

## Synthese, Kristallstruktur und absolute Konfiguration des $\beta$ -Phenylsulfonylessigsäure-methylester-Derivates von Testosteron

Peter Hütter<sup>a</sup>, Werner Winter<sup>\*a</sup>, Dieter Handschuh<sup>b</sup>  
und Wolfgang Voelter<sup>\*b</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen<sup>a</sup>,  
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

Abteilung für Organische und Physikalische Biochemie  
des Physiologisch-chemischen Instituts der Universität Tübingen<sup>b</sup>,  
Hoppe-Seyler-Str. 1, D-7400 Tübingen

Eingegangen am 2. Februar 1981

Durch Alkylierung des dimeren  $\pi$ -Allyl-PdCl-Komplexes **2** von Testosteron (**1**) mit dem Anion des Phenylsulfonylessigsäure-methylesters wird das in  $\beta$ -Stellung substituierte Testosteronderivat **3** erhalten. **3** kristallisiert in der Raumgruppe  $P2_12_12_1$  mit  $a = 6.229(1)$ ,  $b = 18.342(1)$ ,  $c = 25.705(3)$  Å und  $Z = 4$ . Die Lösung der Struktur gelang mit direkten Methoden;  $R = 0.053$  mit 3732 symmetrieunabhängigen Reflexen. Die absolute Konfiguration wurde aus den Bijvoet-Verhältnissen und dem Hamilton-Test abgeleitet (*S*-Konfiguration an C20). Die Substitution in  $\beta$ -Stellung führt im Vergleich zu Testosteron zu einer stärker ausgeprägten  $1\alpha$ -Sofa-Konformation im A-Ring und zu einer verdrehten Sessel-Konformation des B-Ringes. Die Konformation des D-Ringes wurde quantitativ bestimmt ( $\Delta = 21.5^\circ$ ,  $\varphi_m = 47.5^\circ$ ). Die erhaltenen Moleküldaten wurden mit Literaturwerten verglichen.

### Synthesis, Crystal Structure, and Absolute Configuration of the Methyl $\beta$ -Phenylsulfonylacetate Derivative of Testosterone

Alkylation of the dimeric  $\pi$ -allyl-PdCl complex **2** of testosterone (**1**) with the anion from methyl phenylsulfonylacetate leads to the  $\beta$ -substituted derivative **3**. The compound **3** crystallizes in the space group  $P2_12_12_1$  with  $a = 6.229(1)$ ,  $b = 18.342(1)$ ,  $c = 25.705(3)$  Å, and  $Z = 4$ . The structure was solved from diffractometer data with 3732 independent reflexions by direct methods and refined to  $R = 0.053$ . The absolute configuration was determined by the Bijvoet ratios and the Hamilton test (*S*-configuration at C20). The substitution at the position  $\beta$  leads to a more pronounced  $1\alpha$ -sofa conformation of the ring A in comparison with testosterone and to a distorted chair conformation in the ring B. The conformation of ring D is quantitatively described with  $\Delta = 21.5^\circ$  and  $\varphi_m = 47.5^\circ$ . The results are discussed and compared with data of other compounds given in the literature.

### Einleitung

Um einen möglichst spezifischen Radioimmunoassay für Testosteron zu entwickeln, synthetisierten wir regio- und stereospezifisch einheitliche  $6\alpha$ - und  $6\beta$ -Derivate dieses 4-En-3-ketosteroids. Über die reaktive allylische Position 6 ist es möglich, das Steroid

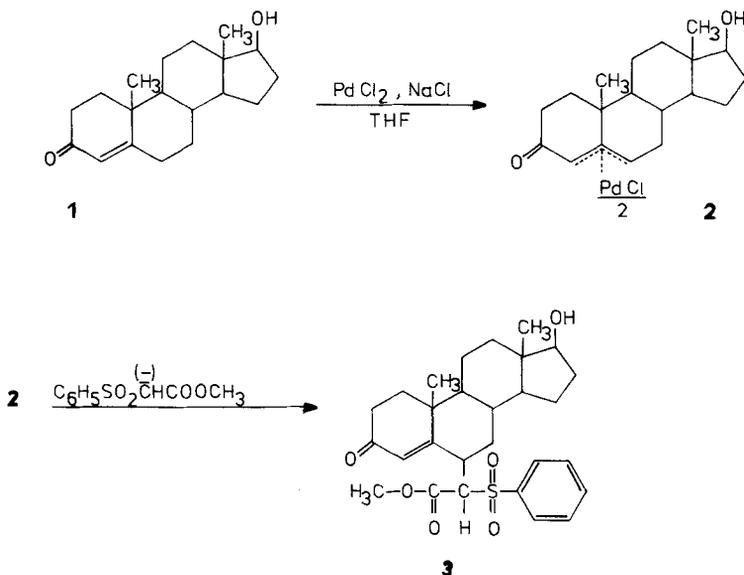
Liebigs Ann. Chem. 1981

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1981  
0170 – 2041/81/1111 – 2045 \$ 02.50/0

über eine C–C-Verknüpfung an einen makromolekularen Träger zu binden, ohne die funktionellen und biologisch wichtigen Gruppen des Steroids zu blockieren.

Als elegante Möglichkeit, C–C-Bindungen in Allylstellung einzuführen, bietet sich die allylische Alkylierung von  $\pi$ -Allylpalladiumchloridkomplexen mit nukleophilen Reagentien an<sup>1–4</sup>). Bei der Reaktion von 4-En-3-ketosteroiden mit Palladiumchlorid und Natriumchlorid in Tetrahydrofuran entstehen ausschließlich die  $\alpha$ -(4–6- $\eta$ )-Palladiumchloridkomplexe, deren Palladiumchloridrest  $\alpha$ -ständig ist<sup>5,6</sup>). Läßt man einen solchen Komplex mit dem Anion eines Malonsäure-dialkylesters in Dimethylsulfoxid reagieren, so entsteht in einer S<sub>N</sub>2-artigen Reaktion das 6 $\beta$ -substituierte Derivat des entsprechenden 4-En-3-ketosteroids<sup>7,8</sup>).

