

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 250. Mitt.: T. Wirthlin, H. Wehrli & O. Jeger, *Helv.* 56, 368 (1974).
 [2] 253. Mitt.: Ch. Lüthy, H. R. Schlatter & W. Graf, *Helv.* 57, 1060 (1974).
 [3] D. Arigoni, D. H. R. Barton, E. J. Corey, O. Jeger, L. Caglioti, Sukh Dev, P. G. Ferrini, E. R. Glazier, A. Melera, S. K. Pradhan, K. Schaffner, S. Sternhell, J. F. Tempelton & S. Tobinaga, *Experientia* 16, 41 (1960).
 [4] E. Pfenninger, D. E. Poel, C. Berse, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 51, 772 (1968).
 [5] M. P. Kullberg & B. Green, *Chem. Commun.* 1972, 637.
 [6] Y. Mazur & F. Sondheimer, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5220 (1958).
 [7] D. Hauser, K. Heusler, J. Kalvoda, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 47, 1961 (1964).
 [8] R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, L. Berner-Fenz, H. Berner, R. Schaufelberger & H. Wehrli, *Helv.* 56, 139 (1973).
 [9] J. D. Albright & L. Goldmann, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 2416 (1967).
 [10] M. H. Karger & Y. Mazur, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 5663 (1969).
 [11] E. J. Corey & B. W. Erickson, *J. org. Chemistry* 36, 3553 (1971).
 [12] Ch. Meystre, J. Schmidlin, H. Ueberwasser, H. Kaufmann & G. Anner, *Helv.* 55, 338 (1972).
 [13] 252. Mitt.: G. Snatzke, W. Graf, H. R. Schlatter & Ch. Lüthy, *Helv.* 57, 1055 (1974).
 [14] H. J. Ringold & G. Rosenkranz, *J. org. Chemistry* 22, 602 (1957).
 [15] F. J. McQuillin & W. O. Ord, *J. chem. Soc.* 1959, 2902.
 [16] G. A. Fischer & J. J. Kabara, *Analyt. Biochemistry* 9, 303 (1964).
 [17] R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, A. J. Manson, K. F. Jennings & D. K. Phillips, *J. org. Chemistry* 27, 2800 (1962).

115. Steroide und Sexualhormone

252. Mitteilung [1]¹⁾Chiroptische Eigenschaften einiger an C(5) stereoisomerer
3-Oxo-4,4-dimethyl-steroidevon Günther Snatzke²⁾, Walter Graf³⁾, Hans-Rudolf Schlatter³⁾
und Christoph Lüthy³⁾

(25. III. 74)

Summary. The chiroptical properties of the C(5)-epimeric 4,4-dimethyl-steroidderivatives **6**, **7** and **8**, recently prepared [1], are reported.

3-Oxo-steroide der 5 α -Reihe (vgl. **1**) ohne weitere Substituenten im Ring A geben im Bereich der $n \rightarrow \pi^*$ -Absorption einen positiven CD. von ca. +1,3 [3], dessen Vorzeichen sich aus der Oktantenregel [4] voraussagen lässt, da Ring A in Sesselform vorliegt (achirale zweite Sphäre [5]). Der etwas kleinere negative CD. (ca. -0,5) der 5 β -Isomeren [3] (vgl. **3**) ist in ähnlicher Weise zu erklären, indem C(6) [Ring B] in einem negativen Oktant liegt. Eine 19-O-Acetylgruppe ist im 5 β -Falle (vgl. **4**) ohne wesentlichen Einfluss [6], wohingegen beim 5 α -System (vgl. **2**) der Absolutwert kleiner wird [7]. 3-Oxo-4,4-dimethylsteroide sind bisher nur in der 5 α -Reihe vermessen worden (vgl. **5**), wobei überraschenderweise negative CD.-Werte gefunden wurden [8].

¹⁾ Zugleich 65. Mitt. über CD. (vgl. [2]).

