

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 338–344 (1979)

Synthesen und Reaktionsverhalten neuer tri- sowie tetracyclischer Schwefelanaloga des Indols, 1. Mitt. **)

Richard Neidlein* und Norbert Kolb¹⁾

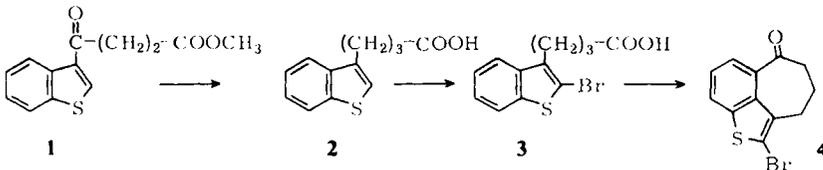
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universitäten Karlsruhe (TH) und Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 364, 6900 Heidelberg
Eingegangen am 16. Mai 1978

Ausgehend von Benzothiophen wird über den γ -Ketoester 1 durch Reduktion die Säure 2, durch Bromierung 3 und anschließende Cyclisierung das Keton 4 erhalten. In analoger Weise wurde aus dem 2-Ethylbenzothiophen (5) durch Acylierung der γ -Ketoester 6, durch Reduktion und Verseifung die Säure 7 erhalten, welche anschließend zum Keton 8 cyclisiert werden konnte; aus 8 und Hydroxylammoniumchlorid wurde das Isomerengemisch 9, 10 erhalten, welches in die reinen Isomere 9 sowie 10 getrennt werden konnte. Die Alkylierung von 9 führte zum β -Dimethylamino-ether 11, die Acylierung zum Oximester 12.

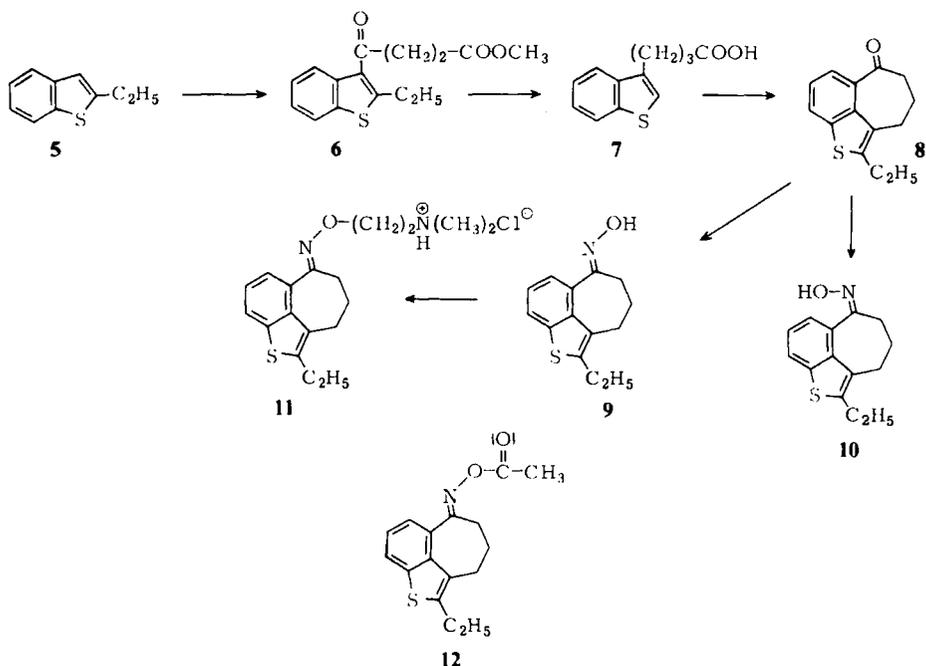
Syntheses and Reactions of New Tri- and Tetracyclic Sulfur Analogues of Indole, I

Acylation of benzothiophene leads to the keto ester 1, reduction of 1 to the acid 2, bromination of 2 yields 3 and cyclisation of 3 leads to the ketone 4. In an analogous way we obtained the keto ester 6 by acylation of 2-ethylbenzothiophene (5), the acid 7 by reduction and hydrolysis and the ketone 8 by cyclisation; from 8 and hydroxylammonium chloride we obtained the isomers 9 and 10 in pure form. Alkylation of 9 leads to the β -dimethylamino ether 11, whereas acylation of 9 produces the oxim ester 12.

