

91. Circulardichroismus einiger A-nor-Steroide und verwandter Verbindungen¹⁾

von G. Snatzke

Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn (BRD)

L. Lábler²⁾ und Ch. Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel (CH)

(16. 2. 72)

Summary. The Circular Dichroism (CD.) of several saturated and conjugated keto-A-nor-steroids follows the known rules. Homochiral α,β -epoxy-cyclopentanones and -cyclohexanones give the same sign of the Cotton effect within the *R*-band, whereas the *K*-band CD. of the former has opposite sign to that at 300 nm. More examples for the application of the rule for the determination of the CD. of non-coplanar conjugated lactones as well as α,β -epoxy-lactones are presented.

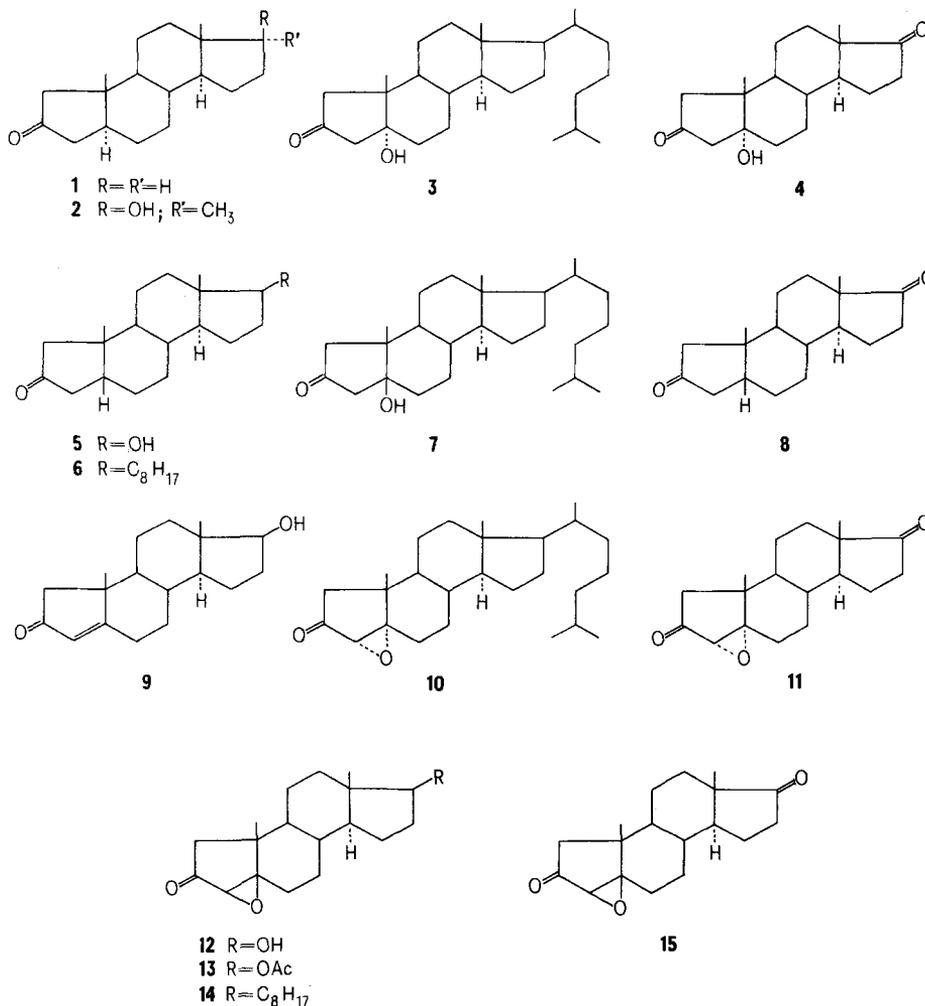
In der vorstehenden Mitteilung [2] wurde die Synthese einer Reihe neuer A-nor-Steroide berichtet. Im folgenden diskutieren wir den Circulardichroismus (CD.) einiger dieser Ketone und Lactone, sowie der verwandten Säurederivate, die zum Teil Zwischenprodukte der Synthese waren.