Auch die Alkylierung des dimeren  $\pi$ -Allylpalladiumchloridkomplexes **2** von Testosteron (**1**) mit dem Anion von Phenylsulfonylessigsäure-methylester führt zum 6 $\beta$ -substituierten Testosteronester **3** als Hauptprodukt. Da die genaue räumliche Lage des Substituenten und sein Einfluß auf die Konformation des A- und B-Ringes des Steroidgerüsts von Interesse ist, wurde von **3** eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.



### Röntgenstrukturanalyse von **3**

Die Kristalle wurden aus Ethylacetat als farblose Prismen gewonnen. Die meisten Kristalle waren verzwilligt, es gelang jedoch mit einem Polarisationsmikroskop einen unverzwilligten Kristall der Größe  $0.6 \times 0.2 \times 0.1 \text{ mm}^3$  zu finden, der orthorhombische Beugungssymmetrie und die für die Raumgruppe  $P2_12_12_1$  typischen systematischen Auslöschungen zeigte (Präzessionsfilmaufnahmen). Die Gitterkonstanten wurden mit einem Ausgleichsverfahren anhand von 25 genau zentrierten Reflexen bestimmt (automatisches Vierkreisdiffraktometer Nonius Cad 4). Die wichtigsten Kristalldaten und Datensammlungsparameter sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1. Kristalldaten und Datensammlungsparameter

Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> SO <sub>6</sub>	Meßbereich für $\Theta$ [Grad]	3 – 70
Molmasse	500.66	Maximale Meßzeit [s]	60
Zellkonstanten [Å]	$a = 6.229(1)$ $b = 18.342(1)$ $c = 25.705(3)$	Standardreflexe für Intensitätskontrolle	0 $\bar{7}$ $\bar{1}$ , $\bar{1}$ 5 3, 0 $\bar{8}$ 0
Elementarzellvolumen [Å <sup>3</sup> ]	2593	Scan-Methode	Variable Scan-Geschwindigkeit $\omega/\Theta$ -Scan
Raumgruppe	$P2_12_12_1$	Scan-Breite $\Delta\omega$ [Grad]	$1.0 \pm 0.14 \tan \Theta$
Röntgenographische Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1.282	Anzahl symmetrieunabhängiger Reflexe mit $I \geq 2(I)$	3741
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	1.34	$R$	0.053
Wellenlänge der Röntgenstrahlung [Å]	1.5418 (Cu-K $\alpha$ )	$R_G [\Sigma_w \Delta^2 / \Sigma F_o^2]^{0.5}$	0.056 (Einheitsgewichte)

### Strukturlösung und Verfeinerung

Die Lösung des Phasenproblems gelang mit dem Programmsystem MULTAN 78. Aus dem Phasensatz mit dem höchsten „Combined figure of merit“ (2.35) konnte bereits der größte Teil des Molekülgerüsts als chemisch sinnvolles Fragment erkannt ( $R = 0.34$ ) und mit üblichen Fourier-Methoden zur vollständigen Struktur entwickelt werden. Die „Blocked-full-matrix-least-squares“-Verfeinerung konvergierte nach mehreren Cyclen mit anisotropen Temperaturfaktoren für alle Nicht-Wasserstoffatome bei  $R = 0.052$ . Die Wasserstoffatome wurden in den letzten Cyclen nicht verfeinert, sondern nur noch zur Strukturfaktorrechnung mitverwendet.

Neun starke Reflexe bei kleinen Beugungswinkeln zeigten bei den vorletzten Verfeinerungscyclen stärkere Abweichungen mit  $F_o \gg F_c$ , die vermutlich wegen der Kristallgröße auf Extinktionseffekten beruhen. Sie wurden deshalb in den letzten Verfeinerungscyclen nicht mehr berücksichtigt.

### Bestimmung der absoluten Konfiguration

Eine Verfeinerung mit inversen Atomkoordinaten konvergierte unter identischen Bedingungen bei  $R_G = 0.064$ . Dies bedeutet nach dem statistischen Test von *Hamilton*<sup>9)</sup>, daß die von uns angenommene Konfiguration mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99.5% (dies entspricht einer Signifikanz von  $\alpha = 0.005$ ) die richtige ist. Weiterhin wurden von 11 konfigurationsempfindlichen Reflexen, deren  $F_o(h k l)$ - und  $F_o(\bar{h} \bar{k} \bar{l})$ -Werte sich um 8 – 23% unterschieden, die Bijvoet-Verhältnisse nach

$$B_c = \frac{2[F_c^2(h k l) - F_c^2(\bar{h} \bar{k} \bar{l})]}{F_c^2(h k l) + F_c^2(\bar{h} \bar{k} \bar{l})}$$

berechnet<sup>10)</sup>, um die absolute Konfiguration nach *Bijvoet*<sup>11)</sup> zu bestimmen. Die  $B_o$ -Werte wurden analog mit den  $F_o$ -Werten berechnet und in Tab. 3 den  $B_c$ -Werten gegenübergestellt. Da die jeweiligen Wertepaare großemäßig vergleichbar sind und dieselben Vorzeichen besitzen, folgt auch hieraus, daß die in Tab. 2 angegebenen Atomlagen der richtigen Absolutkonfiguration entsprechen.