In Fortführung unserer Untersuchungen²⁾³⁾⁴⁾ zur Darstellung neuer tri- sowie tetracyclischer Molekülsysteme und Testung ihrer pharmakologischen Eigenschaften bemühten wir uns zunächst ausgehend von Methyl- β -(3-thionaphthenoyl-)propionat²⁾⁵⁾⁶⁾ (1) über die γ -(3-Thionaphthyl-)buttersäure (2)²⁾⁵⁾⁶⁾, die γ -(2-Bromthionaphthyl-3-)buttersäure (3) um die Synthese des 2-Brom-6-oxo-3.4.5-trihydrocyclohepta(c,d)-thionaphthens (4).



** Mit herzlichen Wünschen Herrn Professor Dr. Dr. h. c. *Horst Pommer* in Verehrung und Dankbarkeit zum 60. Geburtstag gewidmet.



In analoger Weise verlief die Synthese des Ketons 8: zu diesem Zweck wurde zunächst Benzothiophen mit *n*-Butyl-lithium bei -10° metalliert⁷⁾⁸⁾ und anschließend nach Ethylierung durch Diethylsulfat 5 erhalten. Als weitere Schritte schlossen sich die Acylierung mit Bernsteinsäuremethylesterchlorid in Gegenwart von SnCl_4 zu 6 an, dann die Reduktion und Verseifung des γ -Ketoesters zu 7 und schließlich die Cyclisierung der Säure 7 zum Keton 8 in Polyphosphorsäure bei 80° . Die Reaktion von 8 mit Hydroxylammoniumchlorid führte zu einem Gemisch der beiden isomeren Oxime 9 und 10, wobei das Isomer 9 durch Umkristallisation des Rohproduktes aus 96 proz. Ethanol erhalten wurde, das Isomer 10 hingegen aus der Mutterlauge durch säulenchromatographische Abtrennung über Kieselgel. Nach Behandlung des Isomers 9 mit 2-Dimethylammonium- β -chlor-ethylchlorid in Ethanol bei Gegenwart von N-ethanolat konnte der Oximether 11 isoliert werden, die Acetylierung von 9 mit Acetylchlorid führte zu dem Oximacetat 12.

Der BASF Aktiengesellschaft, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. A. Hotzel und Herrn F. Beran für die Massenspektren, den Herren Dipl.-Chemiker W. Kramer, Dipl.-Chemiker G. Schäfer und Herrn G. Beutel für die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren, den Farbenfabriken BAYER AG und der HOECHST AG für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht korr., Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 325. – $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -*Spektren*: Bruker HX 90 E mit Fourierereinheit der Fa. Bruker-Physik AG, Karlsruhe-Forchheim. – *Massenspektren*: Varian MAT 311A. Messung der metastabilen Zerfälle nach der DADI-Methode (direct analysis of daughter ions). – *Elementaranalysen*: C,H,N-Analysator der Fa. Heraeus, Hanau.

Die sc Auftrennung der Substanzen erfolgte in Glassäulen mit Kieselgel 60 „Merck“ (Korngröße 0.063–0.200 mm) als stationärer Phase; für die präparative Schichtchromatographie wurden PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 PF₂₅₄ „Merck“ (Plattengröße 20 x 20 cm, Schichtdicke 2 mm) sowie PSC-Fertigplatten Aluminiumoxid 150 F₂₅₄ „Merck“ (Plattengröße 20 x 20 cm, Schichtdicke 1.5 mm) verwendet.