A-nor-Ketone. – Chiroptische Daten von A-nor-Ketosteroiden sind schon lange bekannt [3] [4] [5]; bei A/B-*trans*-Verknüpfung erhält man einen sehr stark positiven Cotton-Effekt, der durch die *P*-Helizität der zweiten Sphäre bedingt ist, während der Effekt bei A/B-*cis*-Steroiden negativ und etwas kleiner ist. Auch bei letzteren wird er aber durch die Chiralität der zweiten Sphäre (Ring A) bestimmt. Für das 5 α -Steroid **2** ist $\Delta\epsilon_{\max}$ in Isooctan, in dem der CD. eine ausgeprägte Feinstruktur zeigt, viel grösser als in Äthanol. Dies ist aber nicht nur auf die schmälere und daher grössere Partialbanden in ersterem Lösungsmittel zurückzuführen, da sich auch die reduzierten Rotationsstärken [6] analog verhalten. Das gleiche fanden wir bereits für 17 β -Acetoxy-A-nor-5 α -androstan-2-on [5] beim Vergleich der Werte für das unpolare Methylcyclohexan/Isopentan- und das polare Äther/Isopentan/Äthanol-Gemisch.

Die Änderungen des CD. innerhalb der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande durch unpolare Substituenten an einigen 1- und/oder 3-substituierten Homologen konnte früher [5] im wesentlichen einem indirekten Einfluss dieser Gruppen zugeschrieben werden, also der Änderung der Konformation der zweiten Sphäre, und nicht einem direkten Beitrag des Substituenten. Einführung eines 5 α -Substituenten sollte nach Modellbetrachtungen praktisch keinen Einfluss auf die Konformation von Ring A ausüben; dennoch scheint dies aber der Fall zu sein. **3** gibt nämlich einen wesentlich kleineren CD. als **2**; die Differenz zu den Werten von **2** ist zu gross, als dass man sie allein der Wirkung der anderen Seitenkette an C(17) zuschreiben könnte, und der direkte Beitrag der dritten Sphäre auf Grund der Oktantenregel [7] sollte ebenfalls positiv sein. In

¹⁾ 54. Mitteilung über Circulardichroismus (Bonn); 53. Mitt. s. [1].

²⁾ Jetzige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel.



diesem Falle konnten wir auch den CD. der um 200 nm liegenden $n \rightarrow \sigma^*$ -Bande ausmessen, der in Isooctan gleiches Vorzeichen, in Äthanol entgegengesetztes aufweist, wie innerhalb der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande. Kürzlich [8] wurde für ein 5-Methylanaloges von **3** in Hexan ebenfalls ein positiver CD. innerhalb dieser Bande beschrieben, in Äthanol wurde nicht vermessen.

Für das 2,17-Diketon **4** addieren sich die beiden positiven Cotton-Effekte um 300 nm; der deswegen sehr grosse CD. ist beinahe exakt gleich gross wie für das an C(5) nicht hydroxylierte Produkt [4].

Der negative CD. der beiden 5β -Ketone **5** [4] und **6** ist erwartungsgemäss nur wenig von der Art der Seitenkette abhängig. Der Unterschied der $\Delta\epsilon_{max}$ -Werte ist nur gering und hängt ausserdem noch vom Lösungsmittel ab. In **5** liegt einer der Fälle vor (vgl. [5]), bei denen $\Delta\epsilon_{max}$ und die Rotationsstärken nicht proportional zueinander sind: $\Delta\epsilon_{max}$ ist in Isooctan grösser als in Äthanol, für die Rotationsstärken

gilt das Umgekehrte. Die um 200 nm auftretende CD.-Bande von **5** und **6** zeigt wieder das gleiche Verhalten wie bei **3**: sie hat dasselbe Vorzeichen wie der CD. um 300 nm in Isooctan, hingegen entgegengesetztes dazu in Äthanol. Dies findet man auch beim 5-Hydroxy-Derivat **7** von **6**, dessen CD. innerhalb der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande – insbesondere für das unpolare Isooctan – fast gleich dem von **6** ist. Demnach wirkt sich hier die zusätzliche Hydroxylgruppe kaum aus. Für das Diketon **8** sind die *Cotton*-Effekte von 2- und 17-Ketogruppe von entgegengesetztem Vorzeichen; in Dioxan findet man daher wegen der deutlichen Feinstruktur, deren Partialbanden nicht bei derselben Wellenlänge liegen, ein Pendel der CD.-Kurve um die λ -Achse, das hier sicherlich nicht durch das Auftreten zweier Schwingungsserien entgegengesetzten Vorzeichens [9] bedingt ist.

