

## 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.

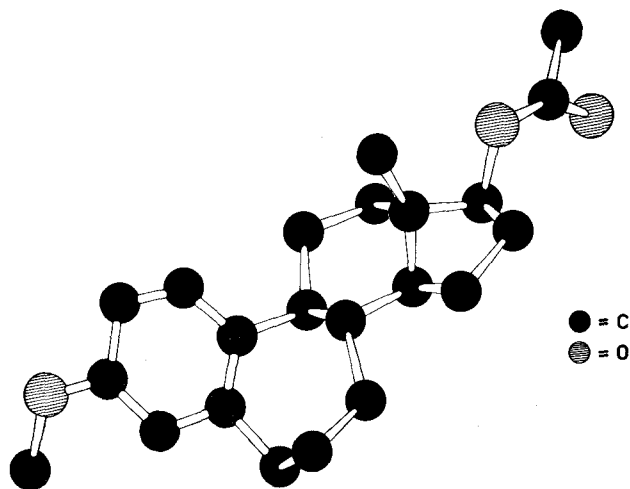
Synthese von ( $\pm$ )-B-Homoöstron

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** dargestellt<sup>1</sup>. Die im Formelschema illustrierte Synthese fusst auf einer früheren Arbeit von TORGOV und ANANCHENKO<sup>2</sup>, welche ausser einer praktischen Synthese des Östrons selbst<sup>3</sup> auch die Herstellung zahlreicher Analoga<sup>4</sup> 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-Norsterioide (z.B. **6**) ebenfalls hergestellt werden.

Bemerkenswert ist der stereospezifische Ablauf der Reduktionsstufe h, welcher röntgenographisch sichergestellt werden konnte (siehe unten). Analoge Versuche anderer Autoren<sup>5</sup>, 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**<sup>6</sup> waren nicht bekannt, und das Resultat war auch auf Grund mechanistischer Überlegungen<sup>7</sup> nicht voraus-sagbar.

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** umgewandelt<sup>8</sup>, das sich einer anschliessenden Hydrierung entzieht. In dieser Hinsicht scheint also das Paar **3-7** eher zum Beispiel, den  $\Delta^8$  und  $\Delta^8(14)$  Cholestenen<sup>9</sup> als dem (erst kürzlich untersuchten<sup>10</sup>)  $\Delta^8$ - $\Delta^8(14)$ -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<sub>4</sub> und Li/NH<sub>3</sub>/Anilin leicht zugänglich.

Wie bereits erwähnt, haben wir die relative Konfiguration unseres ( $\pm$ )-17 $\beta$ -Acetoxy-3-methoxy-B-homoöstra-1,3,5(10)-triens (**4**-Acetat) durch eine Röntgenanalyse sichergestellt (siehe Figur). Die Verbindung kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe P2<sub>1</sub>/c, a = 11,53, b = 8,01 und c = 20,53 Å;  $\beta$  = 94°23', mit 4 Molekülen in der Elementarzelle. Die Struktur wurde durch Anwendung direkter Methoden (symbolische Addition)<sup>11</sup> 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-



<sup>1</sup> Semisynthetisch dargestellte B-Homosterioide 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).

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

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

<sup>4</sup> Bei einer Mehrzahl dieser Analoga wurde die relative Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome (insbesondere von C<sub>8</sub> und C<sub>9</sub>) nicht aufgeklärt: s. die Zusammenfassung von P. MORAND und J. LYALL, Chem. Rev. 68, 85 (1968).

<sup>5</sup> J. H. BURCKHALTER und F. C. SCIACVOLINO, J. org. Chem. 32, 3968 (1967); H. HEIDPRIEM, C. RUFER, H. KOSMOL, E. SCHROEDER und K. KIESLICH, Ann. Chem. 712, 155 (1968); C. RUFER, Ann. Chem. 717, 228 (1968).

