die partielle Hydrierung der jeweiligen Nitro- zur Hydroxylamino-Verbindung gebildete Wasser chemisch zu binden. Das 4'-H-[1,4]Oxazino[3',2':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-5',6',17-trien **6** wurde in nahezu reiner Form direkt durch Aufarbeiten der Hydrierlösung gewonnen. Es ist beim Umgang mit Lactonen wie **6** (und **12**, s. unten) zu berücksichtigen, dass Nucleophile, wie H₂O und MeOH, leicht in der Lage sind, den Lactonring zu öffnen.

Ganz analog wurden die Steroidhydroxamsäuren **11** und **12** aus 1-Hydroxy-4-methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (**7**) hergestellt (Schema 2). Durch Zugabe von Nitrier-säure zu einer Lösung von **7** in THF wurde vorerst die bisher unbekannte Nitroverbin-

Schema 2



dung 8 erhalten, welche dann *via* die Cyclisierungsvorstufen 9 und 10 zu 4'-Hydroxy-4-methyl-4'-H-[1,4]oxazino[2',3':1,2] estra-1,3,5(10)-trien-5'-(6'H),17-dion (11) bzw. -5',6',17-trien (12) umgesetzt wurden.

Die erhaltenen cyclischen Steroidhydroxamsäuren 5, 6, 11 und 12 sind mögliche chirale Liganden für Metallkomplexe und Objekte für Studien zur Bioaktivität.

3. Schlussfolgerung. – Die Synthese der Hybridnaturstoffe 5, 6, 11 und 12 aus benzoxazinoiden cyclischen Hydroxamsäuren und zwei Derivaten des Estra-1,3,5(10)-trien-Gerüsts wurde beschrieben. Bei der Annelierung eines 4-Hydroxy-1,4-oxazin-Teils an den aromatischen A-Ring der beiden Steroid-Edukte 1 und 7 wird ausgenutzt, dass sich in ihren elektronisch aktivierten aromatischen A-Ring regioselektiv eine Nitrogruppe so einführen lässt, dass in 2 bzw. 8 eine *ortho*-Nitrophenol-Substruktur gewonnen werden kann. Durch geeignete Variation der zur Nitrogruppe *ortho*-ständigen OH-Gruppe werden die Ester 3 und 4 bzw. 9 und 10 als Vorstufen erhalten, aus denen nach zwei Varianten der reduktiven Cyclisierung zu Cyclohydroxamsäuren direkt die Hybridnaturstoffstruktur erhältlich ist.

Wir danken der Schering AG für die Überlassung von Estron und der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ReFIT e. V. für die materielle Förderung der Arbeiten. Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die finanzielle Förderung der Arbeiten gedankt. Wir danken Engelhard Roma S.R.I. für die Spende des Pt(S)/C-Hydrierkatalysators.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Nach der Literatur wurde 1-Hydroxy-4-methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (**7**) [17] ausgehend von Androsta-1,4-dien-3,17-dion hergestellt. Schmp.: *Boetius*-Mikroheiztisch; korrigiert. Spezifische Drehwerte: *Polamat A* (Carl Zeiss, Jena). IR-Spektren: Spektrometer *Nicolet Impact 400*, *M-80 Carl Zeiss*, Jena. NMR-Spektren: *Bruker AC 200F* (200 MHz), *AC 250* (250 MHz) und *DRX 400* (400 MHz); Zuordnungshilfe DEPT, CH-COSY, HMQC und NOESY. Elementanalysen: *Heraeus-CHN-O-Rapid*- oder *Leco-CHNS-932*-Analysator. HR-MS: *AMD 402 Intektra* mit EI bei 70 eV.

2-Nitroestron (2). Eine bei 60° bereitete Lsg. von 5,4 g (20 mmol) Estron (**1**) in 130 ml THF (Ketyl-trocken) wird zu einer Mischung aus 150 ml Propansäure und 3 ml Propansäureanhydrid gegeben. Nach Abkühlen auf –15° werden unter Rühren in 30 min 1,4 g (20 mmol) NaNO_2 in Portionen zugegeben. Man rührt 2 h bei –6 bis –10°, tropft danach bei –10° 1,69 ml (40 mmol) rauchende HNO_3 zu und rührt weitere 20 min bei –5°, bevor man auf RT. erwärmen lässt. Man giesst auf 300 g Eis und filtriert das ausgefallene Rohprodukt ab, das mit H_2O gewaschen, getrocknet und durch Säulenchromatographie (*Merck* Kieselgel 60 (0,063–0,2 mm), Toluol/Aceton 20:1) und Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Heptan gereinigt wird; 2,3 g (36%). Gelbe Kristalle. Schmp. 184–187° ([18b]; Schmp. 178–180°).