A-nor-Testosteron **9** gibt innerhalb der *R*-Bande einen negativen CD. [4] [10]; der jetzt auch für die *K*-Bande und die um 210 nm liegende Absorption ($n \rightarrow \sigma^*$?; vgl. auch [11]) gefundene CD. ist weitgehend identisch mit dem, den wir früher für das entsprechende 3-Methylderivat gemessen haben [5]. Dies war zu erwarten, da zwischen der 3-Methylgruppe und anderen Gruppen keine grosse sterische Wechselwirkung besteht. Das Vorzeichen des CD. innerhalb der *R*-Bande entspricht dem, was man nach der empirischen Regel [12], die inzwischen auch durch eine theoretische Berechnung untermauert werden konnte [13], erwarten muss. Innerhalb der *K*-Bande ist der CD. ebenfalls negativ und damit entgegengesetzt zu dem entsprechender Δ^4 -3-Ketosteroide [11]. Nach der alten Helizitätsregel [14], die aber sehr viele Ausnahmen hat, würde man tatsächlich einen negativen *Cotton*-Effekt voraussagen. Die vor kurzem vorgeschlagene Regel, welche die axialen allylständigen Substituenten zur C=C-Bindung in den Chromophor mit einbezieht [15] und die das gleiche Vorzeichen wie für Testosteron erwarten lässt, gibt aber nicht das richtige Resultat, zumindest wenn man, wie dort, der 19-Methylgruppe einen grösseren Einfluss zuschreibt als dem 6β -H-Atom.

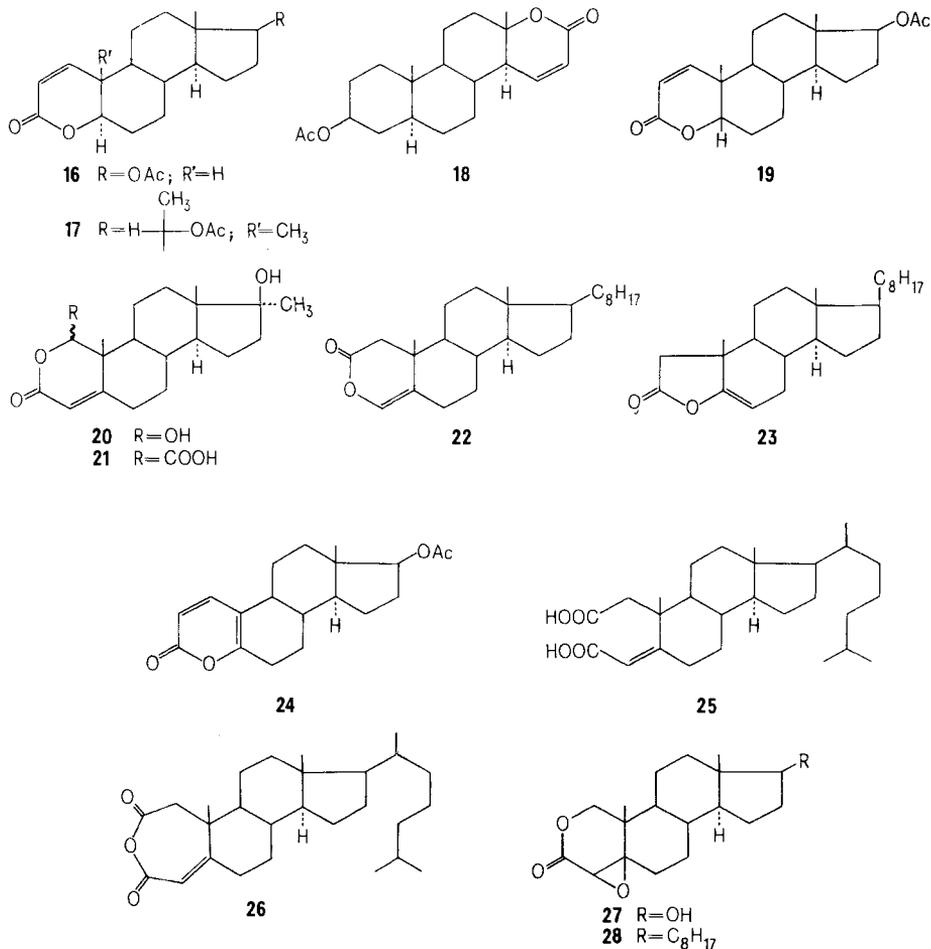
Das Vorzeichen der kürzestwelligen CD.-Bande soll durch den axialen Substituenten neben dem Carbonyl in α' -Stellung bedingt sein [15]. Beim Cyclopentenon **9** liegt Ring A bei annähernder C_s -Symmetrie in nur geringfügig von der Koplanarität abweichender Form vor, die Konformation der beiden H-Atome an C(1) ist nur wenig unterschiedlich. Das 1α -H-Atom ist das quasiaxiale, und danach wäre ein negativer CD. für diese Bande zu erwarten [15], was aber dem Messwert widerspricht.

