

DARSTELLUNG UND KONFORMATION^{x)} VON
A - HOMO - STEROIDEN

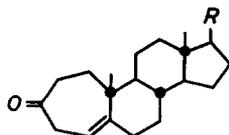
G. Snatzke⁺, B. Zeeh und Eu. Müller⁺⁺)

Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn⁺
und Chemisches Institut der Universität Tübingen⁺⁺)

(Received 11 July 1963)

In Fortführung unserer Arbeiten über Ring-A-homologe Steroidhormone (1) haben wir einige neue A-homo-Steroide dargestellt und die Verknüpfung der Ringe A und B durch Messung des Circular dichroismus bestimmt. Die Konformation der früher beschriebenen A-homo-Steroidketone (1) konnte ebenfalls so aufgeklärt werden.

Ausgehend vom A-homo-Testosteron-acetat I erhält man durch



I : R = -OAc

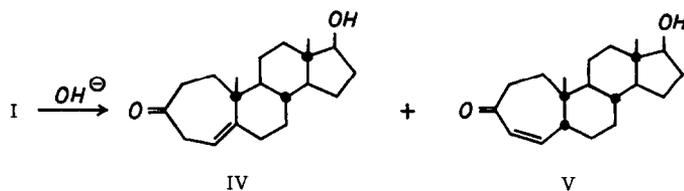
II : R = -CO-CH₂-OAc

III : R = -CO-CH₃

einstündiges Kochen mit 1%iger methanolischer KOH nicht nur das einfache Verseifungsprodukt IV, sondern gleichzeitig eine teilweise Verschiebung der Doppelbindung. Es entsteht ein Gemisch zweier Substanzen (IV + V)^{xx)} im Verhältnis von etwa 1 : 1, aus dem sich chromatographisch A-homo- $\Delta^{4(4a)}$ -5 β -Androsten-17 β -ol-3-on V

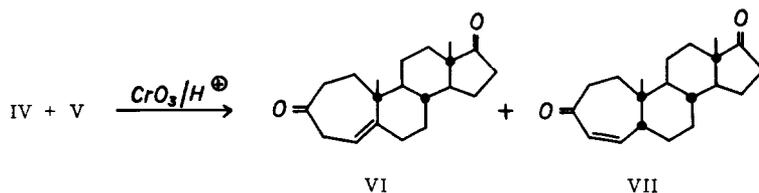
^{x)} Auf Wunsch von Herrn Dr. Snatzke wird hier der Ausdruck "Konformation" anstelle des meines Erachtens nach im Deutschen zutreffenderen Wortes "Konstellation" verwandt. Eugen Müller.

^{xx)} W. S. Johnson, M. Neeman et al. (*J. Amer. chem. Soc.* **84**, 989 (1962)) beschreiben eine ebenfalls unvollständig verlaufende, säurekatalysierte Doppelbindungsisomerisierung beim A-homo- $\Delta^{4a(5)}$ -Cholesten-3-on, ohne jedoch eine Substanz zu isolieren.



(Schmp. 211-212^o; IR-Bande bei 1650 cm⁻¹; UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 237 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,2$ C=O konjugiert)^{x)} mit 40%iger Ausbeute isolieren läßt. IV wurde nicht rein erhalten, ist jedoch IR-spektroskopisch leicht zu identifizieren (1704 cm⁻¹, C=O nicht konjugiert).

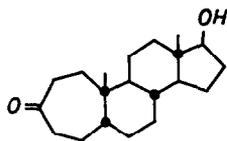
Jones-Oxydation (2) des Verseifungsgemisches (IV + V) führt zu den 3,17-Diketonen VI und VII. Das Verhältnis konjugiertes zu nichtkon-



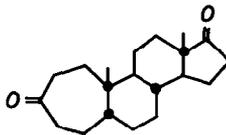
jugiertem Keton bleibt dabei praktisch konstant 1 : 1. Aus dem Oxydationsgemisch ist mittels Säulenchromatographie A-homo- $\Delta^{4(4a)}$ -5 β -Androsten-3,17-dion VII (Schmp. 153-154^o; IR-Banden bei 1672 cm⁻¹, C=O konjugiert und 1733 cm⁻¹, C=O im 5-Ring; UV: $\lambda_{\text{max}} = 237 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,2$) in 18%iger Ausbeute abgetrennt worden.