Methyl- β -(3-thionaphthenoil)-propionat (1)

Zu einer Lösung von 120.1 g (895 mmol) Thionaphthen und 141.5 g (940 mmol) Bernsteinsäurethylesterchlorid in 600 ml wasserfreiem Benzol werden bei 0° unter kräftigem Rühren im Laufe von 4 h 214 ml (1.8 mol) Zinn(IV)-chlorid getropft, das Reaktionsgemisch anschließend weitere 2 h bei 0°, dann noch 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 750 g Eis und 750 ml konz. Salzsäure wird die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Schicht sowie der teerige Rückstand werden mehrfach mit insgesamt 1 l Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzol-extrakte werden anschließend mehrfach mit 5proz. Natronlauge, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt bei 120–170° (0.15–0.25 Torr) sublimiert, weiße Kristalle (Methanol); die Kristallmasse ist isomerenfrei. *Schmp.* 96° (Lit. 94.5°²); 95°⁶); *Ausb.* 96.4 g (43.4 %). C₁₃H₁₂O₃S (248.3) *Ber.*: C 62.9 H 4.87 S 12.9; *Gef.*: C 62.8 H 5.01 S 12.8.

γ -(3-Thionaphthyl)-buttersäure (2)²⁾⁵⁾⁶⁾

Eine Mischung aus 10.9 g (43.9 mmol) 1, 6.75 g feingepulvertes Natriumhydroxid und 7 ml Hydrazinhydrat (100 %) wird in 90 ml Diethylenglykol 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Austausch des Rückflußkühlers gegen einen absteigenden Kühler wird die Lösung langsam auf 205° erhitzt. Das aus Wasser und Hydrazinhydrat bestehende Destillat wird verworfen. Bei 200–205° wird nach Rücktausch der Kühler für weitere 3 h erhitzt, das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren auf Eis gegossen und unter weiterem Rühren tropfenweise 15proz. Salzsäure zugegeben. Freie Säure fällt in Form von farblosen Flocken aus, der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und bei 50° im Trockenschrank getrocknet. Weiße Kristalle (Benzol). *Schmp.* 108–111° (Lit. 104.5–108°²); 109°⁶); *Ausb.* 6.5 g (67.2 %). C₁₂H₁₂O₂S (220.29) *Ber.*: C 65.4 H 5.49 S 14.6; *Gef.*: C 65.7 H 5.56 S 14.3.

γ -(2-Bromthionaphthyl-3-)-buttersäure (3)

Eine Lösung von 5.15 g (23.4 mmol) 2 in 90 ml 90proz. Essigsäure wird bei 75° unter Rühren mit einer Lösung von 3.9 g (24.4 mmol) Brom in 60 ml 90proz. Essigsäure tropfenweise versetzt. Die Lösung soll nach beendeter Zugabe durch einen leichten Überschuß an Brom gelb gefärbt sein, der Ansatz wird hierauf noch eine weitere h bei 75° gerührt, auf Raumtemp. abgekühlt, in 850 ml Eiswasser eingerührt, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 50° getrocknet. Nach Entfärben mit Aktivkohle wird aus Cyclohexan mehrfach umkristallisiert, die Kristalle bei 130° Badtemp. (0.01 Torr) sublimiert. *Schmp.* 90–94°; *Ausb.* 5.6 g (80 %). C₁₂H₁₁BrO₂S (299.19) *Ber.*: C 48.2 H 3.71 Br 26.7 S 10.7; *Gef.*: C 48.2 H 3.73 Br 26.9 S 10.5.

2-Brom-6-oxo-3,4,5-trihydrocyclohepta(c,d)thionaphthen (4)