Tab. 2. Atomkoordinaten von **3** in Å (Standardabweichungen in Klammern beziehen sich auf die letzten Ziffern)

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>
S1	0.6605(2)	0.4930(1)	0.4597(0)	C18	1.0640(7)	0.7445(2)	0.6097(2)
C1	0.7818(8)	0.4835(2)	0.7445(2)	C19	1.0532(6)	0.4894(2)	0.6630(2)
C2	0.7845(10)	0.4020(3)	0.7551(3)	C20	0.7764(6)	0.4732(2)	0.5319(2)
C3	0.6397(9)	0.3629(2)	0.7139(2)	C21	0.8421(7)	0.3938(2)	0.5321(2)
C4	0.5871(7)	0.3988(2)	0.6589(2)	C22	1.1419(10)	0.3159(3)	0.5254(4)
C5	0.6691(6)	0.4621(2)	0.6410(2)	C23	0.8176(8)	0.4428(2)	0.4092(2)
C6	0.6062(6)	0.4902(2)	0.5806(2)	C24	1.0045(8)	0.4726(3)	0.3891(2)
C7	0.5545(7)	0.5721(2)	0.5834(2)	C25	1.1295(10)	0.4330(3)	0.3495(2)
C8	0.7347(6)	0.6161(2)	0.6124(2)	C26	1.0597(12)	0.3652(3)	0.3310(2)
C9	0.7708(6)	0.5896(2)	0.6753(2)	C27	0.8721(12)	0.3365(3)	0.3515(2)
C10	0.8190(6)	0.5069(2)	0.6810(2)	C28	0.7479(9)	0.3752(3)	0.3910(2)
C11	0.9323(8)	0.6383(2)	0.7085(2)	O12	0.4444(5)	0.4648(2)	0.4594(2)
C12	0.8751(8)	0.7200(2)	0.7056(2)	O11	0.6961(6)	0.5695(1)	0.4483(1)
C13	0.8476(6)	0.7452(2)	0.6425(2)	O210	1.0550(5)	0.3886(2)	0.5326(2)
C14	0.6778(6)	0.6967(2)	0.6129(2)	O211	0.7214(5)	0.3433(1)	0.5311(2)
C15	0.6272(7)	0.7346(2)	0.5551(2)	O17	0.8625(6)	0.8829(2)	0.6452(2)
C16	0.6530(9)	0.8166(2)	0.5698(2)	O3	0.5711(8)	0.3021(2)	0.7261(2)
C17	0.7380(7)	0.8196(2)	0.6328(2)	H170	0.9340(71)	0.8921(23)	0.6110(18)

Tab. 3. Bijvoet-Verhältnisse der 11 konfigurationsempfindlichen Reflexe

<i>hkl</i>	$B_c$	$B_o$	$\sin \Theta$
2 2 1	0.333	0.510	0.2636
1 5 1	0.131	0.146	0.5209
4 3 3	0.109	0.205	0.5209
1 8 4	-0.109	-0.148	0.3832
2 5 5	-0.192	-0.150	0.3664
3 8 5	0.184	0.215	0.5289
1 6 6	-0.302	-0.259	0.3470
1 8 6	0.258	0.219	0.4122
3 8 7	0.196	0.283	0.5544
2 8 11	0.183	0.294	0.5602
1 3 12	-0.206	-0.344	0.4441

Eine abschließende Differenz-Fourier-Synthese zeigte keine signifikanten Peaks oberhalb des Untergrundes und die flache Varianz von  $[w(F_o - F_c)^2]^{1/2}$  gegen  $\sin \Theta$ ,  $|F_o|$ , Reflexparitäten und *hkl* sprach für die Gültigkeit des Gewichtsschemas.

Die Formfaktorkurven sowie die Korrekturglieder für die anomale Dispersion haben wir der Literatur entnommen<sup>12,13</sup>). Neben MULTAN 78 haben wir vor allem das Programmsystem SHELX (*G. M. Sheldrick*) sowie die Programme XANADU (*J. Roberts* und *G. M. Sheldrick*) und PLUTO (*S. Motherwell*) verwendet. Sämtliche Rechnungen wurden auf der Anlage Telefunken TR 440 im Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt. Die endgültigen Atomkoordinaten sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