1-Hydroxy-4-methyl-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-on (8). Zu einer Lsg. von 395 mg (1,4 mmol) **7** in 20 ml THF (Ketyl-trocken) wird bei 0° unter Rühren ein Gemisch aus 0,2 ml rauchender HNO_3 und 0,24 ml konz. H_2SO_4 -Lsg. getropft. Man rührt 2 h bei 0–6° und lässt innerhalb 2 h auf RT. erwärmen. Man giesst in 100 ml Eiswasser, filtriert das gelbe Rohprodukt ab, das mit H_2O gewaschen, getrocknet (316 mg) und durch Säulenchromatographie gereinigt wird (*Merck* Kieselgel 60 (0,063–0,2 mm), Toluol/Aceton 20:1): 183 mg (61%) reines **8**. Feine, gelbe Nadeln. Schmp. 178–184°. $[\alpha]_D^{25} = +428$ (CHCl_3 , $c = 0,5$). IR (KBr): 3189, 1742, 1611, 1577, 1521. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,93 (s, Me(18)); 1,22 (m, $\text{H}_\alpha\text{—C(7)}$); 2,19 (s, Me—C(4)); 3,18 (m, $\text{H}_\beta\text{—C(7)}$); 7,72 (s, H—C(3)); 11,37 (s, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 220,3 (C(17)); 153,6 (C(5)); 149,0 (C(1)); 131,1 (C(10)); 130,2 (C(2)); 128,4 (C(4)); 122,1 (C(3)); 50,1 (C(14)); 48,5 (C(13)); 45,0 (C(9)); 39,5 (C(8)); 35,7 (C(16)); 32,0 (C(12)); 29,8 (C(6)); 25,2 (C(7)); 24,2 (C(11)); 21,5 (C(15)); 19,1 (Me); 14,4 (C(18)). HR-MS: 329,1615 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4^+$; ber. 329,1627). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (329,39): C 69,27, H 7,04, N 4,25; gef.: C 69,21, H 7,22, N 4,31.

Synthese von 3 und 9: Allgemeine Vorschrift. Eine Lsg. des *ortho*-Nitrophenolderivats **2** (500 mg, 1,6 mmol) bzw. **8** (200 mg, 0,61 mmol) in trockenem Aceton (35 bzw. 15 ml) wird mit Bromoessigsäure-methylester (336 mg (2,2 mmol) bzw. 115 mg (0,75 mmol)) und trockenem K_2CO_3 (300 mg (2,2 mmol) bzw. 104 mg (0,75 mmol)) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Die erhaltenen Rohprodukte von **3** bzw. **9** werden mit Aceton/ Et_2O zur Kristallisation gebracht.

3-(2-Methoxy-2-oxoethoxy)-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-on (= Methyl [(2-Nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl)oxy]acetat; 3): 571 mg (93%). Blassgelbe Nadeln. Schmp. 152–156° (MeOH). $[\alpha]_D^{25} = 127$ (CHCl_3 , $c = 0,984$). IR (KBr): 1761, 1734, 1515, 1299, 1280, 1088. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,90 (s, Me(18)); 3,79 (s, MeO); 4,74 (s, CH_2O); 6,68 (s, H—C(4)); 7,83 (s, H—C(1)). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 219,9 (C(17)); 168,5 (COO); 149,3 (C(3)); 144,2 (C(5)); 138,5 (C(10)); 134,2 (C(2)); 123,2 (C(1)); 115,7 (C(4)); 66,8 (CH_2O); 52,4 (MeO); 50,3 (C(14)); 47,8 (C(13)); 43,5 (C(9)); 37,7 (C(8)); 35,7 (C(16)); 31,3 (C(12)); 29,7 (C(6)); 25,9 (C(7)); 25,6 (C(11)); 21,5 (C(15)); 13,7 (C(18)). HR-MS: 387,1672 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6^+$; ber. 387,1681). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ (387,43): C 65,10, H 6,50, N 3,62; gef.: C 64,86, H 6,61, N 3,76.