^{x)} Alle IR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in KBr, die UV-Spektren in Methanol aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther (50-70^o) erzielt.

Die katalytische Hydrierung der α , β -ungesättigten Ketone V bzw. VII mit 10% Palladium auf Aktivkohle/H₂ liefert in praktisch quantitativer Ausbeute die gesättigten Ketone VIII und IX.



VIII



IX

A-homo-5 β -Androstan-17 β -ol-3-on VIII (Schmp. 156-157^o) zeigt im IR-Spektrum eine anomal liegende C=O-Bande (1668 cm⁻¹ und Hydroxylbande bei 3390 cm⁻¹), was wir auf eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem 17 β -Hydroxyl im kristallinen Zustand zurückführen. Dafür spricht eine Messung in Chloroform (7%ige Lösung), bei der die Carbonylbande bei 1695 cm⁻¹ und die Hydroxylbande bei etwa 3605 cm⁻¹ gefunden wurden. UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 281 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon \sim 1,6$.

Dies steht auch im Einklang mit dem IR-Spektrum von A-homo-5 β -Androstan-3,17-dion IX (Schmp. 87-88^o), in dem keine Wasserstoffbrücke möglich ist und die Carbonylbande des 7-Ringes wieder einen annähernd normalen Wert bei 1695 cm⁻¹ besitzt (C=O-Bande des 5-Ringes bei 1724 cm⁻¹). UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 288 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon \sim 2$.

Alle beschriebenen neuen Verbindungen sind dünnschichtchromatographisch rein und liefern befriedigende Analysenwerte.

Über die physiologische Wirksamkeit des konjugierten A-homo-Testosterons V und A-homo-Androstendions VII berichten wir an anderer Stelle.

Die Stereochemie der verschiedenen homologisierten Steroide wurde

mit Hilfe des Circular dichroismus bestimmt. Nelson und Schut (3) haben vor einiger Zeit auf zwei Wegen A-homo-5 α -Cholestan-3-on dargestellt. Für diese Verbindung wurde in Methanol-Lösung ein negativer Cotton-Effekt der Amplitude $a = -60!$ gefunden^{x)} (4), das entspricht im Idealfalle Gauß'scher Kurven einer molaren Elliptizität von etwa 5×10^3 (5). Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist dagegen der Circular dichroismus des A-homo-3-Keto-Chromophors von VIII und IX positiv. Da die Ketogruppe die gleiche Position einnimmt wie in dem zum Vergleich herangezogenen A-homo-5 α -Cholestan-3-on, muß das entgegengesetzte Vorzeichen des Cotton-Effekts durch eine andersartige Verknüpfung der Ringe A und B bedingt sein. VIII und IX sind also A-homo-5 β -Androstan-Derivate. Die Alkali-Isomerisierung der β, γ -ungesättigten Ketone hat demnach zum A/B-cis-verknüpften A-homo- $\Delta^{4(4a)}$ -5 β -Androsten-Gerüst geführt.

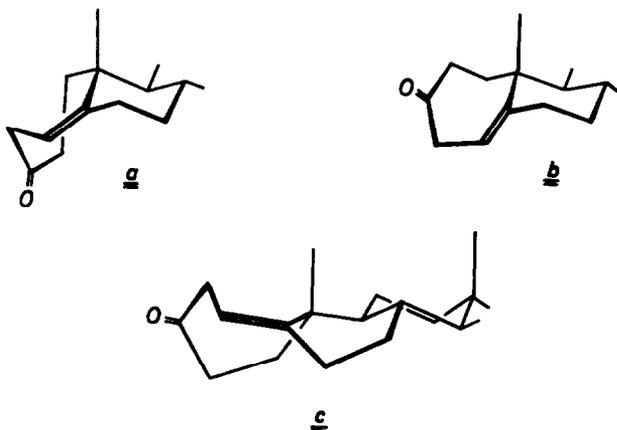
Obwohl die Ketogruppe von den nächsten Asymmetriezentren weiter entfernt ist als in den analogen 3-Keto-steroiden, ist der Dichroismus von derselben Größenordnung. Vermutlich spielt die hier vorliegende Konformation des Siebenringes ohne Asymmetrieebene eine ähnliche, wenn auch quantitativ geringere Rolle für den Cotton-Effekt, wie die skew-Form des Cyclopentanons (6). Die Vergrößerung des Dichroismus von V und VII (vgl. Tab.1) gegenüber üblichen Δ^4 -En-3-onen ist durch die auch am Dreiding-Modell deutlich erkennbare stärkere Verdrillung des C=C-C=O-Systems bedingt.