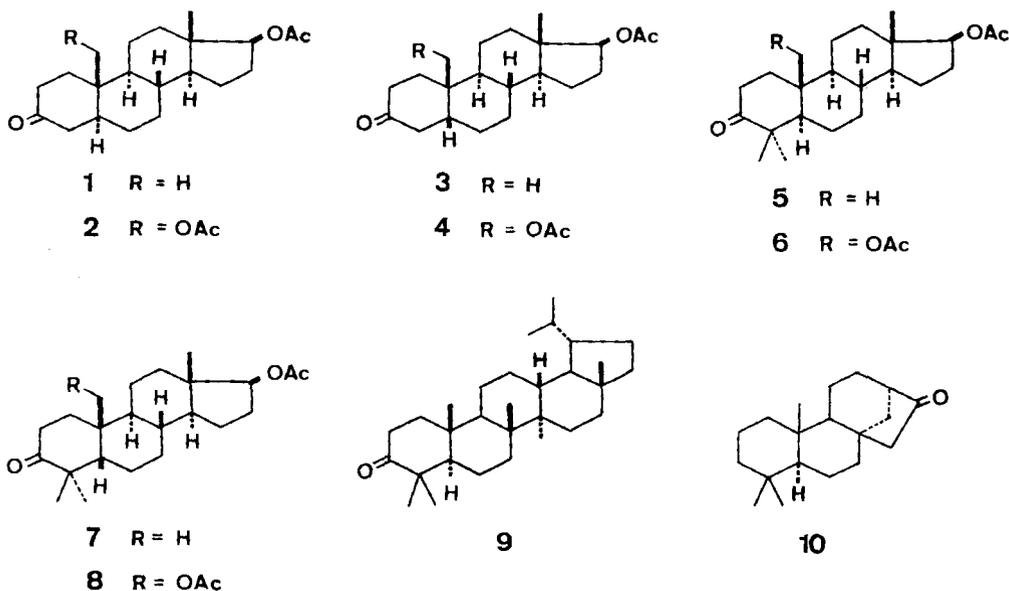
²⁾ Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Strukturchemie, D-4630 Bochum-Querenburg.

³⁾ Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich.

Die Einführung einer zusätzlichen 8β -Methylgruppe (vgl. z.B. **9** und viele andere Triterpenketone) gibt Anlass zu einem positiven *Cottoneffekt*, dem aber eine schwache negative Bande vorgelagert ist [8]. Von *Ourisson et al.* [8] ist dieses ungewöhnliche Verhalten der 4,4-Di- und 4,4,8 β -Trimethylsteroidoide so gedeutet worden, dass durch die axialen Methylgruppen der Ring A verzerrt wird. Aus einer Oktantenprojektion wurde dann durch Summation über die Beiträge der einzelnen Atome auf einen negativen bzw. positiven *Cottoneffekt* geschlossen. Wir möchten zwar eine ähnliche Verzerrung des Ringes A annehmen, glauben aber, dass das Vorzeichen des *Cottoneffektes* eher durch die Chiralität von Ring A bedingt ist, d.h. also durch die Chiralität der zweiten Sphäre [5⁴). Die kleine negative Vorbande der 3-Oxo-4,4,8-trimethylsteroidoide [8] (vgl. z.B. **9**) könnte auf ein Konformationsgleichgewicht, ein Solvationsgleichgewicht oder das Auftreten einer erlaubten und einer verbotenen Schwingungsserie [10] zurückgeführt werden, wobei wir in diesem Falle der ersten Erklärung den Vorzug geben möchten.

In der vorangehenden Mitteilung [1] haben wir die Darstellung von 3-Oxo-4,4-dimethyl-17 β -acetoxy-5 α - bzw. 5 β -androstanen (**5**) bzw. (**7**) sowie deren 19-Acetoxyderivate **6** bzw. **8** beschrieben, deren CD. im Folgenden kurz diskutiert werden soll (vgl. Fig.). Der CD. von **5** ist erwartungsgemäss negativ und weist in Acetonitril Feinstruktur auf. Das Hauptmaximum liegt bei 305 nm ($\Delta\epsilon = -0,58$). Der CD. des 5 β -Isomeren **7** hat überraschenderweise dieselbe Rotationsstärke, aber das Hauptmaximum bei 295 nm ($\Delta\epsilon = -0,60$). Das ist ein Wert, der praktisch gleich dem ist, der in der Literatur für 3-Oxo-5 β -steroidoide angegeben wird [3], obwohl die 4 α -Methylgruppe formal axial in einem positiven Oktanten angeordnet ist und damit einen