So wie eine zum Carbonyl nicht-eben angeordnete (transoide) Doppelbindung, bewirkt auch eine α, β -ständige Epoxygruppe eine Chiralität der ersten Sphäre [12]. Befindet sie sich in einem formal positiven Oktanten, so ist im allgemeinen der CD. innerhalb der *R*-Bande negativ [16] [17]. Eine zweite, kürzerwellige CD.-Bande hat meist das gleiche Vorzeichen [17]. Da der Übergang von einem Cyclopentenon zu einem dazu homochiralen Cyclohexenon (beide mit nicht-ebenem C=C–C=O-System) innerhalb der *R*-Bande eine Vorzeichenumkehr des CD. bewirkt, war es interessant, auch für die Epoxyketone einen analogen Vergleich anzustellen. Tatsächlich ist – wie jetzt eindeutig bewiesen werden konnte – eine solche Vorzeichenabhängigkeit von der Ringgrösse nicht festzustellen: für **10** ist der CD. um 300 nm der allgemeinen Regel entsprechend negativ, für die β -Epimeren **12–14** positiv. Der *Cotton*-Effekt von **12** innerhalb der *R*-Bande ist bereits von *Levine* [18] beschrieben und diskutiert worden. Das Vorzeichen des CD. innerhalb der 200 nm-Bande ist jeweils entgegengesetzt zu

dem der 300 nm-Bande und weicht damit von der für diese Bande aufgestellten Regel [17] ab. Bei **10** wie bei **13** ist die Rotationsstärke für die *R*-Bande in Isooctan grösser als in Äthanol, für **12** wurde das Umgekehrte gefunden. Der CD. der stereoisomeren 2,17-Diketone **11** und **15** ist stets positiver als der der entsprechenden Monoketone, da der Beitrag eines 17-Ketons mässig stark positiv ist.

Säurederivate. - α,β -ungesättigte Säurederivate geben eine *R*-Bande um 250 bis 260 nm und eine kürzerwellige *K*-Bande, die beide optisch aktiv sind [19] [20]. Für die *R*-Bande solcher konjugierter Lactone, die eine nicht-ebene C=C-C=O-Gruppierung enthalten und die damit wieder eine chirale erste Sphäre aufweisen, gelten dabei die gleichen Regeln, die für die entsprechenden Ketone aufgefunden wurden [19].

Der CD. der *R*-Bande der Lactone **16-19** [21]³⁾ entspricht der Regel [19] und ist für **16**, **17** und **19** fast gleich gross. Innerhalb der *K*-Region unterscheiden sich die



³⁾ Herrn Dr. B. Berkov, Syntex Research Institute, Palo Alto, USA., danken wir auch hier sehr herzlich für die Überlassung von Proben der Verbindungen **16-19** und **24**.