3.15 g (10.5 mmol) **3** und 11 ml Thionylchlorid werden 1 h unter Rückfluß erhitzt, das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der dunkel gefärbte Rückstand in 70 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Nach Abkühlen auf -15° werden unter Rühren innerhalb 30 min 1.85 g (13.9 mmol) wasserfreies Aluminiumchlorid portionsweise zugefügt; weitere 3 h bei -10° weitergerührt, innerhalb von 15 min 3.1 g Natriumsulfatdecahydrat zugegeben, um das Gemisch langsam und schonend zu hydrolysieren. Nach weiterem Rühren von 4 h bei 10° wird der Ansatz mit Wasser, dann mehrfach mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert, wobei **4** noch mit mehreren anderen Produkten verunreinigt war. Im benzolischen Filtrat liegt **4** hauptsächlich neben 4-Keto-1.2.3.4-tetrahydrodibenzothiophen vor; das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand bei 115° Badtemp. (0.025 Torr) sublimiert. Im Sublimationsrückstand reicherte sich **4** an, der Sublimationsrückstand wird zunächst mehrfach aus Methanol umkristallisiert, danach aus n-Hexan; eine gc Untersuchung zeigte die Reinheit von **4** an. Nach erneuter Sublimation bei 125° Badtemp./0.004 Torr und erneuter Umkristallisation aus n-Hexan werden beigefarbene Nadeln erhalten. Schmp. $125-128^{\circ}$; Ausb. 169 mg (6 %). $C_{12}H_9BrOS$ (281.18) Ber.: C 51.3 H 3.23 Br 28.4 S 11.4; Gef.: C 50.3 H 3.12 Br 28.2 S 11.0.

IR (KBr): 2980-2850 (mehrere CH), 1660 (C=O), 680 cm^{-1} (Br). - MS (100 eV): m/e (%) = 282 (100, M^+), 280 (79, M^+), 254 (59), 252 (58), 240 (13), 238 (13), 226 (51), 224 (50), 201 (7), 173 (7), 172 (9), 171 (17), 145 (44).

2-Ethylthionaphthen (5)

Zu 665 ml einer auf -10° gekühlten 15proz. n-Butyllithiumlösung (1.09 mol n-BuLi in n-Hexan), welche mit Ether auf 1 l verdünnt wurde, fügt man unter kräftigem Rühren tropfenweise eine Lösung von 120.8 g (0.9 mol) Thionaphthen in 230 ml Ether zu. Die Lösung wird weitere 15 Min bei -10° gerührt, dann 1 h unter Rückfluß erhitzt. Zu der auf 10° gekühlten Reaktionsmischung wird eine Lösung von 120 ml (0.92 mol) Diethylsulfat – gelöst in 120 ml Ether – unter kräftigem Rühren getropft, die gelbe Suspension 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und dann 15 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach hydrolytischer Zersetzung mit 1.5 l Eiswasser werden die Phasen getrennt, die wäßrige Schicht mehrfach mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherauszüge werden bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 142.2 g einer roten Flüssigkeit, welche über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert wird. Sdp.₁₀ $120-122^{\circ}$; Ausb. 93.5 g (63.3 %). $C_{10}H_{10}S$ (162.25) Ber.: C 74.0 H 6.21 S 19.8; Gef.: C 74.4 H 6.44 S 20.1.

Methyl- β -(2-ethylthionaphthenoyl-3)-propionat (6)

Zu einer Lösung von 32.1 g (198 mmol) **5** und 28.6 g (190 mmol) Bernsteinsäuremethylesterchlorid in 420 ml wasserfreiem Benzol fügt man tropfenweise unter kräftigem Rühren innerhalb 20 min 47 ml (399 mmol) Zinn(IV)-chlorid in 50 ml wasserfreiem Benzol, wobei die Temp. zwischen 20 und 25° gehalten wird; anschließend wird noch 1.5 h bei Raumtemp. weitergerührt sowie 1.5 h ohne Rühren belassen. Nach Hydrolyse mit 150 g Eis und 150 ml konz. Salzsäure wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Schicht noch dreimal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit Wasser, mit 5proz. Natronlauge, danach erneut mit Wasser alkalifrei gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der ölige, braunrote Rückstand bei 165° (0.005 Torr) destilliert; als Vorlauf wird die Ausgangssubstanz 2-Ethylthionaphthen erhalten. Sdp._{0.05} 165° ; Ausb. 38.25 g (72.8 %). $C_{15}H_{16}O_3S$ (276.36) Ber.: C 65.2 H 5.84 S 11.6; Gef.: C 65.1 H 5.99 S 11.9.