Schema



⁴) Für den kristallinen Zustand ist eine solche Verzerrung nachgewiesen worden [9].

deutlich merkbaren positiven Beitrag zum CD. geben, müsste. Wie man einem Molekelmodell leicht entnehmen kann, ist es nicht möglich, diese Molekel aus lauter Cyclohexan-Sesselformen aufzubauen, da C(4) mit seinen Methylgruppen in bezug auf den Ring B einer (axialen) *t*-Butylgruppe entspricht. Es ist daher anzunehmen, dass Ring A und wahrscheinlich auch Ring B sehr stark deformiert sind und möglicherweise sogar in Twistform vorliegen. Damit wird aber die Chiralität des Ringes A das Vorzeichen und die Grösse des Cotton-effektes bestimmen, wobei es wohl nur ein Zufall ist, dass der Cotton-effekt für ein 3-Oxo-5 β -steroid (vgl. **3**) und sein 4,4-Dimethylderivat (vgl. **7**) nach Vorzeichen und Grösse praktisch gleich ist.

Für das 19-Acetoxyderivat **6** von **5** wird ein Circular-dichroismus gefunden, der sehr dem eines 3-Oxo-4,4,8-trimethylsteroides (vgl. **9**) ähnelt, also eine langwellige negative Vorbande und eine positive Hauptbande um *ca.* 290 nm aufweist. Die Erklärung für diese Vorzeichenumkehr des CD. von **6** im Vergleich zu **5** sehen wir darin, dass durch die 19-O-Acetylfunktion mittels einer Art Buttressing-Effekt die grössere sterische Wechselwirkung, verglichen mit dem an C(19) unsubstituierten Steroid, zwischen 8 β -H und 10 β -CH₂-OAc zu einer stärkeren Deformation von Ring A führt, ähnlich dem Effekt, der durch die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen einer 8 β - und einer 10 β -Methylgruppe hervorgerufen wird. Offenbar handelt es sich in beiden Fällen um eine ähnliche Lage eines Gleichgewichtes zwischen zwei, gegenüber dem unsubstituierten Keton, ungünstigeren Konformationen, wie die Ähnlichkeit der CD.-Spektren nahe legt. Die andern beiden obenerwähnten Erklärungen für das Auftreten einer bisignaten Kurve (zur Bezeichnung vgl. [11]) halten wir hier nicht für zutreffend, da es sehr wenig wahrscheinlich ist, dass eine 8 β -Methylgruppe und eine 19-Acetoxy-Gruppe den genau gleichen Einfluss auf die Solvatisierung bzw. auf die vibronische Kopplung haben sollen.

Der CD. des 19-Acetoxyderivates **8** von **7** (vgl. Fig.) ist hingegen von gleichem Vorzeichen, wie der des letzteren, aber um etwa 1/3 grösser. Zusätzlich finden wir wieder eine sehr kleine Vorbande, die jetzt allerdings positiv ist. Die 19-Acetoxygruppe wirkt sich hier also nur unwesentlich auf den CD. aus. Würde die Molekel in einer Allsesselform vorliegen, wäre das leicht verständlich, da dann die 10 β -Acetoxy-methylgruppe in bezug auf Ring A äquatorial steht und damit ein Buttressing-Effekt nicht mehr in Frage kommt. Aber auch bei Verzerrung der Ringe A und B (im Extremfall Übergang zu Twistformen) werden solche Formen überwiegen, bei denen die anguläre Gruppe nicht axial in bezug auf den Ring A steht, so dass sie auch hier zu keiner weiteren Verzerrung dieses Ringes Anlass geben wird. Die CD.-Spektren beider Acetoxyderivate **6** und **8** weisen im kurzwelligen Bereich zusätzliche Banden auf, die wir dem Acetoxychromophor zuordnen [12].