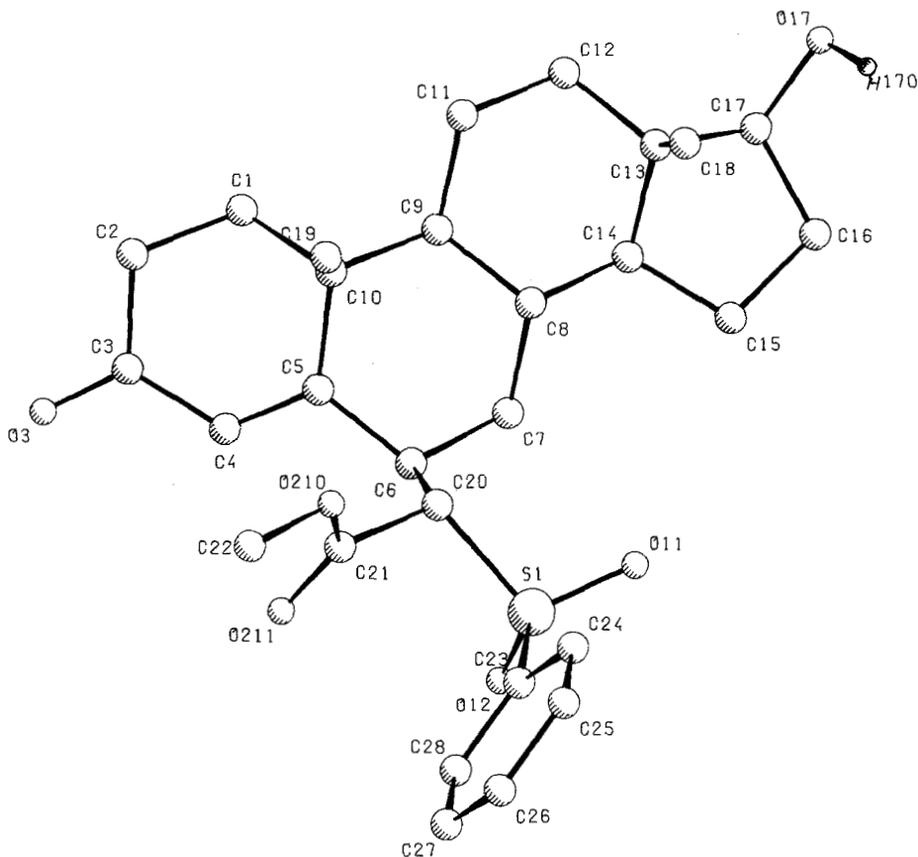


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von 3

### Diskussion der Struktur

Abb. 1 zeigt die Struktur eines Einzelmoleküls von 3. Der Substituent an C6 ist  $\beta$ -ständig und C20 weist *S*-Konfiguration auf. Die Bindungsabstände der Nicht-Wasserstoffatome (und vom Hydroxy-H-Atom H170) sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Ein Vergleich der gefundenen mit den theoretisch durch „Force-field“-Rechnungen bestimmten Bindungsabständen zeigt sehr gute Übereinstimmung (Tab. 5). Es ist jedoch zu beachten, daß mit Ausnahme des (O=)C–C(=)-Abstandes die theoretisch berechneten Werte an relativ kleinen Molekülen bestimmt wurden.

Obwohl die Übereinstimmung der experimentell bestimmten Durchschnittsbindungs-längen innerhalb der Fehlergrenzen mit den theoretisch berechneten überaus gut ist, gibt es beim Vergleich der Einzelabstände im Steroidgerüst erhebliche Abweichungen zu kürzeren (im  $3\sigma$ -Bereich: C1–C2, C2–C3, C12–C13) oder zu längeren Abständen (im  $3\sigma$ -Bereich: C15–C16, C10–C19; im  $4\sigma$ -Bereich: C9–C10; im  $7\sigma$ -Bereich: C5–C10).

Tab. 4. Bindungsabstände von **3** in Å (Standardabweichungen in Klammern beziehen sich auf die letzte Ziffer)

Atome	Abstand	Atome	Abstand
S1 – O11	1.444(3)	C12 – C13	1.516(6)
S1 – O12	1.442(3)	C13 – C14	1.537(5)
S1 – C20	1.827(4)	C13 – C17	1.542(5)
S1 – C23	1.766(5)	C13 – C18	1.540(6)
C1 – C2	1.513(7)	C14 – C15	1.519(6)
C1 – C10	1.524(6)	C15 – C16	1.548(6)
C2 – C3	1.484(8)	C16 – C17	1.527(7)
C3 – O3	1.226(6)	C17 – O17	1.423(5)
C3 – C4	1.449(6)	C20 – C21	1.513(5)
C4 – C5	1.333(6)	C21 – O210	1.330(5)
C5 – C6	1.516(6)	C21 – O211	1.194(5)
C5 – C10	1.540(5)	C22 – O210	1.449(6)
C6 – C7	1.537(6)	C23 – C24	1.364(7)
C6 – C20	1.563(6)	C23 – C28	1.378(6)
C7 – C8	1.532(6)	C24 – C25	1.395(8)
C8 – C9	1.525(5)	C25 – C26	1.382(9)
C8 – C14	1.521(5)	C26 – C27	1.36(1)
C9 – C10	1.551(5)	C27 – C28	1.382(8)
C9 – C11	1.543(6)	O17 – H170	0.90(4)
C10 – C19	1.548(6)		
C11 – C12	1.542(6)		

Tab. 5. Vergleich gefundener durchschnittlicher Bindungsabstände mit theoretisch berechneten

Bindungsart	Beobachteter durchschnittlicher Abstand [Å]	Theoretischer Abstand [Å]
C(sp <sup>3</sup> – sp <sup>3</sup> )	1.534	1.533 (Ethan <sup>14</sup> ), Cyclohexan <sup>15</sup> )
C(sp <sup>2</sup> – sp <sup>3</sup> )	1.513	1.529 (Cyclohexanon <sup>16</sup> )
C(sp <sup>2</sup> – sp <sup>2</sup> )	1.333	1.332 (Ethen <sup>17</sup> )
(O=C)C – C(=)	1.449	1.47 (17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron <sup>18</sup> )
C = O	1.226	1.224 (Cyclohexanon <sup>16</sup> )
C – OH	1.423	1.410 (Methanol <sup>14</sup> )
O – H	0.90	0.944 (Methanol <sup>14</sup> )