C.D. der untersuchten Verbindungen⁴⁾

Ver- bindung	Lösungs- mittel	$\Delta_{\max}(\Delta\epsilon)$
1	Di	321 (+2,34), 309 (+4,41), 298 (+4,44), 290 (+3,32), 280 <i>sh</i> (+2,05).
2	O	325 (+4,53), 313 (+8,34), 302 (+8,12), 292 (+5,70), 281 <i>sh</i> (+3,17); [R] = +23,61.
	A	324 <i>sh</i> (+1,10), 312 <i>sh</i> (+3,82), 301 (+5,36), 290 <i>sh</i> (+4,74); [R] = +18,71; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
3	O	323 (+2,34), 311 (+4,29), 300 (+4,20), 290 (+2,99), 279 <i>sh</i> (+1,58); [R] = +14,96; positiv bei kürzeren Wellenlängen.
	A	310 <i>sh</i> (+2,45), 298 (+3,50), 290 <i>sh</i> (+3,18); [R] = +11,68; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
4	Di	317 (+4,37), 307 (+8,23), 297 (+8,27), 287 <i>sh</i> (+5,93), 277 <i>sh</i> (+3,35).
5	O	324 (-1,86), 312 (-3,47), 300 (-3,53), 291 (-2,51), 281 <i>sh</i> (-1,52); [R] = -10,53; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
	A	311 <i>sh</i> (-2,00), 298 (-3,09), 290 <i>sh</i> (-2,91); [R] = -11,41; positiv bei kürzeren Wellenlängen.
6	O	324 (-1,59), 312 (-2,86), 300 (-2,99), 291 (-2,18), 281 <i>sh</i> (-1,36); [R] = -11,30.
	A	311 <i>sh</i> (-1,74), 299 (-2,74), 290 <i>sh</i> (-2,52); [R] = -9,94; positiv bei kürzeren Wellenlängen.
7	O	322 (-1,49), 309 (-2,80), 298 (-2,75), 288 (-2,03), 280 <i>sh</i> (-1,36); [R] = 9,58; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
	A	309 <i>sh</i> (-1,96), 296 (-3,05), 289 <i>sh</i> (-2,85); [R] = -10,98; 202 (+4,3).
8	Di	337 (-0,02), 328 (+0,02), 320 (-0,28), 313 (+0,46), 308 (-0,32), 302 (+0,35), 296 (-0,38), 286 (-0,40), 277 (-0,33), 232 (-0,39); positiv bei kürzeren Wellenlängen.
	Di	348 <i>sh</i> (-1,00), 332 (-2,16), 320 (-2,27), 308 <i>sh</i> (-1,64), 233 (-5,43); positiv bei kürzeren Wellenlängen.
9	A	311 (-2,42), 239 (-4,62), 212 (+12,0).
	O	327 <i>sh</i> (-4,12), 314 (-6,69), 304 <i>sh</i> (-6,10); [R] = -22,86; 205 (+3,9).
10	A	308 (-4,80); [R] = -16,99; 211 (+3,4).
	Di	323 (-3,04), 313 (-3,24), 214 (+2,8).
12	O	328 <i>sh</i> (+2,24), 315 (+3,82), 304 <i>sh</i> (+3,58); [R] = +11,07; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
	A	307 (+4,27); [R] = +13,86; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
13	O	329 <i>sh</i> (+2,61), 316 (+4,47), 305 (-4,20); [R] = +15,41; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
	A	308 (+4,07); [R] = +13,06; negativ bei kürzeren Wellenlängen.
14	Di	325 <i>sh</i> (+3,06), 312 (+5,03), 303 <i>sh</i> (+4,66); negativ bei kürzeren Wellenlängen.
15	Di	324 <i>sh</i> (+3,45), 305 (+7,24), 242 (+0,39); negativ bei kürzeren Wellenlängen.
16	A	259 (-3,98), 221 (+2,78).
17	A	260 (-3,32), 227 (+0,89), 201 (-3,3).

⁴⁾ Die Messungen wurden mit einem Dichrographen Modell 185 von *Roussel-Jouan* bei +20° und einer Konzentration von etwa 1 mg/ml vorgenommen. Bestimmung der reduzierten Rotationsstärken [R] nach [25]. *sh* bedeutet Schulter. Abkürzungen für Lösungsmittel: A = Äthanol, Di = Dioxan, O = Isooctan.