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

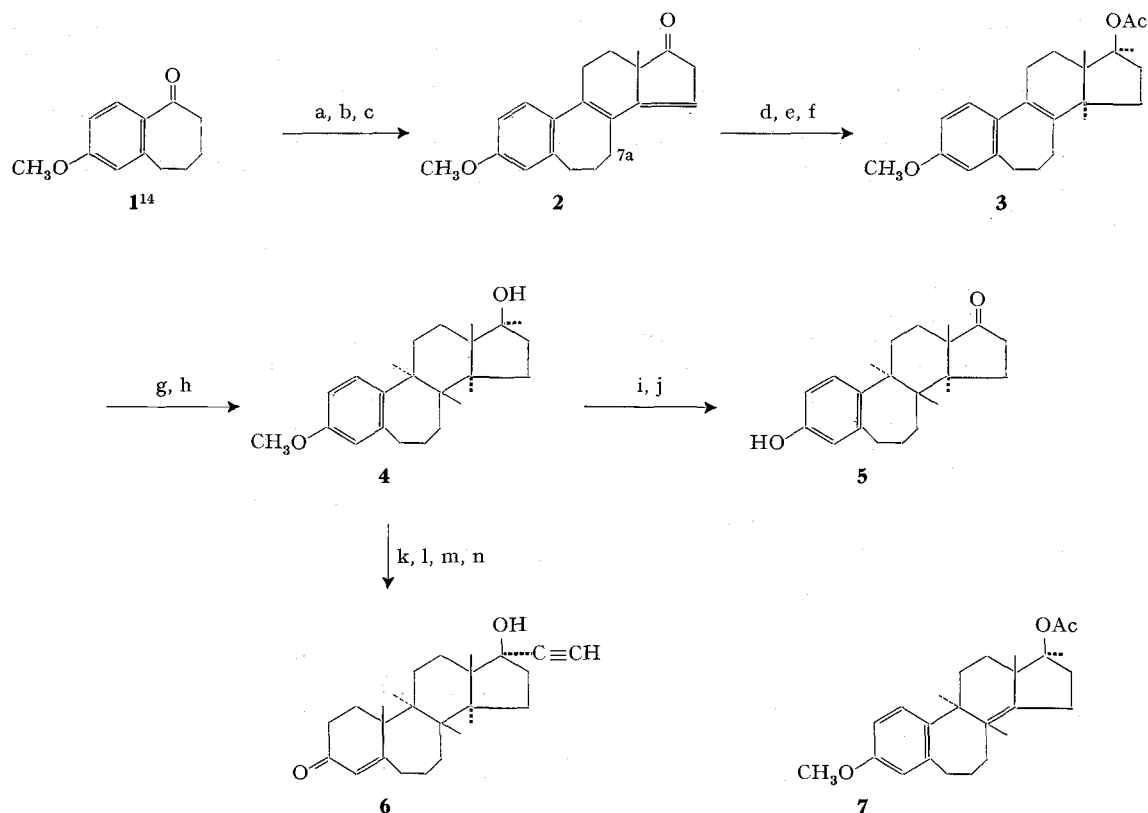
<sup>7</sup> H. SMITH, Organic Reactions in Liquid Ammonia (Interscience Publishers Inc., New York 1963), p. 227.

<sup>8</sup> Die stereochemischen Voraussetzungen solcher Reaktionen wurden von J. B. BREM, 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 9 $\alpha$  H anzunehmen.

<sup>9</sup> L. F. FIESER und M. FIESER, Steroids (Reinhold Publishing Corp., New York 1959), p. 260.

<sup>10</sup> 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).

<sup>11</sup> L. KARLE und I. L. KARLE, Acta crystallogr. 27, 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, Xylol, Triäthylendiamin,  $140^\circ$ . Wurde die Kondensation in Abwesenheit der Base<sup>15</sup> ausgeführt, so sank die Ausbeute an (chromatographisch isoliertem) Secohomosteroid wegen Zunahme der konkurrierenden Dehydratisierung des Vinylcarbinols; c,  $\text{TsOH}$ , Benzol; d,  $\text{NaBH}_4$ ,  $0^\circ$ ; e,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Pyridin; f,  $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{CaCO}_3$ ; g,  $\text{NaOH}$ ; 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,  $80^\circ$ ; m,  $\text{LiC}\equiv\text{CH}$ , Äthylendiamin; n,  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ .

Untersuchung an Benzozyklohepten-Derivaten in Lösung<sup>12</sup>, nicht aber mit den Erwartungen, welche sich aus der rechnerischen Abschätzung der relativen Stabilitäten der drei Konformeren (Sessel, Wanne und Zwischenwanne) für unsubstituierte Zyklohepten ergeben<sup>13</sup>, 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 ( $\pm$ )-17 $\beta$ -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.

Verbindung	Schmelzpunkt ( $^\circ\text{C}$ ) <sup>a</sup>	UV <sup>b</sup> : $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}}$ nm ( $\epsilon$ )	NMR <sup>c</sup> : 13-CH <sub>3</sub> , $\delta$ , 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	

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

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

<sup>13</sup> R. PAUCZ und D. GINSBURG, Tetrahedron 9, 40 (1960).

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

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