Die Verlängerung der Bindung C9 – C10 [um 0.018 Å auf 1.551(5) Å] wird bei Steroiden mit 4-En-3-ketostruktur allgemein beobachtet<sup>19</sup>) und auf die 4-En-Bindung zurückgeführt, da diese Verlängerung bei Steroiden mit gesättigtem A-Ring nicht beobachtet wird. Dieser Bindungsabstand variiert in verschiedenen Steroiden mit 4-En-3-ketostruktur von 1.551 Å bei **3** bis zu 1.570 Å bei Testosteron T1<sup>20</sup>). – Die erhebliche Verlängerung des C5 – C10-Abstandes um 0.034 Å muß als Einfluß des Substituenten in 6 $\beta$ -Stellung betrachtet werden, da in unsubstituierten 4-En-3-ketostrukturen diese Verlängerung nicht, bei 6 $\beta$ -Bromprogesteron<sup>21</sup>) jedoch ebenfalls zu beobachten ist. – Eine weitere erhebliche Bindungsverlängerung im 5 $\sigma$ -Bereich um 0.03 Å außerhalb des Ste-

roidgerüsts an C6–C20 ist eine Folge sterischer Wechselwirkungen der Atome S1, O11 und O12 mit den Steroidgerüstatomen. In Tab. 5 ist jeweils die Summe der Van-der-Waals-Radien<sup>22)</sup> dem beobachteten innermolekularen Abstand gegenübergestellt. Da eine dichtere Packung offensichtlich nicht mehr möglich ist, wird die C6–C20-Bindung verlängert.

Tab. 6. Beobachtete intramolekulare Abstände  $D_{\text{beob.}}$  (letzte Stelle gerundet) und Summen der Van-der-Waals-Radien  $\Sigma(\text{VdW-R})$  jeweils in Å

Atome	$D_{\text{beob.}}$	$\Sigma(\text{VdW-R})$	Atome	$D_{\text{beob.}}$	$\Sigma(\text{VdW-R})$
S1...C7	3.23	3.55	O12...C6	2.97	3.1
S1...H72	2.69	3.05	O12...H6	2.37	2.6
O11...H72	2.38	2.6	O211...C6	3.01	3.1

Tab. 7. Bindungswinkel von **3** in Grad (Standardabweichungen in Klammern beziehen sich auf die letzte Ziffer)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O11–S1–O12	119.4(2)	C11–C12–C13	111.2(3)
O11–S1–C20	107.1(2)	C12–C13–C14	108.4(3)
O11–S1–C23	107.7(2)	C12–C13–C17	117.1(3)
O12–S1–C20	107.6(2)	C14–C13–C17	98.4(3)
O12–S1–C23	109.1(2)	C12–C13–C18	110.8(3)
C23–S1–C20	105.1(2)	C14–C13–C18	112.7(3)
C2–C1–C10	115.2(4)	C17–C13–C18	109.0(3)
C1–C2–C3	111.8(4)	C8–C14–C13	113.9(3)
C2–C3–C4	117.4(4)	C8–C14–C15	119.2(3)
C2–C3–O3	120.6(4)	C13–C14–C15	104.8(3)
C4–C3–O3	121.9(4)	C14–C15–C16	103.7(3)
C3–C4–C5	124.9(4)	C15–C16–C17	105.9(3)
C4–C5–C6	118.2(4)	C13–C17–C16	104.8(3)
C4–C5–C10	121.2(4)	C13–C17–O17	116.9(4)
C6–C5–C10	120.5(3)	C16–C17–O17	113.8(4)
C5–C6–C7	110.5(3)	H170–O17–C17	105(3)
C5–C6–C20	113.4(3)	S1–C20–C6	109.1(3)
C7–C6–C20	111.4(3)	C6–C20–C21	107.5(3)
C6–C7–C8	112.2(3)	C20–C21–O210	109.8(3)
C7–C8–C9	110.1(3)	C20–C21–O211	125.3(4)
C7–C8–C14	110.1(3)	O210–C21–O211	124.9(4)
C9–C8–C14	109.7(3)	S1–C23–C24	118.8(3)
C8–C9–C10	114.7(3)	S1–C23–C28	119.3(4)
C8–C9–C11	111.6(3)	C24–C23–C28	121.9(4)
C10–C9–C11	113.6(3)	C23–C24–C25	119.0(5)
C1–C10–C5	108.4(3)	C24–C25–C26	119.3(5)
C1–C10–C9	108.9(3)	C25–C26–C27	120.9(6)
C5–C10–C9	110.8(3)	C26–C27–C28	120.1(5)
C1–C10–C19	109.6(4)	C23–C28–C27	118.8(5)
C5–C10–C19	107.8(3)	C21–O210–C22	116.0(4)
C9–C10–C19	111.3(3)		
C9–C11–C12	113.1(4)		

Es sei hinsichtlich des Vergleichs von Bindungslängen in anderen Strukturen mit den berechneten Werten jedoch darauf hingewiesen, daß selbst die genauesten Röntgenstrukturanalysen keine besseren Absolutbeträge für die Bindungslängen als  $\pm 0.01 \text{ \AA}$  zu liefern vermögen. In diesem Sinne möchten wir nicht die Absolutbeträge der entsprechenden Bindungslängen bei verschiedenen Steroiden streng miteinander vergleichen, sondern nur auf signifikante Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei den verschiedenen Molekülen hinweisen.

Tab. 7 enthält die Bindungswinkel. Wie in Steroiden allgemein beobachtet wird<sup>19)</sup>, sind die Bindungswinkel der  $C(sp^3)$ -Atome in den 6-Ringen größer und im 5-Ring kleiner als der Tetraederwinkel. Die starke Vergrößerung der exocyclischen Winkel  $C12-C13-C17$  und  $C8-C14-C15$  mit  $117.1^\circ$  bzw.  $119.2^\circ$  ist eine Folge der Verknüpfung von 5- und 6-Ring und Ausdruck der auftretenden Ringspannung. Die Summenregel von der Konstanz der Torsionswinkel<sup>18)</sup>  $C12-C13-C14-C8$  und  $C17-C13-C14-C15$  (berechneter Wert:  $109^\circ$ , beobachtet:  $106.5^\circ$ ) an der Verknüpfungsstelle von C- und D-Ring ist hier erfüllt.