γ -(2-Ethylthionaphthyl-3)-buttersäure (7)

Eine Suspension von 60.25 g (218 mmol) 6, 34.8 g (870 mmol) feingepulvertes Natriumhydroxid und 30.4 g (607 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat in 360 ml Diethylen glykol wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der Rückflußkühler wird dann durch einen absteigenden Kühler ersetzt, die Mischung im Laufe von 105 min langsam auf 205° erhitzt. Es werden 39 g eines farblosen Destillats erhalten – bestehend aus Hydrazinhydrat und Wasser; die klare Lösung wird für weitere 4 1/2 h bei 205° gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 2 l Eiswasser hydrolysiert, die freie Säure mit 15proz. Salzsäure ausgefällt. Nach Abnutschen, Nachwaschen mit Wasser und Trocknen bei 60° im Trockenschrank wird eine hellgelbe, teils schmierige Festsubstanz erhalten. Die Substanz wird in Benzol gelöst und über eine Säule mit 1 kg Kieselgel gereinigt; als Elutionsmittel dient Essigester/Benzol (7 : 3). Nach Eindampfen des Eluats erhält man 46.8 g gelbbraunes Öl, das rasch kristallin erstarrt. Weitere Reinigung durch Sublimation: 130–135° Badtemp./0.005 Torr. Schmp. 88–92° Lit. Schmp. 86⁹⁹⁾; Ausb. 43.0 g (79.4 %). C₁₄H₁₆O₂S (248.35) Ber.: C 67.7 H 6.49 S 12.9; Gef.: C 67.7 H 6.41 S 13.0.

2-Ethyl-6-oxo-3,4,5-trihydrocyclohepta(c,d)thionaphthen (8)

In 185 g 84proz. Phosphorsäure werden bei 80° 24.85 g (0.1 Mol) 7 portionsweise eingetragen; unter gelegentlichem Umschwenken wird der Ansatz während 2 h auf 100–110° erhitzt. Nach dem Erkalten läßt man 18 h bei Raumtemp. stehen, versetzt die schwarze, zähviskose Reaktionsmasse mit 750 g Eis. Nach dreimaliger Extraktion mit 150 ml Chloroform werden die vereinigten Extrakte mit Wasser, schließlich mit 5proz. Natronlauge zur Entfernung von Ausgangssäure und nochmals mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet; nach Entfernen des Lösungsmittels Umkristallisation aus Petrolether (60–80°); braune, derbe Kristalle, die bei 110° Badtemp./0.005 Torr sublimiert werden. Schmp. 71°; Ausb. 15.75 g (68.4 %). C₁₄H₁₄OS (230.33) Ber.: C 73.0 H 6.13 S 13.9; Gef.: C 72.8 H 6.11 S 13.7.

IR (KBr) 2970–2850 (mehrere CH), 1650 (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.33 (t, 3 H, -CH₂-CH₃, J = 7.55 Hz), 1.95–2.30 (m, 2 H, 2 x H-4), 2.70–3.15 (m, 6 H, -CH₂-CH₃, 2 x H-3, 2 x H-5), 7.29 (t, 1 H, H-8, J = 7.7 Hz), 7.90 (dd, 1 H, H-7, J_O = 7.7 Hz, J_m = 1.2 Hz), 8.00 (dd, 1 H, H-9, J_O = 7.7 Hz, J_m = 1.2 Hz). MS (100 eV): m/e (%) = 230 (100, M⁺) 215 (56), 201 (48), 187 (19), 174 (28), 173 (29), 172 (8), 171 (14).

2-Ethyl-6-antihydroximino-3,4,5-trihydrocyclohepta(c,d)thionaphthen (9) und 2-Ethyl-6-synhydroximino-3,4,5-trihydrocyclohepta(c,d)thionaphthen (10)

Die Lösung von 8.9 g (38.65 mmol) 8, 4.0 g (57.6 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 5.1 g Natriumacetat in einem Gemisch aus 135 ml 96proz. Ethanol sowie 35 ml Wasser wird 5 3/4 h unter Rückfluß erhitzt, auf Raumtemp. abkühlen gelassen und zwei d bei 5° aufbewahrt. Die farblose Kristallmasse wird scharf abgesaugt, durch Einengen der Mutterlauge die Ausbeute erhöht und die Substanz schließlich mehrfach mit Wasser gewaschen.