Ver- bindung	Lösungs- mittel	$\Delta\epsilon_{\max} (\Delta\epsilon)$
18	A	263 (+ 5,31), 230 (- 0,37); stärker negativ bei kürzeren Wellenlängen.
19	A	264 <i>sh</i> (+ 3,41), 216 (+ 31,1); negativ bei kürzeren Wellenlängen.
20	A	287 (+ 6,67), 254 (- 2,69); negativ bei kürzeren Wellenlängen.
21	A	289 (+ 10,23), 258 (- 6,98), 207 (+ 3,12).
22	A	240 (- 2,21), 216 (+ 1,2); negativ bei kürzeren Wellenlängen.
23	A	229 (- 7,68), 204 (+ 4,2).
24	A	260 (- 1,26), 240 <i>sh</i> (- 0,49), 212 (+ 1,25).
25	A	260 (- 0,20), 220 (+ 2,9).
26	A	265 (- 6,71), 253 (- 6,85), 210 (+ 10,1).
28	Di	235 (+ 5,85).

$\Delta\epsilon_{\max}$ -Werte dagegen sehr stark, was aber bei **17** auch auf eine teilweise Kompensation durch eine kürzerwellige Bande im CD.-Spektrum bedingt sein könnte. Falls man die Helizitätsregel für Enone [14] auf die *K*-Bande der konjugierten Lactone übertragen darf, würde man das richtige Vorzeichen für den *Cotton*-Effekt von **16–18** erhalten, eine Anwendung der Axial-allyl-Regel [15] führt hingegen nur bei **19** zum richtigen Ergebnis. Die ungewöhnliche Grösse ($\Delta\epsilon_{\max} = + 31,1$) wird damit aber auch nicht erklärbar. Da neben dem C=O kein α' -Substituent vorhanden ist, ist die Regel für den CD. der 200 nm-Bande [15] prinzipiell nicht unverändert auf die En-lactone übertragbar.

Ähnlich wie bei linearen Dienonen [12] ist bei den En-lactonen **20** und **21** [22] der CD. innerhalb der gegenüber En-lactonen längerwellig liegenden *R*-Bande recht intensiv und befolgt im übrigen die gleiche Regel.

Enolester geben einen recht intensiven *Cotton*-Effekt, der längerwellig liegt als bei gesättigten Säurederivaten [23]. In Übereinstimmung damit fanden wir für die beiden Lactone **22** und **23** die längstwellige CD.-Bande bei 240 bzw. 229 nm. Die kürzerwellige CD.-Bande ist in beiden Fällen weniger intensiv als die eben erwähnte. Interessanterweise gibt das α -Pyron **24**, dessen UV.-Maximum bei 309 nm liegt [21], CD.-Banden bei 260, 240 und 212 nm, so als ob das α, β - und das γ, δ -ungesättigte Lacton unabhängige Chromophore wären.

Die Dicarbonsäure **25** enthält eine gesättigte und eine konjugierte Säuregruppe, die gefundenen CD.-Banden bei 260 und 220 nm stammen wohl von letzterer. Nimmt man an, dass die transoide Anordnung dieser bevorzugt ist, so kann die COOH-Gruppe wegen der Wechselwirkung mit dem Methylen C(1) nicht koplanar mit der Doppelbindung sein. Nach dem Modell dürfte der Torsionswinkel (O=C)-(C=C) etwa $+150^\circ$ betragen, was tatsächlich zu einem negativen CD. innerhalb der *R*-Bande führen muss.

Anhydride gesättigter Dicarbonsäuren geben ein Couplet [24] wegen der Kopplung der beiden Acyl-Partialchromophore miteinander. Bei **26** ist es nach dem Modell nicht möglich, dass die (C=O)-O-(C=O)-Gruppierung koplanar aufgebaut ist. Aus dem sehr stark negativen CD. um 265 nm lässt sich schliessen, dass auch hier der Torsionswinkel (O=C)-(C=C) positiv ist; die Banden um 253 und 210 nm könnten die beiden Zweige eines negativen Couplets sein, obwohl der Abstand recht gross ist.