Das 4-En-3-ketosystem erzwingt im A-Ring eine ekliptische Konformation: Die Torsionswinkel  $C3-C4-C5-C10$  und  $C2-C3-C4-C5$  betragen  $-5.1$  und  $4.6^\circ$ . Durch die Doppelbindungen im 4-En-3-ketosystem werden zusätzlich die Winkel  $C1-C2-C3-C4$  und  $C4-C5-C10-C1$  beeinflußt, deren Werte mit  $23.1$  und  $-21.5^\circ$  wesentlich kleiner sind, als es von der idealen gestaffelten Konformation zu erwarten wäre.

Die Konformation des B-Ringes ist primär durch den Substituenten in  $6\beta$ -Stellung beeinflußt, weshalb die Winkel  $C9-C10-C5-C6$  ( $37.4^\circ$ ) und  $C10-C5-C6-C7$  ( $-42.2^\circ$ ) von den optimalen Torsionswinkeln einer Sessel-Konformation beträchtlich abweichen. Über die Atome  $C5$  und  $C10$  wird dieser Substituenteneinfluß an den A-Ring weitergegeben, so daß die im Prinzip sehr flexible Konformation des 4-En-3-ketosystem im A-Ring stabilisiert und fixiert wird, die hier eher einer  $1\alpha$ -Sofa-Konformation entspricht.

Der C-Ring wird nur unwesentlich beeinflußt und liegt als leicht verdrillte Sessel-Konformation vor. Aus Tab. 8 geht hervor, daß der D-Ring mehr einer  $13\beta$ -Briefumschlag-, als einer Halbsessel-Konformation entspricht, was quantitativ mit dem Phasenwinkel der Pseudorotation  $\Delta$  und dem Torsionswinkel  $\varphi_m$  beschrieben werden kann<sup>19)</sup>.

Tab. 8. Pseudorotationsparameter  $\Delta$  und  $\varphi_m$  zur D-Ring-Konformation

Konformation	$\Delta$ [Grad]	$\varphi_m$ [Grad]
Halbsessel	0	
$13\beta$ -Briefumschlag	36	
<b>3</b>	21.5	47.5
Testosteron T1 <sup>20)</sup>	20.1	46.7
Testosteron T2	9.8	46.0
$6\beta$ -Bromprogesteron <sup>21)</sup>	11.7	45.4

Vergleicht man die Torsionswinkel von **3** mit denen von Testosteron T1, so unterscheiden sich statistisch signifikant<sup>23)</sup> alle Winkel im A- und B-Ring voneinander, während sie sich im C- und D-Ring nicht signifikant unterscheiden.

Berechnet man nach *Duax* und Mitarb.<sup>26)</sup> die Asymmetrieparameter  $\Delta C_s(1)$  und  $\Delta C_2(1-2)$ , so zeigt sich, daß der A-Ring von **3** mit  $\Delta C_s(1) = 1.5^\circ$  und  $\Delta C_2(1-2) = 24.6^\circ$  ebenso wie 6 $\beta$ -Bromprogesteron [ $\Delta C_s(1) = 4.8^\circ$ ;  $\Delta C_2(1-2) = 28.0^\circ$ ] eine fast ideale 1 $\alpha$ -Sofa-Konformation hat. Bei Testosteron T2 [ $\Delta C_s(1) = 7.9^\circ$ ;  $\Delta C_2(1-2) = 18.3^\circ$ ] und bei Progesteron [ $\Delta C_s(1) = 7.8^\circ$ ;  $\Delta C_2(1-2) = 18.0^\circ$ ] ist die 1 $\alpha$ -Sofa-Konformation nicht so stark ausgeprägt. Testosteron T1 [ $\Delta C_s(1) = 10.0^\circ$ ;  $\Delta C_2(1-2) = 14.4^\circ$ ] liegt im Bereich zwischen der 1 $\alpha$ -Sofa- und der 1 $\alpha,2\beta$ -Halbsessel-Konformation. Das bedeutet, daß die Unterschiede der Konformation der A- und B-Ringe ausschließlich durch die Substitution in 6 $\beta$ -Stellung und der daraus folgenden unterschiedlichen Wechselwirkung mit Steroid-Gerüstatomen (siehe Tab. 6) herrühren. Außerdem wird durch die Substitution in 6 $\beta$ -Stellung nach bisher vorliegenden Strukturdaten<sup>21,24)</sup> eine Konformation des A-Rings stabilisiert, die mehr einer 1 $\alpha$ -Sofa-Konformation nahekommt, als einer 1 $\alpha,2\beta$ -Halbsessel-Konformation wie im 12 $\alpha$ -Brom-11 $\beta$ -hydroxyprogesteron<sup>25)</sup>.

Zur Beschreibung der Molekülkonformation und zum Vergleich mit anderen Steroidstrukturen haben wir eine Kleinste-Fehlerquadrat-Ebene durch die Atome C5 bis C17 berechnet. Tab. 9 zeigt den Abstand der einzelnen Atome zu dieser Ebene und Abb. 2 eine Seitenansicht des Moleküls entlang dieser Ebene, aus welcher die starke Abwinkelung des A-Rings gegenüber dem Restmolekül hervorgeht.