Trennung der isomeren Oxime 9 und 10

Durch Umkristallisation des Rohprodukts aus 96proz. Ethanol wird Oxim 9 erhalten, die Substanz ist dc rein. In der Mutterlauge liegen die isomeren Oxime offensichtlich in nahezu gleichem Mengenverhältnis vor. Eine Trennung ist so über Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch n-Hexan/Essigester (65 : 35) möglich; eine kleine Menge des Gemisches wird für analytische Zwecke aufgetrennt. Es werden 900 mg Gemisch in wenig Tetrahydrofuran aufgetragen, aus der ersten Fraktion isoliert man 145 mg Oxim 9. Nach einer größeren Mischfraktion erhält man eine weitere, dc reine Fraktion mit dem zweiten, als Nebenprodukt entstandenen Oxim 10, nach Isolierung ca. 115 mg.

Oxim 9: Schmp. 172–174°; Ausb. 8.5 g (89.5 %). C₁₅H₁₅NOS (245.35) Ber.: C 68.5 H 6.16 N 5.7 S 13.1; Gef.: C 68.4 H 6.12 N 5.5 S 13.3.

IR (KBr): 3500–3000 (OH), 2990–2850 cm⁻¹ (mehrere CH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (t, 3 H, -CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 1.91–2.27 (m, 2 H, 2 x H-4), 2.71–3.20 (m, 6 H, 2 x H-3, 2 x H-5, -CH₂-CH₃), 2.86 (q, teils verd.: 2 H, -CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 7.19, 7.27 (2 d, 7.19, J = 7.4 Hz, 7.27 (J = 7.7 Hz, 1 H, H-8), 7.47 (dd, 1 H, H-7, J_O = 7.4 Hz, J_m = 1.3 Hz), 7.76 (dd, 1 H, H-9, J_O = 7.7 Hz, J_m = 1.3 Hz). MS (100 eV): m/e (%) = 245 (100, M⁺), 230 (33), 228 (15), 213 (12), 201 (7), 186 (11), 185 (15), 172 (18), 171 (14).

Oxim 10: Schmp. ab 129° (Zers. und Umlagerung zu 9). C₁₄H₁₅NOS (245.35) Ber.: C 68.5 H 6.16 N 5.7 S 13.1; Gef.: C 68.7 H 6.23 N 5.5 S 13.1.

IR (KBr): 3500–3000 (OH), 3000–2850 (mehrere C-H), 1660 (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.27 (t, 3 H, -CH₂-CH₃, J = 7.5 Hz), 1.90–2.25 (m, 2 H, 2 x H-4), 2.65–2.98 (m, 6 H, 2 x H-3, 2 x H-5, -CH₂-CH₃), 7.17, 7.27 (2 d, 7.17, J = 7.5 Hz, 7.27 J = 7.85 Hz, 1 H, H-8), 7.59 (dd, J_O = 7.5 Hz, J_m = 1.2 Hz, 1 H, H-7), 7.70 (dd, 1 H, H-9, J_O = 7.85, J_m = 1.2 Hz), MS (70 eV): m/e (%) = 245 (100, M⁺), 230 (39), 228 (17), 213 (12), 201 (10), 186 (19), 185 (18), 172 (23), 171 (19).

2-Ethyl-6-(2-dimethylaminoethyloximino)-3,4,5-trihydrocyclohepta(c,d)thionaphthen-hydrochlorid (11)

In eine Lösung von 58 mg (2.52 mgAt) Natrium in 2.75 ml wasserfreiem Ethanol werden 245 mg (1 mmol) 9 bei ca 80° portionsweise eingetragen. Nach 5 min Erhitzen wird eine Lösung von 175 mg (1.21 mmol) 2-Dimethylammonium-β-chlorethylchlorid in 1.5 ml wasserfreiem Ethanol tropfenweise zugesetzt, anschließend 3 h erhitzt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit wenig Aceton aufgenommen, anschließend mit isopropanolischer Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Farblose Kristalle (Ethanol). Schmp. 191–192° (Zers.); Ausb. 78 mg (22 %). C₁₈H₂₅ClN₂OS (352.92) Ber.: C 61.3 H 7.14 Cl 10.0 N 7.9 S 9.1; Gef.: C 61.1 H 7.31 Cl 10.3 N 7.8 S 8.8.

