

SPECIALIA

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces brèves communications. – Für die Kurzmitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed in the authors' brief reports. – Ответственность за короткие сообщения несёт исключительно автор. – El responsable de los informes reducidos, está el autor.

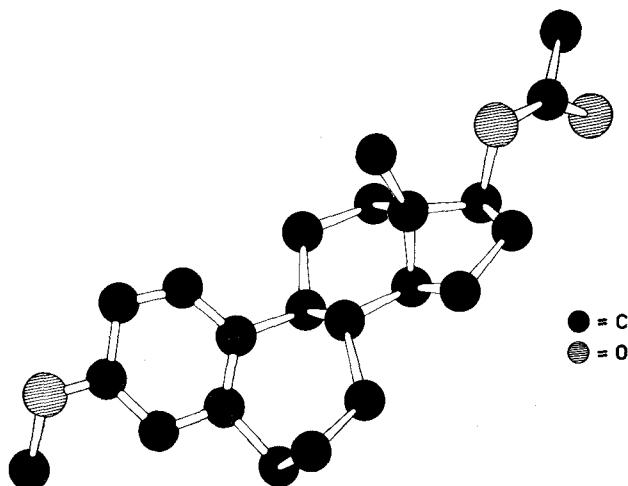
Synthese von (\pm)-B-Homoöstron

Um den Einfluss von Gerüstverdrehungen auf die verschiedenen biologischen Wirkungen des Östrons und seiner Derivate studieren zu können, haben wir totalsynthetisch das bisher unbekannte B-Homoöstron **5** dargestellt¹. Die im Formelschema illustrierte Synthese fußt auf einer früheren Arbeit von TORGOV und ANANCHENKO², welche ausser einer praktischen Synthese des Östrons selbst³ auch die Herstellung zahlreicher Analoga⁴ ermöglicht hat. Wie die in der Tabelle angegebenen Ausbeuten zeigen, führt dieser synthetische Weg durchaus leicht zu den B-Homoöstron-Derivaten. Ausgehend vom Homoöstradiol-methyläther **4**, können B-Homologa der therapeutisch wichtigen 19-Norsteroide (z. B. **6**) ebenfalls hergestellt werden.

Bemerkenswert ist der stereospezifische Ablauf der Reduktionsstufe **h**, welcher röntgenographisch sichergestellt werden konnte (siehe unten). Analoge Versuche anderer Autoren⁵, B-Noröstron nach der gleichen Methodik herzustellen, scheiterten insofern an dieser Stufe, als die als Hauptprodukt erhaltenen Isomeren nicht die «natürliche» relative Konfiguration aufwiesen. Beispiele für die Reduktion nichtplanarer Styrolsysteme wie **3**⁶ waren nicht bekannt, und das Resultat war auch auf Grund mechanistischer Überlegungen⁷ nicht vorausagbar.

Im Reaktionsprodukt der Hydrierungsstufe **f** konnte neben **3** auch **7** aufgefunden werden. Eine ähnliche Hydrierung des aus **2** in Stufe **d** erhaltenen Alkohols führte sogar zu einem (trennbaren) 1:1-Gemisch der $\Delta 8$ - und $\Delta 8(14)$ -Isomeren. Durch eine mit Wasserstoff gesättigte Pd/C-Oberfläche wird **3** teilweise in **7** umgewandelt⁸, das sich einer anschliessenden Hydrierung entzieht. In dieser Hinsicht scheint also das Paar **3**–**7** eher zum Beispiel, den $\Delta 8$ und $\Delta 8(14)$ Cholestenen⁹ als dem (erst kürzlich untersuchten¹⁰) $\Delta 8$ – $\Delta 8(14)$ -Dehydroöstron-System nahe zu stehen. Eine Erklärung für dieses Verhalten kann in der Nichtplanarität des Chromophors und in der ungünstigen Halbwanne-Konformation des Ringes B in **3** gefunden werden. Präparativ sind übrigens die $\Delta 8(14)$ -Dehydro-B-homoöstron-Derivate, ausgehend von **2**, durch sukzessive Reduktion mit NaBH_4 und $\text{Li}/\text{NH}_3/\text{Anilin}$ leicht zugänglich.

Wie bereits erwähnt, haben wir die relative Konfiguration unseres (\pm)-17 β -Acetoxy-3-methoxy-B-homoöstra-1,3,5(10)-trien (**4**-Acetat) durch eine Röntgenanalyse sichergestellt (siehe Figur). Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 11,53$, $b = 8,01$ und $c = 20,53 \text{ \AA}$; $\beta = 94^\circ 23'$, mit 4 Molekülen in der Elementarzelle. Die Struktur wurde durch Anwendung direkter Methoden (symbolische Addition)¹¹ ermittelt und mit Hilfe des Verfahrens der kleinsten Quadrate bis zu einem R-Faktor von 0,13 für 1254 beobachtete Reflexionen verfeinert. Aus dieser Analyse geht überdies hervor, dass Ring B in **4** in der festen Phase als «erweiterter Sessel» vorliegt. Dieser Befund steht in Einklang mit den, kürzlich veröffentlichten Ergebnissen einer NMR-