Der CD. von α,β -Epoxy lactonen gehorcht denselben Regeln wie der entsprechenden Epoxyketone [19], und der positive CD. von **27** diente bereits früher [18] zur Bestimmung der Stereochemie dieser Verbindung. Das Epoxy lacton **28**, dessen Konfiguration ebenfalls eindeutig geklärt werden konnte, gibt dementsprechend auch einen positiven Cotton-Effekt innerhalb der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande.

Wir danken Fräulein L. Penzien und Herrn E. Kirmayr für die Ausführung der Messungen, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (G. Snatzke) und der Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel (L. Läßler und Ch. Tamm) für die grosszügige finanzielle Unterstützung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Snatzke & S. H. Doss, *Tetrahedron*, im Druck.
 - [2] L. Läßler & Ch. Tamm, *Helv.* **55**, 873 (1972).
 - [3] C. Djerassi, R. Riniker & B. Riniker, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6362 (1956); W. Klyne, *Tetrahedron* **13**, 29 (1961).
 - [4] P. Witz, Dissertation, Strassburg 1964.
 - [5] M. J. Brienne, A. Heymes, J. Jacques, G. Snatzke, W. Klyne & S. R. Wallis, *J. chem. Soc. (C)* **1970**, 423.
 - [6] A. Moscowitz, in C. Djerassi, «Optical Rotatory Dispersion», McGraw-Hill, New York 1960.
 - [7] W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne & C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).
 - [8] D. N. Kirk, W. Klyne, W. P. Mose & E. Otto, *Chem. Commun.* **1972**, 35.
 - [9] O. E. Weigang, Jr., *J. chem. Physics* **43**, 3609 (1965).
 - [10] R. Hanna, Th. Rüli & G. Ourisson, *Bull. Soc. chim. France* **1961**, 1209.
 - [11] L. Velluz, M. Legrand & R. Viennet, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **261**, 1687 (1965).
 - [12] G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 413, 421, 439 (1965); G. Snatzke, in G. Snatzke (Herausg.), «Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry», S. 208 Heyden & Son, London 1967.
 - [13] W. Hug & G. Wagnière, *Helv.* **54**, 633 (1971).
 - [14] C. Djerassi, R. Records, E. Bunnenberg, K. Mislow & A. Moscowitz, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 870 (1962).
 - [15] A. W. Burgstahler & R. C. Barkhurst, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 7601 (1970).
 - [16] M. Legrand, R. Viennet & J. Caumartin, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **252**, 2378 (1961); K. Schaffner & G. Snatzke, *Helv.* **48**, 347 (1965); C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein, *Tetrahedron* **21**, 163 (1965).
 - [17] H. Tada, Y. K. Sawa, S. Itô & I. Itoh, *Tetrahedron Letters* **1968**, 2539.
 - [18] S. D. Levine, *J. org. Chemistry* **31**, 3189 (1966).
 - [19] G. Snatzke, H. Schwang & P. Welzel, in R. Bonnett & J. G. Davis (Herausg.), «Some Newer Physical Methods in Structural Chemistry», S. 159, United Trade Press, London 1967.
 - [20] U. Weiss & H. Ziffer, *J. org. Chemistry* **28**, 1248 (1963); G. Snatzke & K. Schaffner, *Helv.* **51**, 986 (1968); W. Stöcklin & T. A. Geissman, *Tetrahedron* **26**, 2397 (1970).
 - [21] B. Berkoz, L. Cueller, R. Grezemkovsky, N. V. Avila, J. A. Edwards & A. D. Cross, *Tetrahedron* **24**, 2851 (1968).
 - [22] M. Kocór, A. Kurek & J. Dabrowski, *Tetrahedron* **25**, 4257 (1969).
 - [23] A. Yogev & Y. Mazur, *Tetrahedron* **22**, 1317 (1966).
 - [24] P. Crabbé, «Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique», S. 558, Gauthier-Villars, Paris 1968; G. Snatzke & P. C. Ho, *Tetrahedron* **27**, 3645 (1971).
 - [25] G. Snatzke & W. Löhr, *Z. analyt. Chem.* **241**, 212 (1968).
-