Tab. 9. Abweichungen der Atome von einer Kleinste-Fehlerquadrat-Ebene, die durch die mit \* markierten Atome definiert ist (Gleichung:  $0.8583 x - 0.0850 y - 0.5061 z + 4.3493 = 0$ ; die mittlere Standardabweichung beträgt 0.006 Å)

Atom	Abstand [Å]	Atom	Abstand [Å]
C1	-0.785	C11*	0.197
C2	-0.760	C12*	-0.205
C3	-1.000	C13*	0.335
C4	-0.709	C14*	-0.158
C5*	-0.160	C15*	0.177
C6*	0.149	C16*	0.019
C7*	-0.280	C17*	-0.258
C8*	0.282	O3	-1.409
C9*	-0.209	O17	0.172
C10*	0.112	S1	1.829

Die Winkel, die verschiedene Kleinste-Fehlerquadrat-Ebenen zueinander einnehmen, sind in Tab. 10 aufgeführt. Der Diederwinkel der Ebenen C10–C13–C18 und C10–C13–C19 kann bei einer Blickrichtung von C10 nach C13 als Torsionswinkel C19–C10...C13–C18 aufgefaßt werden. Dieser Winkel ist zum einen ein Maß für die Gesamtverdrillung des Steroidgerüsts, zum anderen variiert dieser Winkel bei verschiedenen Strukturen von  $-10$  bis  $+12^\circ$ , wobei gleichzeitig die Konformation des A-Ringes von einer Halbsessel- zu einer Sofa-Konformation übergeht<sup>26)</sup>.

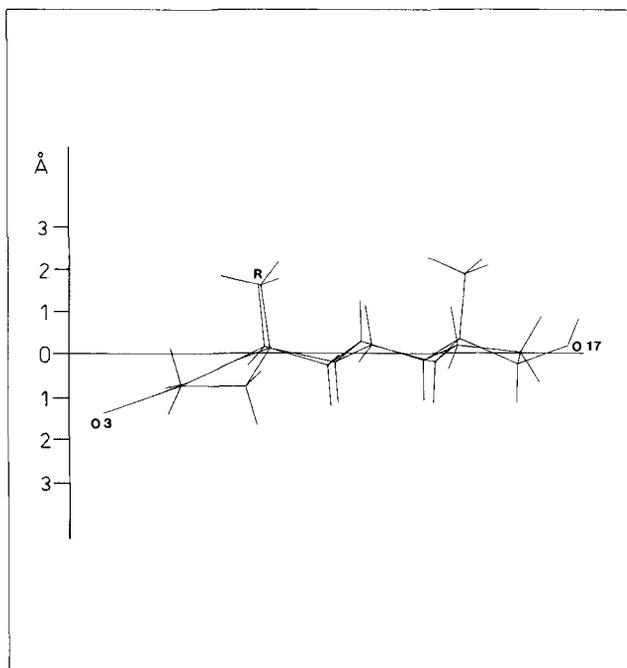


Abb. 2. Seitenansicht von 3 entlang der Kleinste-Fehlerquadrat-Ebene C5 bis C17.

Tab. 10. Diederwinkel verschiedener Kleinste-Fehlerquadrat-Ebenen

Ebene 1	Ebene 2	Diederwinkel [Grad]
A-Ring	B-Ring	160.5
B-Ring	C-Ring	177.8
C-Ring	C-Ring	174.6
A-Ring	C1 bis C17	159.3
B-Ring	C1 bis C17	179.2
C-Ring	C1 bis C17	176.2
D-Ring	C1 bis C17	176.7
C19 - C10 - C13	C10 - C13 - C18	10.9

Abb. 3 zeigt die Molekülpackung in der Elementarzelle. Wie bei den meisten Androstenen bilden die Moleküle auch im vorliegenden Fall unendliche Ketten, die durch Wasserstoffbrückenbindungen helixartig zusammengehalten werden. Der Abstand von H170 zu O11' (Symmetriecode:  $0.5 - x, 1.5 - y, 1 - z$ ) beträgt  $2.23 \text{ \AA}$ , der Winkel  $O17-H170 \cdots O11$  beträgt  $158^\circ$ . Außer diesem Abstand werden keine intermolekularen  $H \cdots O$ -Abstände beobachtet, die kleiner als  $2.6 \text{ \AA}$  oder kleiner als die Summe der Van-der-Waals-Radien sind.

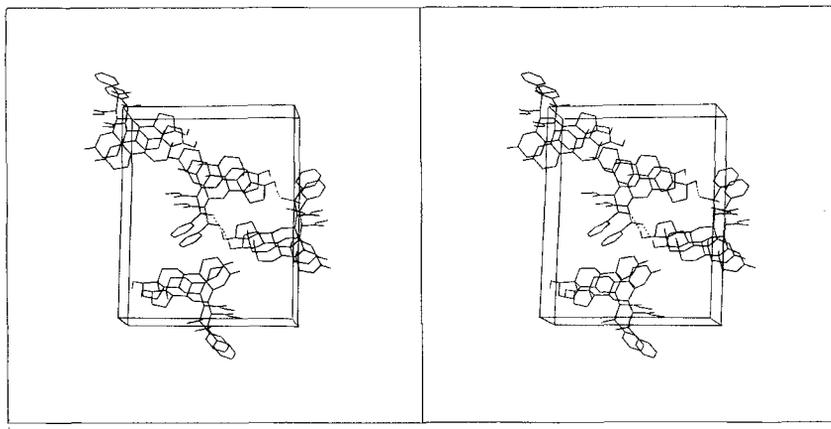


Abb. 3. Stereoskopische Darstellung der Kristallpackung; die Wasserstoffbrückenbindungen sind als gestrichelte Linien gezeichnet; Blickrichtung entlang [100], [010] horizontal.

Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514-Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50058, des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Der Fa. *Schering AG*, Berlin – Bergkamen, danken wir für die Überlassung von Testosteron. Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Deutschen Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung. D. H. dankt der Prof.-Dr.-Ing.-Erich-Müller-Stiftung für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Drehwerte wurden mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 gemessen.