1-(2-Methoxy-2-oxoethoxy)-4-methyl-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-on (= Methyl [(2-Nitro-4-methyl-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-1-yl)oxy]acetat; 9): 185 mg (76%) **9**. Blassgelbe Plättchen. Schmp. 210–214° (Subl. bei 205°). $[\alpha]_D^{25} = +207$ (CHCl_3 , $c = 0,5$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,91 (s, Me(18)); 2,22 (s, Me—C(4)); 3,76 (s, MeO); 4,48 (dd, $J_{AB} = 15,6$, CH_2O); 7,48 (s, H—C(3)). $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 219,2 (C(17)); 168,3 (COO); 148,0 (C(5)); 144,7 (C(1)); 141,8 (C(10)); 135,1 (C(4)); 133,4 (C(2)); 122,5 (C(3)); 69,7 (CH_2O); 51,8 (MeO); 49,3 (C(14)); 55,0 (C(13)); 44,3 (C(9)); 38,5 (C(8)); 35,2 (C(16)); 31,9 (C(12)); 28,7 (C(6)); 25,0 (C(7)); 23,7 (C(11)); 21,0 (C(15)); 18,7 (Me); 13,9 (C(18)). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (401,46): C 65,82, H 6,78, N 3,49; gef.: C 65,81, H 7,07, N 3,53.

Synthese von 4 und 10: Allgemeine Vorschrift. Zu einer auf 0° abgekühlten Lsg. des *ortho*-Nitrophenolderivats **2** (946 mg, 3 mmol) bzw. **8** (450 mg, 1,4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 bzw. 15 ml) werden unter Rühren Et_3N (556 mg (5,5 mmol) bzw. 263 mg (2,6 mmol)) und Ethyl-oxalylchlorid (= Chlorooxessigsäure-ethylester; 683 mg (5,0 mmol) bzw. 314 mg (2,3 mmol)) getropft. Man erwärmt nach 45 min auf RT., setzt weitere 30 bzw. 15 ml CH_2Cl_2 zu und wäscht nacheinander mit jeweils 50 ml 2N HCl, H_2O , verd. Na_2CO_3 -Lsg. und H_2O , trocknet die org. Phase (Na_2SO_4) und dampft ein. Die erhaltenen Rohprodukte von **4** bzw. **10** werden mit CH_2Cl_2 /Heptan zur Kristallisation gebracht.

3-[(Ethoxyoxoacetyl)oxy]-2-nitroestra-1,3,5(10)-trien-17-on (= Ethyl 2-Nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl Ethandioat; 4): 956 mg (77%). Blassgelbe Nadeln. Schmp. 146–148°. $[\alpha]_D^{25} = +127$ (CHCl_3 , $c = 0,911$).

IR (KBr): 1795, 1756, 1735, 1520. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,92 (s, Me(18)); 1,44 (t, MeCH_2); 4,46 (q, MeCH_2); 7,02 (s, H–C(4)); 8,10 (s, H–C(1)). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 219,7 (C(17)); 156,3 (COO); 155,5 (COO); 145,8 (C(5)); 140,7 (C(10)); 140,2 (C(3)); 138,5 (C(2)); 124,4 (C(4)); 123,4 (C(1)); 63,9 (MeCH_2); 50,3 (C(14)); 47,7 (C(13)); 43,8 (C(9)); 37,4 (C(8)); 35,7 (C(16)); 31,3 (C(12)); 29,3 (C(6)); 25,7 (C(7)); 25,6 (C(11)); 21,5 (C(15)); 13,9 (MeCH_2); 13,7 (C(18)). HR-MS: 415,1666 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7^+$; ber. 415,1631). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ (415,42): C 63,60, H 6,07, N 3,37; gef.: C 63,54, H 6,12, N 3,54.