Eine Unterscheidung zwischen **5** und **7** und damit aber auch eine Zuordnung von **6** und **8** zu beiden Reihen ist damit weder aufgrund des Vorzeichens, noch aufgrund der Rotationsstärke der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande möglich. Dennoch lässt sich eine solche Zuordnung aufgrund der Feinstruktur treffen. Solche Fälle sind in der Literatur bereits verschiedentlich beschrieben worden, z.B. bei tetracyclischen Diterpenen vom Typus des *nor*-Phyllocladens [13] (vgl. **10**), bei verschiedenen 5-Ringketonen der Steroidreihe [14] oder bei C(5) stereoisomeren 3-Oxo- Δ^1 -steroiden [15]. Sowohl **5** wie **7** weisen bei *ca.* 305 nm einen negativen CD. auf, doch nur bei **5** ist dies auch zugleich Hauptbande. Bei **7** findet man zusätzlich eine stärkere Feinstruktur-Par-

tialbande bei 295 nm. Verbindung **8** weist die gleichen Charakteristika auf wie **7**, nämlich Hauptmaximum bei 296 nm, Nebenmaximum bei 304 nm und Schulter (ähnlich wie bei **7**) bei 312 nm. Auch dies spricht für die gleichartige Konformation oder zumindest für die gleiche Lage eines Konformationsgleichgewichtes für Ring A bei **7** und **8**. Der CD. von **6** weist keine Feinstruktur auf und ist damit nicht direkt mit dem von **5** vergleichbar. Unserer Meinung nach ist dies ein weiterer Hinweis dafür, dass die Konformation von Ring A bei **5** und **6** sehr unterschiedlich ist.

Schwingungsfeinstrukturen treten bei Elektronenspektren bevorzugt auf, wenn symmetrieverbotene Elektronenübergänge Intensität bei erlaubten Übergängen «borgen», falls eine geeignete Normalschwingung existiert, die die beiden angeregten Niveaus verknüpft. In ähnlicher Weise erhält man bei symmetrieverbotenen Übergängen einen Circulardichroismus, da die Vibrationen des Molekelgerüsts das elektrische Übergangsmoment [16] oder das elektrische und das magnetische Übergangsmoment beeinflussen [10]. Bei ähnlichen Verbindungen, wie sie **5**, **6**, **7** und **8**

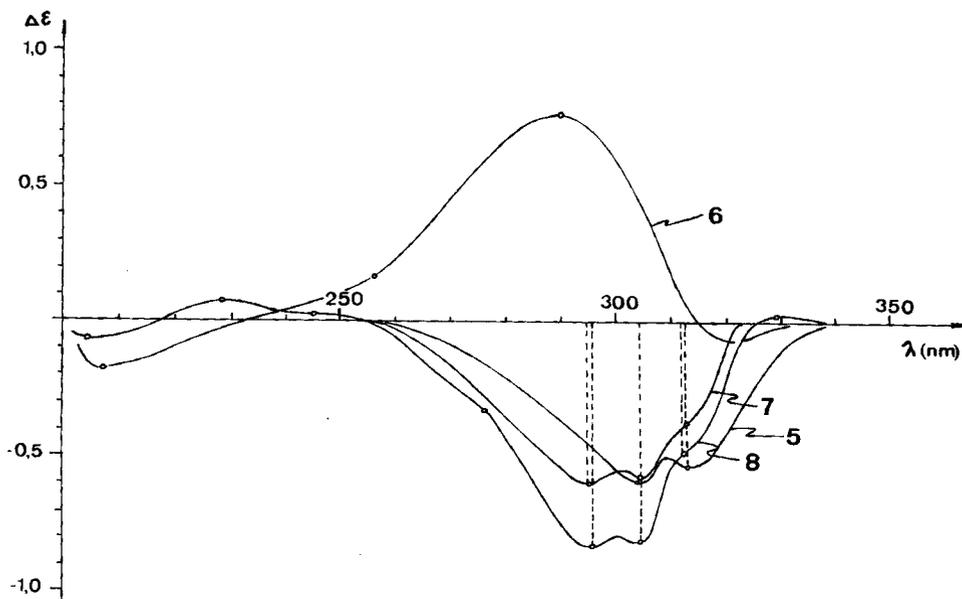


Fig. CD.: **5**: 313 (-0,53), 305 (-0,58)⁵⁾, **6**: 322 (-0,06), 290 (+0,76), 258 Schulter (+0,14), 209 (-0,18), **7**: 313 Schulter (-0,33), 304 (-0,58), 295 (-0,60), **8**: 330 (+0,03), 312 Schulter (-0,48), 304 (-0,79), 296 (-0,82), 277 Schulter (-0,33), 245 (+0,03), 228 (+0,07), 203 (-0,11)

