

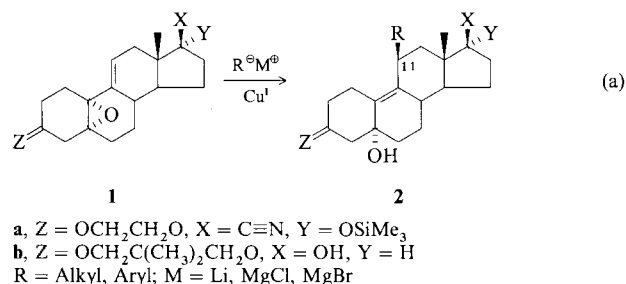
- [1] A. Simon, *Angew. Chem.* 93 (1981) 23; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 1.
- [2] C. C. Torardi, R. E. McCarley, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3963.
- [3] A. Simon, W. Mertin, H. Mattausch, R. Gruehn, *Angew. Chem.* 98 (1986) 831; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 845.
- [4] H. Mattausch, A. Simon, E.-M. Peters, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 3428.
- [5] K. H. Lii, C. C. Wang, S. L. Wang, *J. Solid State Chem.* 77 (1988) 407.
- [6] S. J. Hibble, A. K. Cheetham, A. R. L. Bogle, H. R. Wakerley, D. E. Cox, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3295.
- [7] Stöchiometrische Mengen an pulverförmigem Mo (LAB, Merck), MoO₂ (Ventron) und elementarem Pb (p.a., Merck) (bzw. Ti/Sn (LAB/p.a., Merck)) wurden gut vermischt, zu Pillen gepreßt und in evakuierten Quarzglasampullen 7 d auf 1200–1300 °C erhitzt. Es entstanden schwarze, metallisch glänzende Kristalle in praktisch quantitativer Ausbeute.
- [8] PbMo_{0.8}O₈ kristallisiert in glatten Täfelchen mit hexagonalem (!) Habitus; die Elementarzelle weist aber monokline Symmetrie auf, wie sich durch Elektronenbeugung an gepulvertem Material zeigen läßt [18]. Präzessions-Schichtaufnahmen belegen, daß die monokline Zelle um die *b*-Achse leicht mit 60° verdrillt. Dabei fallen die monokline *b*-Achse und die Flächennormale des Täfelchens ineinander. Durch Zerstoßen der Drillinge wurden Bruchstücke mit ca. 0.04 mm Kantenlänge erhalten, die jeweils nur Reflexe eines einzelnen monoklinen Kristallindividuums aufwiesen. Die Untersuchung ergab: Raumgruppe *P*₂₁/*a* (Nr. 14), *a* = 999.3(2), *b* = 924.7(1), *c* = 753.6(2) pm, β = 109.39(2)°, *Z* = 4; Enraf-Nonius-CAD4-Vierkreisdiffraktometer, MoKα; 2099 Reflexe, davon 1235 mit |*F*₀| ≥ 3σ|*F*₀|; Strukturlösung mit Direkten Methoden [15], Verfeinerung nach der Kleinste-Quadrate-Methode [16]; *R*_{int} = 0.057, *R*_w = 0.047 [9b].
- [9] a) Die unregelmäßigeren Formen der Kristalle von Ti_{0.8}Sn_{0.6}Mo₂O₁₁ ähneln den sternförmigen Kristallen von In₁₁Mo₄₀O₆₂. Die Untersuchung eines analog zu der Beschreibung in [8] erhaltenen unverwachsenen Kristalls ergab: Raumgruppe *P*₂₁/*a* (Nr. 14), *a* = 997.2(1), *b* = 936.2(1), *c* = 1036.2(1) pm, β = 104.14(1)°, *Z* = 4; Syntex-P1-Vierkreisdiffraktometer, MoKα; 1822 Reflexe, davon 1438 mit |*F*₀| ≥ 3σ|*F*₀|; Strukturlösung mit Direkten Methoden [15], Verfeinerung nach der Kleinste-Quadrate-Methode [16]; *R*_{int} = 0.051, *R*_w = 0.046. In der verfeinerten Struktur zeigt die Sn-Ti-Ti-Einheit eine Lagefehlordnung um das Inversionszentrum. Für jede Einheit ergibt sich röntgenographisch die Zusammensetzung Sn_{0.6}Ti_{0.4}Ti_{0.4}. Diese Zusammensetzung entspricht innerhalb der Fehlergrenzen der analytisch ermittelten. In Abbildung 1 ist lediglich eine der beiden möglichen Orientierungen gezeichnet. Verfeinerungen in den azentrischen Raumgruppen *Pc* oder *P2*₁ unter Annahme eines Inversionszwillings (Programm SFLS [17]) führten lediglich zu *R*-Werten um 0.19; b) weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53 673, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [10] A. Simon, *Angew. Chem.* 100 (1988) 163; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 159.
- [11] lg *s* = (261.4 pm – *d*)/60.
- [12] I. D. Brown in M. O'Keeffe, A. Navrotsky (Hrsg.): *Structure and Bonding in Crystals, Vol. II*, Academic Press, New York 1981.
- [13] I. D. Brown, D. Altermatt, *Acta Crystallogr. Sect. B* 41 (1985) 244.
- [14] L. Pauling: *The Nature of the Chemical Bond*, 3. Auflage, Cornell University Press, Ithaca, NY, USA 1960.
- [15] G. M. Sheldrick, *SHELXS-86*, Universität Göttingen 1986.
- [16] *SHELXTL-PLUS, Rel. 3.4*, Nicolet Instrument Corporation 1988.
- [17] M. Eitel, H. Bärnighausen, *SFLS, Version zur Verfeinerung von Datensätzen verzwilligter oder verdrillter Kristalle nach der Methode der kleinsten Quadrate*, Universität Karlsruhe 1986.
- [18] W. Mertin, R. Dronskowski, A. Simon, R. Gruehn, unveröffentlicht.
- [19] R. X. Fischer, *J. Appl. Crystallogr.* 18 (1985) 258.

Stereo- und regiospezifische 6-endo-trig-Cyclisierung von Arylradikalen, ein Zugang zu neuartigen Progesteron-Antagonisten der Androstanreihe

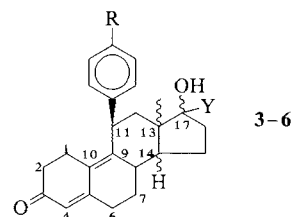
Von Eckhard Ottow*, Günter Neef und Rudolf Wiechert

Seit Ende der siebziger Jahre ist mit der regio- und stereo-spezifischen S_N2'-Öffnung der α,β-ungesättigten Epoxide 1

ein eleganter, präparativ einfacher Weg^[1] zu 11β-substituierten Steroiden 2 der Östranreihe bekannt.



Diese Schlüsselreaktion ermöglichte Anfang der achtziger Jahre die Synthese der ersten kompetitiven Progesteron-Antagonisten^[2]. Die Erforschung des pharmakologischen Profils und Potentials dieser Antihormone einerseits und die Suche nach neuen Antigestagenen andererseits sind seitdem Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit^[3].



Die bis heute bekannt gewordenen kompetitiven Antiprogesterone 3–6 (Tabelle 1)^[4] weisen neben dem Antigestagen-Pharmakophor – dem 11β-Arylsubstituenten – auch ein 4,9-Dien-3-oxosystem auf.

Tabelle 1. Charakterisierung der Antiprogesterone 3–6.

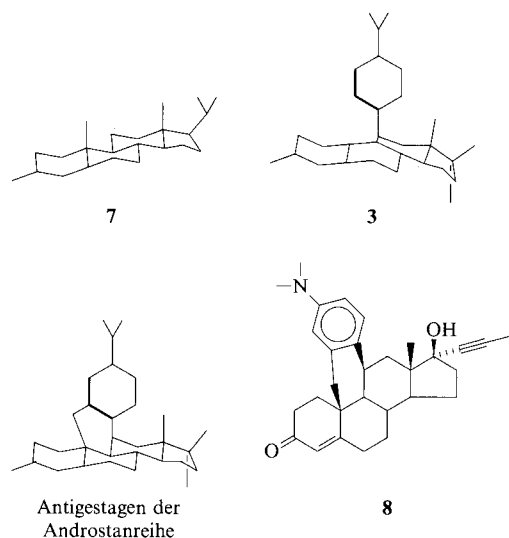
| Verb. | Bezeichnung | Konfiguration an | | Position von | | R | Y |
|-------|-------------|------------------|------|--------------|--|----------------------------------|--|
| | | C-13 | C-14 | 17-OH | | | |
| 3 | RU 38 486 | β | α | β | | N(CH ₃) ₂ | C≡C–CH ₃ |
| 4 | ZK 112 993 | β | α | β | | COCH ₃ | C≡C–CH ₃ |
| 5 | ZK 98 299 | α | α | α | | N(CH ₃) ₂ | CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH |
| 6 | ZK 131 589 | β | β | α | | N(CH ₃) ₂ | CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH |

Dies zeigt deutlich, in welcher Weise zum einen der Synthesezugang gemäß (a) und zum anderen der etablierte sterisch anspruchsvolle 11β-Substituent denkbare Variationen an den Kohlenstoffatomen 9 und 10 dieser Steroide einschränken. Die ungefähre Coplanarität der 9,11-Bindung mit der Ebene des Phenylringes, wie sie die Röntgenstrukturanalysen der Antigestagene 3–6^[5] belegen, macht plausibel, warum selbst Versuche, den sterisch anspruchslosesten aller denkbaren Reste, ein Wasserstoffatom, in 10β-Position einzuführen, scheiterten^[6].

Die aus der Coplanarität resultierende starke sterische Hinderung zwischen dem *ortho*-Proton des 11-Arylrestes, das dem Kohlenstoffatom 10 zugewandt ist, und einem potentiellen 10β-Substituenten und der Vergleich mit der Struktur des natürlichen Gestagens, Progesteron 7, lassen eine Methylenüberbrückung, wie im Enon 8, für die Synthese von Antigestagenen der Androstanreihe äußerst attraktiv erscheinen (Schema 1).

Die Etablierung dieses Strukturelements gelingt überraschend einfach durch radikalische Cyclisierung von 19-

[*] Dr. E. Ottow, Dr. G. Neef, Prof. Dr. R. Wiechert
Schering AG, Institut für Arzneimittelchemie
Müllerstraße 170–178, D-1000 Berlin 65



Schema 1. Aus den Strukturen von Progesteron **7** und dem Antigestagen der Östranreihe **3** abgeleitete Zielstruktur eines Antigestagens der Androstanreihe (nur die Atomverknüpfungen zwischen Nicht-H-Atomen sind gezeigt) und **8** als mögliche Realisierung dieser Struktur.

(2-Halogenaryl)-9(11)-androstene-Derivaten **10**. Diese sind durch 1,2-Öffnung des Epoxids **1b** mit (2-Halogenaryl)methylmagnesiumhalogeniden **9**^[7] in guten Ausbeuten zugänglich (Tabelle 2).

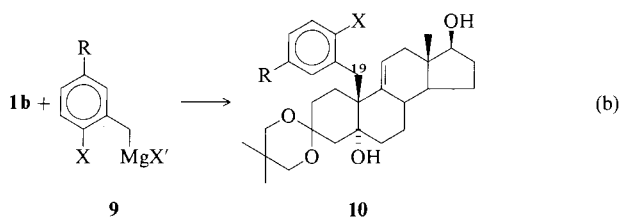
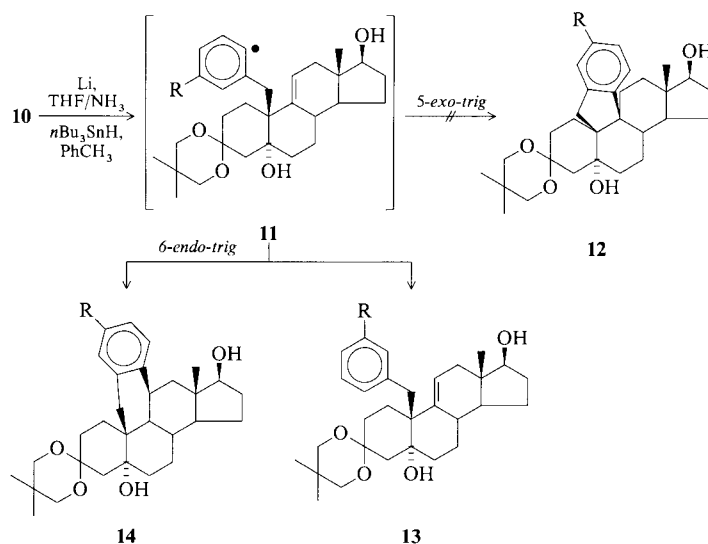


Tabelle 2. Definition der Reste R, X' und X in Gleichung (b) und Ausbeuten an **10 a-f**.

| | R | X' | X | Ausbeute an 10 [%] |
|----------|----------------------------------|----|----|---------------------------|
| a | H | F | Cl | 83 |
| b | H | Cl | Cl | 86 |
| c | H | Br | Br | 81 |
| d | OCH ₃ | Cl | Cl | 79 |
| e | OCH ₃ | Br | Br | 86 |
| f | N(CH ₃) ₂ | Cl | Cl | 78 |

Von den denkbaren Methoden^[8] zur Generierung der intermediär notwendigen Phenylradikale **11** (siehe Schema 2) wurden insbesondere zwei angewendet: die Reaktion mit Lithium und die mit Tributylstannan. Bei Behandlung der Arylhalogenide **10 a-g** (das Ausgangsmaterial **10 g** (X = Br) wurde durch Bromierung des Enthalogenisierungsprodukts **13 f** mit *N*-Bromsuccinimid in Dichlormethan unter Zusatz von Triethylamin erhalten) mit Lithium in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und flüssigem Ammoniak bei -65 °C verläuft die Cyclisierung unabhängig von der Art des Halogens^[9] in guten bis sehr guten Ausbeuten (Tabelle 3). Das Verhältnis zwischen Cyclisierungsprodukt **14** und nicht cyclisiertem Enthalogenisierungsprodukt **13** (Schema 2) wird

dabei in dem bereits von *Bunnett et al.*^[10] beschriebenen Maße vom austretenden Halogenid-Ion beeinflusst.



Schema 2. Radikalische Cyclisierung von **10** zu **14**. Als Nebenprodukt entsteht in allen Fällen das Enthalogenisierungsprodukt **13**.

Die reaktiveren Brombenzole **10 e** und **10 g** können auch mit Tributylstannan in Toluol^[11] mit gleichem Erfolg cyclisiert werden (Tabelle 3).

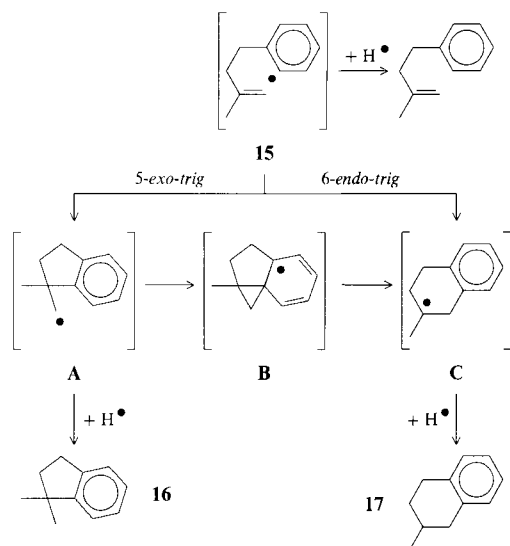
Tabelle 3. Radikalische Cyclisierungen von **10** gemäß Schema 2. Konzentration an **10**: 0.02 M.

| Startmaterial | Methode | Verhältnis 14:13 | Ausbeute an 14 [%] |
|---------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 10 a | Li | > 10:1 | 82 |
| 10 b | Li | > 10:1 | 81 |
| 10 c | Li | > 10:1 | 85 |
| 10 d | Li | 9:1 | 73 |
| 10 e | <i>n</i> Bu ₃ SnH | 14:1 | 92 |
| 10 e | Li | 13:1 | 89 |
| 10 f | Li | 6:1 | 79 |
| 10 g | <i>n</i> Bu ₃ SnH | 12:1 | 89 |
| 10 g | Li | 9:1 | 85 |

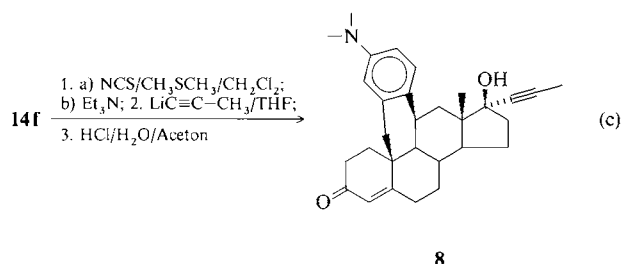
Besonders bemerkenswert ist die Regioselektivität dieses Ringschlusses. Die perfekte 6-*endo-trig*-Regiospezifität^[12] steht im Gegensatz zum Reaktionsverlauf bei einfacheren Systemen^[13]. Wie eine Reihe von Arbeiten^[14], insbesondere aber die exzellenten präparativen und mechanistischen Untersuchungen von *Beckwith et al.*^[15] zeigten, cyclisieren analoge Alkenylphenylradikale bevorzugt oder ausschließlich im 5-*exo-trig*-Sinne. So entsteht zum Beispiel aus dem Phenylradikal **15** überwiegend die Fünfringverbindung **16**.

Eine Neophylumlagerung^[16] in Analogie zu **15** → **A** → **B** → **C** → **17**, die sich nachweislich^[17] zur Erklärung größerer Sechsringproduktanteile in bestimmten Fällen heranziehen läßt, ist bei **11** aus energetischen Gründen unwahrscheinlich. Semiquantitative Abschätzungen^[18] der relativen Energien der somit zu betrachtenden Übergangszustände direkter 5-*exo-trig*- und 6-*endo-trig*-Cyclisierungen in Analogie zu den von *Beckwith et al.*^[19] durchgeführten Kraftfeldberechnungen stimmen gut mit dem experimentellen Resultat überein.

Zur Überführung der Zwischenstufen **14** in die letztendlich gewünschten Wirkstoffe bedarf es im einfachsten Falle lediglich des Aufbaus einer Seitenkette am Kohlenstoffatom 17 und der Entfernung der Schutzgruppen. Exemplarisch sei



an **14f** die Einführung einer 17 α -Propinylgruppe zu **8** demonstriert [Gl. (c); NCS = *N*-Chlorsuccinimid].



Die beschriebene regiospezifische 6-*endo-trig*-Cyclisierung der 19-(2-Halogenaryl)-9(11)-androst-1-ene-Derivate **10** ist somit ein genereller Weg zur Synthese von Antigestagenen der Androstanreihe. Strukturmodifikationen des A/B-Teiles dieser Steroid-Antihormone, wie sie aus potenten synthetischen Gestagenen^[20] bekannt sind, werden damit überhaupt erst oder zumindest in einfacherer Weise möglich. Darüber hinaus eröffnet die doppelte Fixierung des 11 β -Substituenten die Möglichkeit, die Gestagen/Antigestagenbindungsstelle des Progesteronrezeptors hinsichtlich der räumlichen Umgebung des Arens spezifischer zu charakterisieren.

Arbeitsvorschrift

13a-f/14a-f [21]: Bei -78 °C werden 80 mL wasserfreies Ammoniak unter Feuchtigkeitsausschluss in einen Rundkolben einkondensiert. Nach Zugabe von 25 mmol Lithium und Auftreten der charakteristischen Blaufärbung wird eine Lösung von 5 mmol des Arylhalogenids **10** in 160 mL Tetrahydrofuran zugegeben. Anschließend wird 20 min nachgerührt (DC-Kontrolle) und das überschüssige Lithium durch Zutropfen von Ethanol (Entfärbung) beseitigt. Dann wird der überwiegende Teil des Ammoniaks durch Abdampfen entfernt, das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wird entweder an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit Ethylacetat/Hexan chromatographiert oder in einem geeigneten Lösungsmittel aufgenommen und die nach dem Kristallisieren von **13** verbliebene Mutterlauge wie oben beschrieben chromatographiert (siehe Tabelle 3).

Eingegangen am 5. Dezember 1988 [Z 3074]

- [1] a) J. G. Teutsch, A. Belanger, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2051; b) A. Belanger, D. Philibert, J. G. Teutsch, *Steroids* 37 (1981) 361.
[2] D. Philibert, R. Deraedt, C. Tournemine, I. Mary, J. G. Teutsch: *RU 38 486 - A Potent Antiprogesterone* (6th Int. Congr. of Hormonal Steroids, Jerusalem, Israel 1982), Abstract f 204.

- [3] a) M. K. Agarwal (Hrsg.): *Adrenal Steroid Antagonism*, de Gruyter, New York 1984, S. 43; b) W. Elger, S. Beier, K. Chwaliz, M. Fähnrich, S. H. Hasan, D. Henderson, G. Neef, R. Rhode, *J. Steroid Biochem.* 25 (1986) 835.
[4] a) J. G. Teutsch, G. Costerousse, D. Philibert, R. Deraedt, Eur. Pat.-Anm. 0 110 434 (1982), Roussel-Uclaf; b) G. Neef, G. Cleve, E. Ottow, A. Seeger, R. Wiechert, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4143; c) R. Wiechert, G. Neef, *J. Steroid Biochem.* 27 (1987) 851; d) H. J. J. Loozen, Eur. Pat.-Anm. 0 277 676 (1988) Akzo N.V.
[5] a) V. J. van Geerestein, J. A. Kanters, J. Kroon, *Acta Crystallogr. Sect. C42* (1986) 469; b) C. Herrmann, G.-A. Hoyer, G. Neef, D. Schomburg, R. Wiechert, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 1317.
[6] G. Neef, G. Sauer, R. Wiechert, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5205.
[7] E. Ottow, R. Wiechert, G. Neef, S. Beier, W. Elger, D. Henderson, Int. Pat.-Anm. WO 88/07051 (1987), Schering AG.
[8] a) C. Galli, *Chem. Rev.* 88 (1988) 765; b) B. Giese (Hrsg.): *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford 1986.
[9] Diese Arbeiten wurden unabhängig, zeitlich parallel zur Veröffentlichung der in [10] zitierten Arbeit durchgeführt.
[10] G. F. Meijs, J. F. Bunnett, A. L. J. Beckwith, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4899.
[11] G. Stork, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2321.
[12] Zur Definition der Begriffe *endo/exo-trig* siehe J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.
[13] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* 41 (1982) 3925.
[14] a) Y. Ueno, K. Chino, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2575; b) K. Shankaran, C. P. Sloan, A. Snieckus, *ibid.* 26 (1985) 6001; c) L. J. Johnson, J. Luszyk, D. D. M. Wayner, A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, J. C. Scaiano, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4594.
[15] A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 464.
[16] K. A. Parker, D. M. Spero, K. C. Inman, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2833.
[17] A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, S. Gerba, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4072.
[18] R. Wiechert et al., unveröffentlicht.
[19] A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 373.
[20] R. Wiechert, F. Neumann, *Arzneim.-Forsch.* 15 (1965) 244.
[21] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert.

1,2,9,10,17,18-Hexasila[2.2.2](1,3,5)cyclophan – ein käfigartiges Cyclophan mit drei Si-Si-Einheiten**

Von Akira Sekiguchi, Tetsuo Yatabe, Chizuko Kabuto und Hideki Sakurai*

Im Zusammenhang mit Untersuchungen an Cyclophanen mit Si-Si-Einheiten^[1] berichten wir hier über die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die Röntgenstrukturanalyse des Cyclophans **1**, das drei Si₂Me₄-Einheiten enthält. 1986 konnten wir 1,1,2,2,9,10,10-Octamethyl-1,2,9,10-tetrasila[2.2]paracyclophan **2** durch Umsetzung eines von Bis(*p*-bromphenyl)tetramethyldisilan abgeleiteten Grignard-Reagens mit 1,2-Dichlortetramethyldisilan synthetisieren^[1b]. Durch through-bond-Wechselwirkungen der Si-Si-Bindungen mit aromatischen π -Systemen („ σ - π -Mischung“) resultieren einzigartige Eigenschaften von **2**^[1c].

Kurz nach unserer Mitteilung^[1b] gelang *Elschenbroich* et al. die Synthese von (Octamethyltetrasila- η^{12} -[2.2]paracyclophan)chrom **3** durch Kupplung von Bis[η^6 -1,4-bis(chlor-dimethylsilyl)benzol]chrom mit Naphthalinlithium in 3.5% Ausbeute^[2]. Diese Reaktion wird durch einen Templat-Effekt gefördert. Wir haben daraufhin die direkte Kupplung von 1,4-Bis(chlor-dimethylsilyl)benzol unter verschiedenen

[*] Prof. Dr. H. Sakurai, Dr. A. Sekiguchi, Dipl.-Chem. T. Yatabe, Dr. C. Kabuto
Department of Chemistry, Faculty of Science, Tohoku University
Sendai, 980 (Japan)

[**] Chemistry of Organosilicon Compounds, 258. Mitteilung. – 257. Mitteilung: K. Sakamoto, K. Obata, H. Hirata, M. Nakajima, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.