1-[Ethoxyoxoacetyl]oxy]-2-nitro-4-methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (= Ethyl 2-Nitro-4-methyl-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-1-yl Ethandioat; 10): 400 mg (68%). Blassgelbe, derbe Nadeln. Schmp. 176–179°. $[\alpha]_D^{25} = +304$ (CHCl_3 , $c = 1$). IR (KBr): 1796, 1755, 1739, 1517. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,92 (s, Me(18)); 1,41 (t, MeCH_2); 2,30 (s, Me–C(4)); 4,44 (q, MeCH_2); 7,76 (s, H–C(3)). $^{13}\text{C-NMR}$: 219,7 (C(17)); 156,3 (COO); 155,1 (COO); 146,0 (C(5)); 140,2 (C(10)); 139,0 (C(1)); 136,2 (C(2)); 134,6 (C(4)); 124,1 (C(3)); 63,9 (MeCH_2); 50,0 (C(14)); 48,2 (C(13)); 45,1 (C(9)); 39,4 (C(8)); 35,6 (C(16)); 32,1 (C(12)); 29,5 (C(6)); 26,2 (C(7)); 24,0 (C(11)); 21,4 (C(15)); 19,6 (Me); 14,3 (C(18)); 13,9 (MeCH_2). HR-MS: 429,1798 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7^+$; ber. 429,1787). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7$ (429,46): C 64,32, H 6,34, N 3,26; gef.: C 64,11, H 6,54, N 3,37.

4'-Hydroxy-4'-H-[1,4]oxazino[3',2':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-5' (6'H), 17-dion (= 4'-Hydroxy-4'-H-estra-1,3,5(10)-trien-5',6',17-trien-3,2-b][1,4]oxazin-5' (6'H), 17-dion; 5). Eine Lsg. von 195 mg (0,5 mmol) 3 in 50 ml EtOH wird mit einer Lsg. von 214 mg (4,0 mmol) NH_4Cl in 2 ml H_2O versetzt. Unter Rühren werden bei RT. 230 mg (3,5 mmol) Zn-Staub in mehreren Portionen so zugegeben, dass die Temp. 30° nicht übersteigt. Nach 1 h wird filtriert, der Niederschlag mit EtOH gewaschen und das Filtrat eingedampft. Unter Zugabe von 20 ml 1N NaOH entsteht zunächst eine blassgelbe Lsg., aus der anschliessend das Natriumsalz der Hydroxamsäure nadelförmig ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in H_2O gelöst und erneut durch Ansäuern mit konz. HCl-Lsg. (p. a.) die freie Hydroxamsäure gefällt und abgesaugt. Der Feststoff wird mit H_2O gewaschen, über P_2O_5 getrocknet und aus EtOH umkristallisiert. 126 mg (73%) 5. Farblose Plättchen. Schmp. 221–225° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +153$ (CHCl_3 , $c = 0,884$). IR (KBr): 3114, 1725, 1666, 1615, 1502. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,89 (s, Me(18)); 4,67 (s, H–C(6')); 6,66 (s, H–C(4)); 7,27 (s, H–C(1)); 9,72 (s, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 220,8 (C(17)); 159,9 (C(5')); 141,8 (C(3)); 134,5 (C(10)); 133,5 (C(5)); 125,1 (C(2)); 116,2 (C(4)); 111,2 (C(1)); 67,6 (C(6')); 50,3 (C(14)); 47,9 (C(13)); 44,1 (C(9)); 38,1 (C(8)); 35,8 (C(16)); 31,5 (C(12)); 29,0 (C(6)); 26,3 (C(7)); 25,9 (C(11)); 21,5 (C(15)); 13,8 (C(18)). HR-MS: 341,1589 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4^+$; ber. 341,1627). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (341,40): C 70,36, H 6,79, N 4,10; gef.: C 70,27, H 7,05, N 4,14.