darstellen, ist die relative Lage der intensivsten Feinstrukturbande wohl in erster Linie aufgrund des *Frank-Condon*-Prinzips zu verstehen. Wir möchten daher annehmen, dass bei den hier vermessenen Beispielen, wie bei den oben zitierten früheren für die beiden epimeren Reihen von Steroidketonen, die relativen Lagen der Potentialkurven für den Grund- und den elektronisch angeregten Zustand ein wenig differieren. Natürlich kann das Kriterium der Lage der Feinstrukturbanden nicht

⁵⁾ Wellenlänge in nm, $\Delta\epsilon$ in Klammern.

a priori zur Konformationszuordnung dienen, da es bisher an Möglichkeiten fehlt, bei komplizierten Verbindungen die Lage dieser Potentialkurven allein aufgrund einer Konformationsformel vorauszusagen.

Die CD.-Messungen wurden mit dem Dichrographen 185 von *Roussel Jouan* in Acetonitrillösung in Küvetten von 1,00–0,01 cm Dicke bei 20° durchgeführt. Die Konzentration betrug etwa 1 mg/ml.

Wir danken Herrn *U. Wagner* für die gewissenhafte Ausführung der Messungen. *G. Snatzke* dankt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sehr für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. *W. Graf*, *H.-R. Schlatter* und *Ch. Lüthy* danken ebenfalls dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt Nr. 2.816.73) für die finanzielle Förderung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 251. Mitt.: *H. R. Schlatter, Ch. Lüthy & W. Graf*, *Helv. 57*, 1044 (1974).
- [2] 64. Mitt.: *S. Nozoe, K. Hirai, F. Snatzke & G. Snatzke*, *Tetrahedron* im Druck.
- [3] *P. Crabbé*, *Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique*, Tab. 5–22, *Gauthier-Villars*, Paris 1968, S. 237.
- [4] *W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne & C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).
- [5] Vgl. die Übersicht von *G. Snatzke & F. Snatzke* in: *F. Ciardelli & P. Salvadori* (Herausg.), *Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*, *Heyden & Son*, London, 1973, S. 173.
- [6] [3]: Tabelle 5–13, S. 215.
- [7] [3]: Tabelle 5–12, S. 212.
- [8] *P. Witz, H. Herrmann, J.-M. Lehn & G. Ourisson*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 1101.
- [9] *G. Ferguson, E. W. Macaulay, J. M. Midgley, J. M. Robertson & W. B. Whalley*, *Chem. Commun.* 1970, 954.
- [10] *O. E. Weigang, Jr.*, *J. chem. Physics* **43**, 3609 (1965).
- [11] Zur Definition von «bisignaten CD.-Kurven» vgl. *W. Klyne & D. N. Kirk* in: *F. Ciardelli & P. Salvadori* (Herausg.), *Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*, *Heyden & Son*, London, 1973, S. 89.
- [12] *J. P. Jennings, W. P. Mose & P. M. Scopes*, *J. chem. Soc. C*, 1967, 1102.
- [13] *A. I. Scott, F. McCapra, F. Comer, S. A. Sutherland, D. W. Young, G. A. Sim & G. Ferguson*, *Tetrahedron* **20**, 1339 (1964).
- [14] *M. J. Brienne, A. Heymes, J. J. Jacques, G. Snatzke, W. Klyne & S. R. Wallis*, *J. chem. Soc. C* 1970, 423.
- [15] *G. Snatzke* in *G. Snatzke* (Herausg.), *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, *Heyden & Son*, London, 1967, S. 208.
- [16] *W. Moffitt & A. Moscowitz*, *J. chem. Physics* **30**, 648 (1959).