¹ Semisynthetisch dargestellte B-Homosteroide mit einem *nicht-aromatischen* Ring A sind bekannt: a) H. J. RINGOLD, J. Am. chem. Soc. 82, 961 (1960); b) J. HIMIZU, Yakugaku Zasshi 81, 1654 (1961); 83, 620 (1963); Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 13, 1145 (1965); c) L. KOHOUT, F. FAJKOS und S. SORM, Coll. Czech. chem. Commun. 32, 1210 (1967); d) L. H. KNOX, E. VELARDE, S. BERGER, I. DELFIN, R. GOLZEMHOVSKY und A. D. CROSS, J. org. Chem. 30, 4160 (1965); e) H. CARPIO, A. CRUZ, M. G. TERAN MEDINA und J. A. EDWARDS, J. org. Chem. 30, 4154 (1966); f) J. TADANIER, J. org. Chem. 31, 2124, 3204 (1966); Tetrahedron Lett. 1345 (1964); g) J. A. EDWARDS, USP 3,394,188 (23 July 1968).

² S. N. ANANCHENKO und I. V. TORGOV, Dokl. Akad. Nauk SSSR 127, 553 (1959).

³ Zusammenfassung: T. B. WINDHOLZ und M. WINDHOLZ, Angew. Chem. 76, 249 (1964).

⁴ Bei einer Mehrzahl dieser Analoga wurde die relative Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome (insbesondere von C_8 und C_9) nicht aufgeklärt: s. die Zusammenfassung von P. MORAND und J. LYALL, Chem. Rev. 68, 85 (1968).

⁵ J. H. BURCKHALTER und F. C. SCIAVOLINO, J. org. Chem. 32, 3968 (1967); H. HEIDEPRIEM, C. RUFER, H. KOSMOL, E. SCHROEDER und K. KIESLICH, Ann. Chem. 712, 155 (1968); C. RUFER, Ann. Chem. 717, 228 (1968).

⁶ Die Verdrehung des Styrolsystems in **3** beträgt gemäss Dreiding-Modellen $\pm 55^\circ$; ihre Auswirkung auf die UV-Absorptionsspektren ist deutlich.

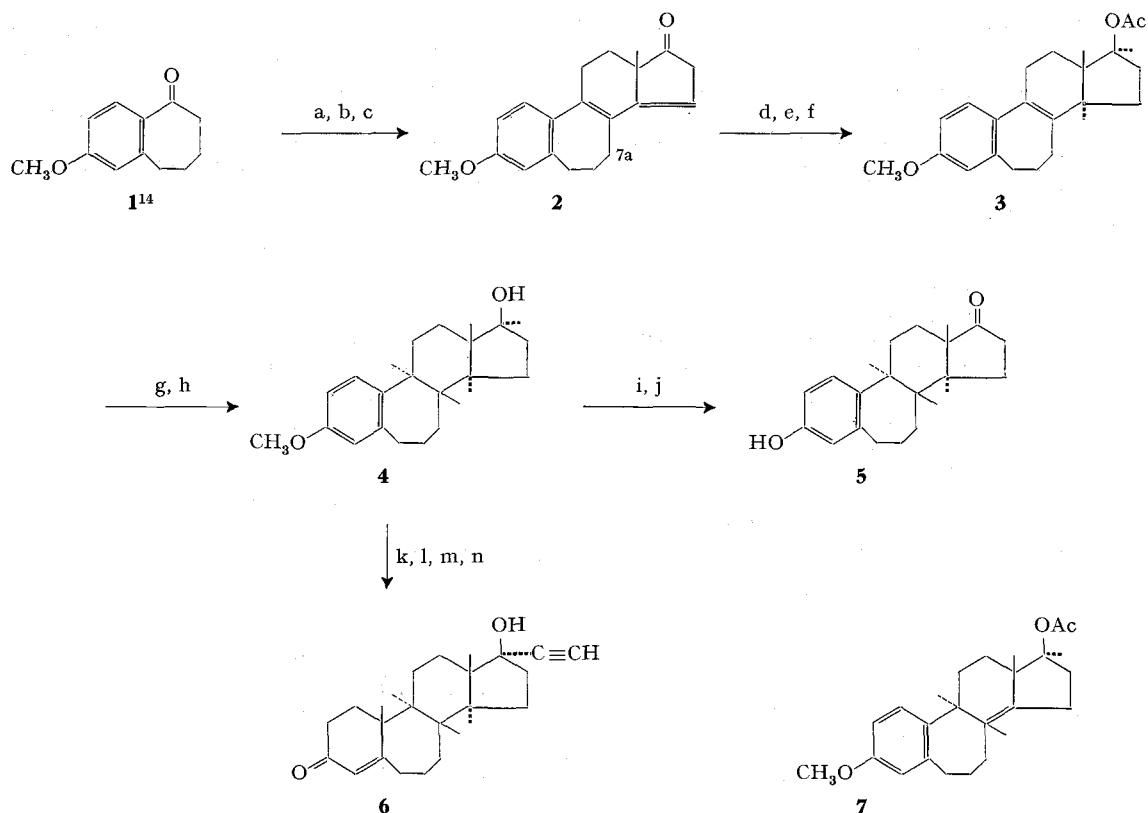
⁷ H. SMITH, *Organic Reactions in Liquid Ammonia* (Interscience Publishers Inc., New York 1963), p. 227.