6-Acetyloximino-2-ethyl-3,4,5-trihydrocyclohepta(c,d)-thionaphthen (12)

Zu einer Suspension von 245 mg (1 mmol) 9 in 2.1 ml wasserfreiem Ether wird bei Raumtemp. unter Rühren langsam eine Mischung von 94 mg (1.2 mmol) Acetylchlorid in 0.4 ml wasserfreiem Ether getropft; nach kurzer Zeit klärt sich die Suspension, es entsteht eine schwach gelb gefärbte, klare Lösung. Nach Zugabe des Acetylierungsmittels wird für weitere 15 min bei Raumtemp., danach 15 min bei Rückflußtemp. (ca. 35°) gerührt. Lösungsmittel und überschüssiges Acetylchlorid werden i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von wenig Ethanol und Abkühlen im Kühlschrank, farblose Kristalle. Schmp. 75–78°; Ausb. 182 mg (63 %). C₁₆H₁₇NO₂S (287.38) Ber.: C 66.9 H 5.96 N 4.9 S 11.2; Gef.: C 66.5 H 5.95 N 4.9 S 11.4.

IR (KBr): 2970–2850 (mehrere C-H), 1770 cm⁻¹ (C=O). MS (100 eV): m/e (%) = 287 (28, M⁺), 245 (69), 230 (40), 228 (80), 213 (23), 201 (15), 186 (26), 185 (20), 172 (28), 171 (20), 43 (100).

Literatur

- 1 Dissertation *N. Kolb*, Heidelberg 1977.
- 2 Dissertation *M. Ziegler*, Karlsruhe 1972.
- 3 R. Neidlein und M. Ziegler, *Arch. Pharm (Weinheim)* 306, 531 (1973).

- 4 R. Neidlein und M. Ziegler, *Pharm. Ztg.* 119, 1651 (1974).
- 5 E. Campaigne und D. R. Knapp, *J. Heterocycl. Chem.* 7, 107 (1970).
- 6 P. Cagniant und Mme. Cagniatn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 19, 336 (1952).
- 7 D. A. Shirley und M. D. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 2788 (1950).
- 8 D. A. Shirley und M. D. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 664 (1952).
- 9 R. Royer, P. Demerseman, J.-P. Lechartier und A. Cheutin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1962, 1711.

[Ph 2]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 344–353 (1979)

Michael-Additionen mit N-Acylaminosäureestern, 5. Mitt.¹⁾

Synthese von 3-Bicycloaryl-2-carboxy-pyrrolidonen-5 als Bausteine für 17-Azasteroide

Peter Pachaly* und Dieter Schleypen**

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn-1

Eingegangen am 17. Mai 1978

Im Hinblick auf die Synthese von 17-Azasteroiden wurden 3-Bicycloaryl-2-carboxy-pyrrolidone-5 durch *Michael*-Addition von N-Acylaminosäureestern an Bicycloarylacrylsäureester dargestellt.

Michael-Additions with Esters of N-Acylamino Acids, V: Synthesis of 3-Aryl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylates as Key Intermediates for 17-Azasteroids

3-Aryl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylates were prepared by *Michael*-addition from esters of N-acylamino acids and ethyl 2-arylacrylates.

Aza-analoge Steroide haben in den vergangenen Jahren wachsendes Interesse als potentielle Wirkstoffe gefunden; z. B. zeigten einige 17-Aza-analoge Steroid-Derivate signifikante cytostatische Aktivitäten^{2,3,4,5}.

Zur Darstellung derartiger Verbindungen werden meist natürliche Steroide chemisch abgewandelt, oder es wird das gesamte aza-analoge Steroidgerüst nach unterschiedlichen Synthesestrategien total synthetisch gewonnen.

3-Aryl-pyrrolidon-carbonsäureester 1 bieten sich als stereoselektiv zugängliche Synthone für derartige 17-Azasteroide an, bei denen lediglich noch der Ring C des Steroidgerüsts geschlossen werden müßte: