

Rel. Konfiguration und Kristallstruktur eines Bufadienolid-Analogons

Tony Debaerdemaeker und Ulf Thewalt*

Sektion für Röntgen- und Elektronenbeugung der Universität Ulm,
D-7900 Ulm-Donau, und

Wolfgang Kreiser* und Henning A. F. Heinemann

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Schleinitzstraße, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 12. April 1978

Die Röntgenstrukturanalyse am Perhydrostilben- α -Pyron 4 bringt den überraschenden Befund einer *cis*-Anordnung der Substituenten im Cyclopentanring. Im übrigen entspricht die Konformation des Moleküls weitgehend der Verbindung 3.

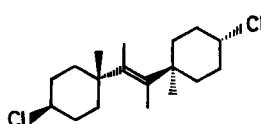
Rel. Configuration and Crystal Structure of a Bufadienolide Analogue

The X-ray analysis of 4 surprisingly proved a *cis* substitution pattern within the five-membered ring. Furthermore a conformational similarity between 3 and 4 is shown.

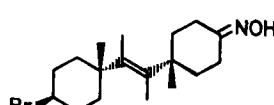
Seit dem Auffinden der außerordentlichen physiologischen Wirkung des Diethylstilbostrols¹⁾ hat es nicht an Versuchen gefehlt, dessen offensichtliche pharmakologische Verwandtschaft mit dem weiblichen Sexualhormon Östradiol über Ähnlichkeiten in Funktionalität und molekularem Aufbau zu begründen²⁾. Im Laufe der näheren Prüfung solcher Modellvorstellungen folgten einer ersten unvollständigen Röntgenstrukturanalyse³⁾ aus dem Jahre 1941 genauere Röntgenuntersuchungen des Diethylstilbostrols^{4, 5)} erst im Jahre 1969.

Eine Erweiterung erfuhrt das Konzept, als Inhoffen⁶⁾ – auf der Suche nach Wirkstoffen von der Art der männlichen Sexualhormone – das konformativ flexible Perhydrostilben-Grundgerüst als Analogon der Androgene einführte. Auf dieser Grundlage wurde in den darauffolgenden Jahren eine vielfältige Variation von Konstitutionsparametern vorgenommen und zahlreiche Perhydrostilben-Analoga der wichtigsten Steroidklassen synthetisiert.

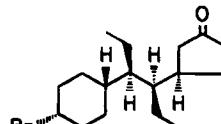
Als Leitfaden zur Fortentwicklung dieser Bemühungen dienten in erster Linie biologische Testverfahren; daneben wurden jedoch spezielle Derivate für die Röntgenstrukturanalyse hergestellt und damit das Postulat von der steroidähnlichen Raumerfüllung und Distanz der funktionellen Gruppen überprüft. In der Perhydrostilben-Reihe liegen bislang Kristallstrukturuntersuchungen für die angulär methylierten Butene^{7–9)} 1 und 2 sowie für das *threo*-Hexan-Derivat^{10, 11)} 3 vor.



1



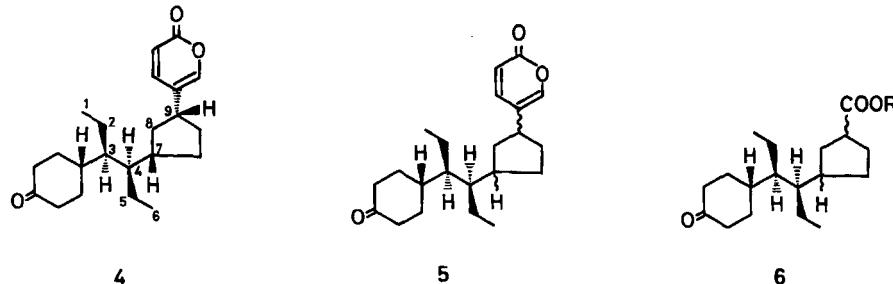
2



3

Während **1** im Kristall eine ungewöhnliche Konformation einnimmt, die auch Gegenstand von empirischen Kraftfeld-Rechnungen¹²⁾ geworden ist, und **2** infolge der unerwarteten *syn*-Einstellung beider Cyclohexanringe eine fast kugelige Gestalt annimmt, entspricht die Atomanordnung in **3** der Erwartung.

Bei aller Zurückhaltung, die Übertragung von Kristalldaten auf Verhältnisse in Lösung betreffend, muß dem Strukturtyp **3** die bessere Annäherung an die Inhoffensche Vorstellung²⁾ zugesprochen werden. Einerseits bemüht, das Perhydrostilben-Grundgerüst auf andere physiologische Wirkungsbereiche auszudehnen, andererseits zur Prüfung der Frage ob die für **3** gefundene Konformation allgemein in Kristallen der *threo*-Hexan-Serie – auch bei andersartiger funktioneller Substitution – anzutreffen ist, haben wir u. a. das α -Pyron **4** synthetisiert¹³⁾.



Ausgehend von Diethylstilböstrol ließ sich im Zuge einer längeren, auf die Darstellung unnatürlicher Herzgifte gerichteten Synthesefolge allein das bei 113°C schmelzende Budsadienolid-Analogon **4** als *kristallisiertes* Zwischenprodukt isolieren. Der Anteil der kristallisierten Fraktion **4** am zunächst als Öl erzeugten Diastereomerengemisch **5** beträgt etwa 40%. Obgleich **4** und **5** sich physiologisch inaktiv verhalten, konnte für die nach Reduktion des Ketons darstellbaren Folgeprodukte eine unterschiedliche positiv inotrope Wirkung gefunden werden. Diese Folgeprodukte fallen – unabhängig von ihrer Herkunft aus **5** oder kristallisiertem **4** – ausnahmslos ölig an. Um eine Korrelation der biologischen Tests mit der relativen Konfiguration (bei den hier vorgestellten Substanzen handelt es sich um Racemate) herzustellen, war man demnach gezwungen, sich auf Verbindung **4** zu beziehen.

Die Bestimmung der relativen Konfiguration von **4** erweckt zudem aus anderen Gründen einiges Interesse: Von den vier Chiralitätszentren der Verbindungen **4** und **5** sind zwei – die der Hexankette – eindeutig, auf Grund ihrer Herkunft aus *racem.* Hexöstrol – der *threo*-Reihe zuzuordnen. Da das Chiralitätszentrum 7 bei der oxidativen Spaltung eines Cyclohexan-4-on-Ringes gebildet wird, war hierfür keine asymmetrische Induktion zu erwarten. Demnach sollte das C-Atom 7 mit annähernd gleicher Häufigkeit die *R*- oder *S*-Konfiguration aufweisen. Die Synthese von **5** erfolgt weiterhin über die Zwischenstufe **6**, bei der im Prinzip eine Äquilibrierung an C-9 möglich war. Wir hatten deshalb in unserer früheren Mitteilung¹³⁾ die Vermutung geäußert, daß am Cyclopentanring des Moleküls **4** eine *trans*-Anordnung der Substituenten vorläge, was für das ölige Gemisch **5** lediglich die Existenz zweier Diastereomerer mit 3*R*, 4*R*, 7*S*, 9*S*- und 3*R*, 4*R*, 7*R*, 9*R*-Konfiguration zuläßt. (Da es sich um ein Racemat handelt, soll die vorstehende Kennzeichnung die jeweiligen Enantiomeren der 3*S*, 4*S*, 7*R*, 9*R*- und 3*S*, 4*S*, 7*S*, 9*S*-Anordnung einschließen.)

Überraschenderweise weist die Röntgenstrukturanalyse für **4** 3*R*, 4*R*, 7*S*, 9*R*-Konfiguration (bzw. für sein Enantiomeres 3*S*, 4*S*, 7*R*, 9*S*) nach. Damit wird klar, daß mindestens

40% des ölichen Diastereomerengemisches 5 durch die unerwartete *cis*-Substitution im Fünfring gekennzeichnet sind. Im übrigen läßt sich aus Abb. 1 im Vergleich mit 3 der Schluß ziehen, daß die *threo*-Anordnung der Hexankette für die Gestalt der Molekel im Kristallverband offenbar von größerem Einfluß ist, als die Art der Substituenten.

Röntgenstrukturanalyse

4 bildet farblose Kristalle. Kristalldaten: Raumgruppe $P\bar{1}$, Gitterkonstanten $a = 1052.7$ (6), $b = 1386.2$ (6), $c = 835.4$ (4) pm, $\alpha = 109.34$ (5), $\beta = 98.19$ (5) und $\gamma = 113.78$ (5)°; $Z = 2$. Die Intensitäten von 1950 unabhängigen Reflexen wurden auf einem STOE-4-Kreis-diffraktometer gesammelt (graphit-monochromatisierte Cu-Strahlung, $\lambda = 154.179$ pm; 1595 Reflexe beobachtet, d. h. $I_o > 1.5 \sigma(I_o)$). Die Kristallstruktur wurde mit Hilfe des MULTAN-Programmes¹⁴⁾ bestimmt (300 E -Werte mit $E > 1.37$). Eine Fourier-Synthese, die dem wahrscheinlichsten Phasenvorschlag entsprach, zeigte alle Nicht-Wasserstoffatome. Einer Differenz-Fourier-Synthese am Ende der anisotropen Verfeinerung dieser Atome ließen sich die Koordinaten aller Wasserstoffatome entnehmen. Der endgültige R -Index ($= \Sigma ||F_o|| - |F_c|| / \Sigma |F_o||$) nach Einschluß der H-Atome mit isotropen Temperaturkoeffizienten in der Verfeinerung basierend auf den 1595 beobachteten Reflexen beträgt 0.072.

Die endgültigen Atomkoordinaten sind in Tab. 1 aufgeführt, die daraus berechneten Bindungsabstände und -winkel in Tab. 2. Ein einzelnes Molekül ist in Abb. 1 dargestellt. Die Bindungsabstände und -winkel stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den entsprechenden Größen in vergleichbaren Verbindungen überein. Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Strukturbestimmung besteht in der oben diskutierten *cis*-Anordnung der beiden Substituenten am Cyclopentanring.

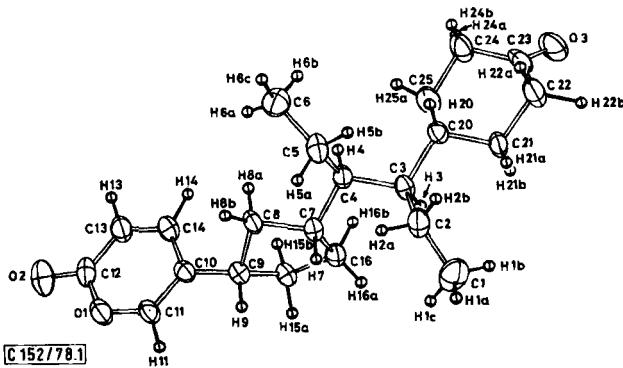


Abb. 1. Eine ORTEP-Zeichnung eines einzelnen Moleküls von 4

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Tab. 1. Atomparameter (alle Werte $\times 10^4$). Die anisotropen Temperaturfaktoren haben die Form $T = \exp[-(B_{11} \cdot h^2 + \dots + B_{23} \cdot k \cdot l + \dots)]$

Tab. 2. Bindungsabstände und -winkel. Die mittleren Fehler für Abstände zwischen Nicht-Wasserstoffatom — bzw. für C—H-Abstände betragen 0.5 bzw. 4.0 pm. Der mittlere Fehler für Bindungswinkel, an dem keine H-Atome beteiligt sind, beträgt 0.6°

Tab. 1

Atom	x	y	z	b_{10}	b_{22}	b_{33}	b_{23}	b_{13}	b_{12}
O(1)	-489 (2)	740 (3)	14144 (3)	166.2	111.5	297.4	139.7	217.2	175.9
O(2)	-2531 (3)	7407 (3)	46242 (2)	192.8	210.3	446.8	325.2	259.7	162.7
O(3)	8339 (3)	4896 (2)	82114 (4)	227.2	110.3	346.4	119.9	322.2	161.7
C(1)	8273 (4)	10067 (4)	11016 (7)	189.5	102.3	538.3	245.3	133.9	102.2
C(2)	6926 (3)	9103 (3)	9514 (5)	128.1	81.0	431.2	225.1	210.5	114.0
C(3)	6141 (3)	1946 (3)	9659 (4)	122.8	83.8	221.2	151.7	148.6	131.8
C(4)	4426 (3)	7520 (3)	9357 (4)	104.3	86.1	179.0	100.7	91.8	106.6
C(5)	3692 (3)	7405 (3)	7535 (4)	146.3	139.6	222.1	199.3	165.3	187.9
C(6)	2190 (4)	6348 (3)	6531 (5)	180.6	147.9	208.8	130.9	129.6	131.8
C(7)	4246 (3)	8311 (3)	10937 (4)	107.2	83.9	204.6	123.9	116.6	111.2
C(8)	2616 (3)	7946 (3)	10781 (4)	125.3	94.2	194.2	110.2	127.7	135.1
C(9)	2703 (3)	8592 (3)	12736 (4)	124.4	81.8	189.1	103.9	128.5	115.9
C(10)	1238 (3)	8207 (3)	13072 (4)	139.2	84.0	163.2	94.7	96.2	137.7
C(11)	797 (3)	8993 (3)	17572 (4)	139.5	91.2	242.0	114.9	217.0	132.4
C(12)	-1417 (3)	7568 (3)	13843 (5)	116.7	148.9	273.5	196.0	164.0	164.4
C(13)	-987 (3)	7409 (3)	10707 (5)	138.0	100.2	312.5	164.9	171.7	140.7
C(14)	278 (5)	7015 (3)	12629 (4)	151.8	97.1	238.6	138.0	154.1	163.0
C(15)	3800 (6)	8373 (3)	13979 (4)	132.4	82.2	215.3	151.5	124.2	134.4
C(16)	4020 (3)	8793 (3)	12581 (4)	161.8	98.6	198.6	104.1	91.3	124.7
C(20)	6415 (3)	9793 (3)	8399 (4)	119.2	75.1	189.3	105.6	143.5	100.1
C(21)	9057 (3)	7396 (3)	8790 (5)	111.3	83.2	321.3	139.8	193.6	123.0
C(22)	8136 (4)	6489 (3)	7620 (5)	179.5	121.0	367.8	197.0	282.4	199.6
C(23)	7691 (4)	5375 (3)	7823 (4)	208.6	117.8	200.3	74.7	169.2	244.9
C(24)	6057 (4)	4891 (3)	7508 (6)	175.9	83.0	540.4	182.9	313.3	157.8
C(25)	5754 (4)	5842 (3)	8658 (5)	161.7	68.2	443.5	169.5	275.7	105.9
H(1a)	8618 (47)	10742 (39)	11055 (60)	10.9					
H(1b)	9030 (45)	9759 (32)	11525 (56)	9.8					
H(1c)	7927 (46)	10244 (38)	12136 (58)	10.3					
H(2a)	6117 (39)	8371 (22)	9241 (49)	8.1					
H(2b)	7156 (37)	8949 (30)	8318 (46)	7.3					
H(3)	6653 (28)	7152 (21)	10805 (34)	4.3					
H(4)	4011 (29)	6722 (24)	9321 (26)	4.9					
H(5a)	3576 (31)	8152 (21)	9241 (26)	8.0					
H(5b)	4329 (38)	7429 (21)	6669 (46)	1.6					
H(6a)	4329 (31)	7429 (21)	7177 (47)	7.8					
H(6b)	2383 (63)	5670 (52)	6393 (75)	14.0					
H(6c)	1732 (48)	6262 (39)	5101 (60)	11.2					
H(7)	4667 (36)	9141 (29)	1048 (44)	7.0					
H(8a)	2099 (29)	7035 (24)	10158 (36)	5.0					
H(8b)	1976 (34)	8096 (28)	9747 (42)	6.8					
H(9)	3179 (35)	9457 (29)	13061 (44)	7.1					
H(11)	1481 (31)	9910 (26)	14153 (28)	5.6					
H(13)	-1654 (36)	5871 (26)	17210 (41)	6.3					
H(14)	409 (39)	6323 (31)	10162 (44)	7.8					
H(15a)	320 (37)	8996 (31)	15116 (45)	7.4					
H(15b)	3190 (33)	7593 (27)	13250 (41)	6.2					
H(16a)	5052 (34)	9016 (23)	12352 (41)	6.1					
H(16b)	4973 (34)	9039 (28)	12438 (43)	6.4					
H(16c)	5988 (32)	6720 (26)	1030 (40)	5.0					
H(21a)	8485 (42)	8077 (33)	8489 (52)	9.2					
H(21b)	8558 (36)	7601 (29)	10162 (44)	7.3					
H(22a)	7881 (32)	6278 (26)	6326 (29)	6.1					
H(22b)	9692 (52)	6711 (42)	8156 (65)	12.2					
H(24a)	5709 (39)	4256 (31)	7958 (47)	8.1					
H(24b)	5650 (60)	4806 (49)	6090 (74)	14.7					
H(25a)	4782 (38)	5437 (32)	8232 (46)	7.9					
H(25b)	6140 (40)	6161 (34)	10225 (68)	8.4					

Tab. 2

C1	— C2	153.0 pm	C1	— C2	113.0 pm
C2	— C3	153.3	C2	— C3	112.3
C3	— C4	155.9	C2	— C4	111.7
C4	— C5	154.3	C3	— C5	112.0
C5	— C6	151.3	C3	— C6	110.7
C6	— C7	152.6	C3	— C7	110.7
C7	— C8	155.3	C4	— C6	113.7
C8	— C9	154.9	C4	— C7	115.6
C9	— C10	151.7	C5	— C7	114.5
C10	— C11	154.2	C6	— C8	114.3
C11	— C12	150.0	C7	— C9	103.7
C12	— C13	128.8	C8	— C9	114.6
C13	— C14	140.9	C9	— C10	120.2
C14	— C10	143.7	C10	— C11	119.9
C15	— C16	154.3	C9	— C10	122.6
C16	— C17	155.5	C11	— C10	112.5
C17	— C18	154.7	C10	— C11	121.3
C18	— C20	156.7	C11	— C12	121.2
C19	— C21	152.8	C12	— C13	116.6
C20	— C21	154.8	C13	— C14	127.4
C21	— C22	154.8	C14	— C15	114.0
C22	— C23	150.4	C15	— C16	105.5
C23	— C24	151.7	C16	— C17	106.2
C24	— C25	154.0	C17	— C18	110.5
C25	— C20	152.5	C18	— C19	106.8
C20	— C21	152.5	C19	— C22	114.2
C21	— C22	152.3	C22	— C23	122.8
C22	— C23	152.4	C23	— C24	115.2
C24	— C25	154.0	C25	— C20	122.0
C25	— C26	152.5	C26	— C23	109.8
C26	— C27	152.0	C27	— C28	114.2
C28	— C29	152.4	C29	— C30	112.2
C29	— C31	152.7	C30	— C31	110.5
C31	— C30	152.5	C32	— C33	112.3
C32	— C30	152.5	C33	— C34	106.8
C34	— C35	152.5	C35	— C36	114.2
C36	— C37	152.3	C37	— C38	109.2
C38	— C39	152.8	C39	— C40	112.8
C40	— C39	152.4	C41	— C42	115.2
C42	— C43	152.4	C43	— C44	122.0
C44	— C45	152.5	C45	— C46	109.8
C46	— C47	152.5	C47	— C48	114.2
C48	— C49	152.5	C49	— C50	114.2

Literatur

- E. C. Dodds, L. Goldberg, W. Lawson und R. Robinson, Proc. Roy. Soc., London, Ser. B 127, 140 (1939).
- H. H. Inhoffen, Angew. Chem. 63, 297 (1952).
- G. Giacometto und E. Bianchi, Gazz. Chim. Ital. 71, 667 (1941).
- I. E. Smiley und M. G. Rossman, Chem. Commun. 1969, 198.
- B. Busetta und M. Hospital, C. R. Acad. Sci., Sér. C 269, 1521 (1969).
- H. H. Inhoffen, K. Radscheit, U. Stache und V. Koppe, Liebigs Ann. Chem. 684, 24 (1965).
- D. Mootz und E. Mootz, Angew. Chem. 79, 408 (1967); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 445 (1967).
- D. Mootz, Acta Crystallogr., Sect. B 24, 839 (1968).
- D. Mootz und B. Berking, Acta Crystallogr., Sect. B 25, 828 (1969).
- H. H. Inhoffen, W. Kreiser und N.-J. Myung, Liebigs Ann. Chem. 739, 108 (1970).
- H. Wunderlich und D. Mootz, Acta Crystallogr., Sect. B 27, 2437 (1971).
- C. Altona und M. Sundaralingam, Tetrahedron 26, 925 (1970).
- W. Kreiser und H. A. F. Heinemann, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1222.
- G. Germain, P. Main und M. M. Woolson, Acta Crystallogr., Sect. A 27, 368 (1971).