4'-Hydroxy-4-methyl-4'-H-[1,4]oxazino[2',3':1,2]estra-1,3,5(10)-trien-5' (6'H), 17-dion (= 4'-Hydroxy-4-methyl-4'-H-estra-1,3,5(10)-trien-5',6',17-trien-1,2-b][1,4]oxazin-5' (6'H), 17-dion; 11). Eine Lsg. von 9 (300 mg, 0,75 mmol) in 100 ml MeOH wird mit einer Lsg. von 200 mg (3,7 mmol) NH_4Cl in 2 ml H_2O versetzt. Unter Rühren werden bei RT. 230 mg (3,5 mmol) Zn-Staub in mehreren Portionen so zugegeben, dass die Temp. 30° nicht übersteigt. Anschliessend werden 50 ml EtOH zugegeben. Nach 1 h wird filtriert, der Filterrückstand mit 10% HCl-Lsg. behandelt und mehrfach mit warmen MeOH gewaschen. Nach Eindampfen erhält man einen farblosen Feststoff, der nach Umkristallisieren aus MeOH 237 mg (93%) 11 ergibt. Farblose Nadeln. Schmp. 125–129° (Abgabe von im Kristall gebundenem MeOH), 174–184°. $[\alpha]_D^{25} = +244$ (CHCl_3 , $c = 0,9$). IR (KBr): 3287, 1737, 1678, 1602, 1469. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,91 (s, Me(18)); 2,19 (s, Me–C(4)); 3,46 (s, MeOH); 4,66 (s, H–C(6')); 7,10 (s, H–C(3)); 9,85 (s, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 220,7 (C(17)); 160,4 (C(5')); 141,1 (C(1)); 133,7 (C(5)); 130,9 (C(10)); 128,3 (C(4)); 125,6 (C(2)); 113,0 (C(3)); 67,2 (C(6')); 50,8 (MeOH); 50,2 (C(14)); 48,4 (C(13)); 44,8 (C(9)); 39,4 (C(8)); 35,7 (C(16)); 32,1 (C(12)); 28,4 (C(6)); 25,7 (C(7)); 25,0 (C(11)); 21,6 (C(15)); 19,6 (Me); 14,3 (C(18)). HR-MS: 355,1771 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4^+$; ber. 355,1783). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (387,47): C 68,19, H 7,54, N 3,61; gef.: C 68,42, H 7,89, N 3,76.

Synthese von 6 und 12: Allgemeine Vorschrift. Eine Lsg. von Nitro-ester 4 (168 mg, 0,4 mmol) bzw. 10 (215 mg, 0,5 mmol) in 20 ml abs. AcOH wird mit 20 mg Pt(S)/C-Hydrierkatalysator und mit 2,2-Dimethoxypropan (0,4 bzw. 0,5 ml) versetzt und bei RT. unter Normaldruck hydriert. Die Aufnahme von H_2 (2 Equiv.) erfolgt sehr langsam und ist erst nach 1–2 d beendet. Man filtriert und dampft ein.

4'-Hydroxy-4'-H-[1,4]oxazino[3',2':2,3]estra-1,3,5(10)-trien-5',6',17-trien (= 4'-Hydroxy-4'-H-estra-1,3,5(10)-trien-5',6',17-trien-3,2-b][1,4]oxazin-5',6',17-trien; 6). Die aus AcOH ausgefallenen Kristalle werden mit Et_2O gewaschen: 117 mg (82%). Feine, hellgelbe Nadeln. Schmp. 225–229° (Zers.). IR (KBr): 1738, 1647, 1498, 1187. $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 0,85 (s, Me(18)); 7,06, 7,29 (2s, H–C(1), H–C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 219,5 (C(17)); 154,2 (C(5')); 147,7 (C(6')); 136,9 (C(10)); 136,3 (C(3)); 133,1 (C(5)); 125,3 (C(2)); 115,8 (C(4)); 109,9 (C(1)); 49,8 (C(14)); 47,5 (C(13)); 43,7 (C(9)); 37,6 (C(8)); 35,6 (C(16)); 31,5 (C(12)); 28,5 (C(6)); 26,0 (C(7)); 25,9 (C(11)); 21,4 (C(15)); 13,7 (C(18)). $[\alpha]_D^{28} = +148$ (Aceton, $c = 1,0$). HR-MS: 355,1461 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4^+$; ber. 355,1420). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (355,39): C 67,58, H 5,96, N 3,94; gef.: C 67,88, H 5,92, N 3,84.

4'-Hydroxy-4-methyl-4'-H-[1,4]oxazino[2',3':1,2]estra-1,3,5(10)-trien-5',6',17-trien (= 4'-Hydroxy-4-methyl-4'-H-estra-1,3,5(10)-trien-5',6',17-trien-1,2-b][1,4]oxazin-5',6',17-trien; 12): Das hellgelbe Öl wird mit Et_2O zur Kristallisa-

tion gebracht: 120 mg (65%). Hellgelbe Kristalle. Schmp. 160–164° (Zers.). $[\alpha]_D^{28} = +245$ (Aceton, $c = 1,0$). IR (KBr): 1738, 1696, 1647, 1597, 1363, 1185. $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 0,89 (s, Me(18)); 2,25 (s, Me–C(4)); 7,18 (s, H–C(3)). $^{13}\text{C-NMR}$ ((D_6) DMSO): 219,5 (C(17)); 153,7 (C(5')); 147,2 (C(6')); 135,5 (C(10)); 133,8 (C(5)); 133,1 (C(1)); 127,2 (C(4)); 125,1 (C(2)); 112,1 (C(3)); 49,5 (C(14)); 47,9 (C(13)); 44,3 (C(9)); 35,5 (C(8)); 32,1 (C(16)); 28,0 (C(12)); 26,1 (C(6)); 25,6 (C(7)); 24,7 (C(11)); 21,4 (C(15)); 19,6 (Me); 14,2 (C(18)). HR-MS: 369,1538 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5^+$; ber. 369,1576). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (369,41): C 68,26, H 6,28, N 3,79; gef.: C 68,61, H 6,07, N 4,11.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Nagao, H. Otsuka, H. Kohda, T. Sato, K. Yamasaki, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2959; H. Hartenstein, J. Klein, D. Sicker, *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *2*, 151; H. Hartenstein, D. Sicker, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 827; M. Kluge, H. J. Grambow, D. Sicker, *ibid.* **1997**, *44*, 639.
- [2] R. B. Wolf, G. F. Spencer, R. D. Plattner, *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 59.
- [3] S. Özden, T. Özden, J. Attila, M. Küçükislamoglu, A. Okatan, *J. Chromatogr.* **1992**, *609*, 402.
- [4] K. Pratt, P. Kumar, W. S. Chilton, *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, *23*, 781.
- [5] P. Aducci, G. Grosetti, R. Federico, A. Ballio, *Planta* **1980**, *148*, 208; A. Graniti, A. Ballio, E. Marrè, 'Fusicoccum (Phomopsis) amygdali', in 'Pathogenesis and Host Specificity in Plant Diseases', Eds. U. S. Singh, K. Kohmoto und R. P. Singh, Pergamon Press, Oxford, 1995, S. 103.
- [6] H. M. Niemeyer, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3349; C. Bucker, H. J. Grambow, *Z. Naturforsch., C* **1990**, *45*, 1151; C. A. Escobar, H. M. Niemeyer, *Acta Agric. Scand., Sect. B, Soil Plant Sci.* **1993**, *43*, 163.
- [7] M. Schulz, A. Friebe, P. Kück, M. Seipel, H. Schnabl, *Angew. Bot.* **1994**, *68*, 195; A. Friebe, M. Schulz, P. Kück, H. Schnabl, *Phytochemistry* **1995**, *38*, 1157; A. Friebe, U. Roth, P. Kück, H. Schnabl, M. Schulz, *ibid.* **1997**, *44*, 979.
- [8] a) Isolierung aus Roggen (*Secale cereale* L.): A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 499; b) Synthese: D. Sicker, B. Prätorius, G. Mann, L. Meyer, *Synthesis* **1989**, 211.
- [9] Isolierung aus Mais (*Zea mays* L.): H. Hartenstein, T. Lippmann, D. Sicker, *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *2*, 75; Synthese: D. Sicker, H. Hartenstein, *Synthesis* **1993**, 771.
- [10] Isolierung aus Mais (*Zea mays* L.): P. A. Hedin, F. M. Davis, W. P. Williams, *J. Chem. Ecol.* **1993**, *19*, 531; Synthese: C. A. Escobar, M. Kluge, D. Sicker, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1017.
- [11] Y. Hashimoto, K. Shudo, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 551.
- [12] X. Zhang, F. K. Habib, M. Ross, U. Burger, A. Lewenstein, K. Rose, J.-C. Jaton, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 735.
- [13] M. J. Miller, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1563.
- [14] L. Bigler, A. Baumeler, C. Werner, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1701.
- [15] H. Hartenstein, D. Sicker, *J. Prakt. Chem.* **1993**, *335*, 359.
- [16] R. Krieg, M. Dubs, H. Görls, B. Schönecker, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1497.
- [17] T. Wolff, A. Dannenberg, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 917.
- [18] a) E.-S. A. Ibrahim, M. E. A.-Mohsen, N. S. Habib, O. M. AboulWafa, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 761; b) A. Cornelis, P. Laszlo, P. Pennetreau, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4771; c) J.-M. Poirier, C. Vottero, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1415; d) H. Ali, J. E. van Lier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 269.
- [19] R. J. Maleski, M. Kluge, D. Sicker, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2327.