*Bis(17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-4-androsten-(4-6- $\eta$ )-ylpalladiumchlorid* (2): 8.65 g (30 mmol) Testosteron (1) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung werden 3.6 g (20 mmol) Palladiumchlorid und 4.6 g (80 mmol) fein pulverisiertes Natriumchlorid gegeben. Der Reaktionsansatz wird unter kräftigem Rühren 2 d unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration des Reaktionsansatzes und Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Ethylacetatphase wird noch zweimal mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  filtriert und eingedampft. Nach mehrmaligem Eindampfen mit Ethylacetat wird der Rückstand in Ethylacetat gelöst und das Produkt mit *n*-Hexan ausgefällt. Zum Entfernen von überschüssigem 1 wird das Präzipitat mehrmals mit *n*-Hexan gewaschen. Das Lösen, Ausfällen und Auswaschen des Produkts wird nochmals wiederholt; Ausb. 6.9 g (80%). Das Rohprodukt wird dann aus Ethylacetat kristallisiert; Schmp. 208–210°C (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +294.3^\circ$  ( $c = 1$ , Dioxan),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +305.7^\circ$  ( $c = 1$ , Chloroform).

$(\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClO}_2\text{Pd})_2$  (858.56) Ber. C 53.16 H 6.34 Cl 8.26 Gef. C 53.24 H 6.37 Cl 8.25

*(17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-4-androsten-6 $\beta$ -yl)(phenylsulfonyl)essigsäure-methylester* (3): 0.3 g Natriumhydrid mit 20% Paraffinöl (10 mmol NaH) werden mit *n*-Pentan gewaschen. Nach dem

Trocknen im Stickstoffstrom wird das Natriumhydrid in 20 ml Dimethylsulfoxid suspendiert. Dann werden 2.14 g (10 mmol) Phenylsulfonylessigsäure-methylester in mehreren Portionen zugegeben. Nach beendeter Reaktion wird zur Lösung des Anions eine Lösung von 4.30 g (5 mmol) **2** in 20 ml Dimethylsulfoxid unter Stickstoff zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 2 d bei Raumtemp. gerührt, dann wird vom ausgefallenen Palladium abfiltriert, das Filtrat in Eis/Wasser gegossen und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird nach Waschen mit Wasser über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  filtriert und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird noch mehrmals mit Ethylacetat eingedampft. Durch Kristallisation aus Ethylacetat bei  $-20^\circ\text{C}$  erhält man farblose Kristalle; Ausbeute an Rohprodukt 2.6 g (52%). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Ethylacetat wird analysenreines **3** erhalten; Schmp.  $155-157^\circ\text{C}$  (Zers.),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.3^\circ$  ( $c = 1$ ; Dioxan).

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$  (500.66) Ber. C 67.17 H 7.25 S 6.40 Gef. C 67.19 H 7.61 S 6.90

- 1) B. M. Trost, *Tetrahedron* **33**, 2615 (1977).
- 2) B. M. Trost, P. E. Strege, L. Weber, T. J. Fullerton und T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3407 (1978).
- 3) B. M. Trost, L. Weber, P. E. Strege, T. J. Fullerton und T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3416 (1978).
- 4) B. M. Trost, L. Weber, P. Strege, T. J. Fullerton und T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3426 (1978).
- 5) R. W. Howsam und F. J. McQuillin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3667.
- 6) D. J. Collins, B. M. K. Gatehouse, W. R. Jackson, G. A. Kakos und R. N. Timms, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 138.
- 7) D. J. Collins, W. R. Jackson und R. N. Timms, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 495.
- 8) D. J. Collins, W. R. Jackson und R. N. Timms, *Aust. J. Chem.* **30**, 2167 (1977).
- 9) W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **18**, 502 (1965).
- 10) D. Rabinovich und H. Hope, *Acta Crystallogr. Sect. A* **36**, 670 (1980).
- 11) M. Bijvoet und F. Peerdeman, *Nature (London)* **18**, 271 (1951).
- 12) D. T. Cromer und J. B. Mann, *Acta Crystallogr. Sect. A* **24**, 321 (1968).
- 13) D. T. Cromer und D. Libermann, *J. Chem. Phys.* **53**, 1891 (1970).
- 14) L. S. Bartell, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3497 (1959).
- 15) E. M. Engler, J. D. Andose und P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 8005 (1973).
- 16) N. L. Allinger, M. T. Tribble und M. A. Miller, *Tetrahedron* **28**, 1173 (1972).
- 17) N. L. Allinger und J. T. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3893 (1973).
- 18) J.-P. Schmit und G. G. Rousseau, *J. Steroid Biochem.* **8**, 921 (1977).
- 19) W. L. Duax und D. A. Norton, *Atlas of Steroid Structure*, Bd. 1, Plenum, New York 1975.
- 20) P. J. Roberts, R. C. Pettersen, G. M. Sheldrick, N. W. Isaacs und O. Kennard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1978.
- 21) E. M. Gopalakrishna, A. Cooper und D. A. Norton, *Acta Crystallogr. Sect. B* **25**, 639 (1969).
- 22) L. Pauling, *Die Natur der Chemischen Bindung*, 1. Aufl., S. 242 ff., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.
- 23) D. J. W. Cruickshank und A. P. Robertson, *Acta Crystallogr.* **6**, 698 (1953).
- 24) P. B. Braun, J. Hornstra und J. I. Leenhouts, *Philips Res. Rep.* **24**, 427 (1969).
- 25) A. Cooper und D. A. Norton, *Acta Crystallogr. Sect. B* **24**, 811 (1968).
- 26) W. L. Duax, C. M. Weeks und D. C. Rohrer, *Top. Stereochem.* **9**, 271 (1976).

[17/81]