⁸ Die stereochemischen Voraussetzungen solcher Reaktionen wurden von J. B. BREAM, D. C. EATON und H. B. HENBEST untersucht: J. chem. Soc. 1974 (1957). Auf Grund dieser Arbeit scheint es berechtigt zu sein, die relative Konfiguration des Kohlenstoffatoms **9** in unserer Verbindung **7** als 9α H anzunehmen.

⁹ L. F. FIESER und M. FIESER, *Steroids* (Reinhold Publishing Corp., New York 1959), p. 260.

¹⁰ a) L. RE, D. B. R. JOHNSTON, D. TAUB und T. B. WINDHOLZ, Steroids 8, 365 (1966); b) W. F. JOHNS, J. org. Chem. 31, 3780 (1966).

¹¹ L. KARLE und I. L. KARLE, Acta crystallogr. 21, 849 (1966).



a, $\text{CH}_2=\text{CHMgCl}/\text{THF}$; $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$; b, 2-Methylcyclopentan-1,3-dion, Xylool, Triäthylendiamin, 140° . Wurde die Kondensation in Abwesenheit der Base¹⁵ ausgeführt, so sank die Ausbeute an (chromatographisch isoliertem) Secohomoesteroide wegen Zunahme der konkurrierenden Dehydratisierung des Vinylcarbinols; c, TsOH , Benzol; d, NaBH_4 , 0° ; e, Ac_2O , Pyridin; f, $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{CaCO}_3$; g, NaOH ; h, $\text{Li}/\text{NH}_3/\text{Anilin}$; i, «Jones-Reagenz»; j, Pyridin-HCl; k, $\text{Li}/\text{NH}_3/\text{EtOH}$; l, $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$, 2-Butanon, Benzol, 80° ; m, $\text{LiC}\equiv\text{CH}$, Äthylen-diamin; n, HCl/MeOH .

Untersuchung an Benzozyklohepten-Derivaten in Lösung¹², nicht aber mit den Erwartungen, welche sich aus der rechnerischen Abschätzung der relativen Stabilitäten der drei Konformeren (Sessel, Wanne und Zwischenwanne) für unsubstituierte Zyklohepten ergeben¹³, da nach diesen die Wannenform bevorzugt sein sollte.

Summary. (\pm)-B-Homoestrone and its derivatives, a hitherto unknown class of compounds, were synthesized from 3-methoxybenzosuberone as the starting material. Introduction of the asymmetric centers could be achieved with a high degree of stereoselectivity; the correct, 'estrone-like' relative configuration of these centers was demonstrated by X-ray crystallographical analysis, carried out on a single crystal of (\pm) 17β -acetoxy-3-methoxy-B-homoestra-1, 3, 5(10)-triene.

E. GALANTAY and H. P. WEBER

Research Department Sandoz Pharmaceuticals, Inc., Hanover (N.J. 07936, USA) and Physikalisch-Chemische Laboratorien, Pharmazeutische Forschung, Sandoz AG, 4000 Basel (Schweiz), 4. Februar 1969.

Verbind- dung	Schmelz- punkt (°C) ^a	UV ^b : $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ)	NMR ^c : 13-CH ₃ , δ, cps	Ausbeute , %, d. Th
2	149–152	287 (24000)	70.5	a, b, c: 33
3	103–106	254 (11900)	55.4	d, e, f: 74
4	96–99	276 (1920), 285 (1700)	49.6	g, h: 69
4-Acetat	127–128	276 (1820), 283 (1680)	52.6	
5	173–174	226 (7130), 278 (1950)	56.5	i, j: 85
6	186–188	238 (14500)	54.0	
7	91–93	277 (1730), 287 (1700)	64.4	

^a Unkorrigiert; Thomas-Hoover-Schmelzpunktapparat. ^b Model 14 Cary Spektrophotometer. ^c Varian A-60; Lösungen in CDCl_3 bzw. bei 5, CDCl_3 : $(\text{CD}_3)_2\text{SO} = 7:3$.

¹² G. L. BUCHANAN und J. M. McCRAE, Tetrahedron 23, 279 (1967); s. auch S. KABUSS, H. FRIEBOLIN und H. SCHMID, Tetrahedron Lett. 469 (1965).

¹³ R. PAUCZ und D. GINSBURG, Tetrahedron 9, 40 (1960).

¹⁴ A. M. KHAN, G. R. PROCTOR und L. REES, J. chem. Soc. 990 (1966).

¹⁵ C. K. KUO, D. TAUB und N. L. WENDLER, J. org. Chem. 33, 3126 (1968).