Von besonderem Interesse ist der Circular dichroismus der β, γ -ungesättigten Ketone I - III. Bei geeigneter gegenseitiger Lage von Keto- und Äthylengruppe kann bei Verbindungen dieser Art durch intramolekularen charge-transfer die $n \rightarrow \pi^*$ -Bande bedeutend intensiviert werden (7, 8). Bei optisch aktiven Substanzen wirkt sich dies ebenfalls auf den Circular dichroismus aus, wobei der Schraubungssinn des inhärent dissymmetrischen Systems C=C-C=O das Vor-

^{x)} Herrn Dr. N. A. Nelson, Kalamazoo, danken wir sehr für die Bekanntgabe seiner ORD-Daten.

zeichen des dann sehr großen Cotton-Effekts determiniert (5, 9, 10, 11).

Wie sich am Molekülmodell leicht zeigen läßt, kann der Ring A in $\Delta^{4a(5)}$ -ungesättigten A-homo-3-Ketosteroiden bei Vorliegen einer Sesselform des Ringes B nur eine der zwei Konformationen a oder b annehmen, die beide beträchtliche Baeyer-Spannung aufweisen. Ein Vergleich mit Abb.3 und 6 der Arbeit von Moscowitz et al. (9) zeigt, daß sowohl a als auch b genau die für das Auftreten der Homokonjugation erforderliche Geometrie besitzt, und zwar müßte erstere einen sehr starken positiven, die zweite einen ebenso starken negativen Cotton-Effekt ergeben (Parasantonid, das die En-on-Gruppierung ebenfalls in einem Siebenring trägt, weist in Isooctan z.B. ein $[\theta]_{\max}$ von $+9,85 \times 10^4$ auf (11)).



Weicht der Ring B dagegen in die bewegliche Cyclohexanform aus, so wird die gesamte Baeyer-Spannung der Ringe A und B abgebaut, und die Gruppierung C=C-C-C=O in der Konformation c erfüllt nicht mehr die geometrischen Bedingungen für die Vergrößerung des Cotton-Effekts. Die drei untersuchten A-homo- $\Delta^{4a(5)}$ -En-3-ketone zeigen nun keinerlei Anomalie des Circular dichroismus, die maxi-

male molare Elliptizität ist etwa von derselben Größe wie bei den hydrierten Derivaten VIII und IX. Damit ist aber das Vorliegen der Konformationen a und b ausgeschlossen, Ring B kann also nicht die Sesselform angenommen haben. Im UV beträgt die Extinktion von I $\epsilon = 122$ ($\lambda_{\max} = 283 \text{ m}\mu$, Dioxan; schwache Inflexionen noch bei 300 und 310 m); dies ist bedeutend mehr als bei gesättigten Ketonen, spricht aber nicht gegen die Annahme der Konformation c, da z. B. im Chrysanthenon (9) ein ganz analoger Fall vorliegt. In den A-homo- $\Delta^{4a(5)}$ -En-3-ketosteroiden ist somit ein weiteres Beispiel für das Auftreten einer Boot- bzw. twist-Form eines Cyclohexanringes bei Steroiden aufgefunden worden (12, 13).

TABELLE 1
Circulardichroismus der 3-Ketogruppe in
A-homo-Steroiden

Substanz	$\Delta\epsilon_{\max}$	$[\theta]_{\max} \times 10^{-3}$	$\lambda_{\max} (\text{m}\mu)$
A-homo-Testosteron-acetat, I	+ 0,88	+ 2,90	293 ^{d)}
A-homo-Cortexon-acetat, II	+ 1,00 ^{a)}	+ 3,30	~ 288
A-homo-Progesteron, III	+ 1,03 ^{b)}	+ 3,40	292
A-homo- $\Delta^{4(4a)}$ -5 β -Androsten-17 β -ol-3-on, V	+ 1,97	+ 6,50	337
A-homo- $\Delta^{4(4a)}$ -5 β -Androsten-3,17-dion, VII	+ 2,06 ^{c)}	+ 6,80	336
A-homo-5 β -Androstan-17 β -ol-3-on, VIII	+ 1,19	+ 3,93	295
A-homo-5 β -Androstan-3,17-dion, IX	+ 1,09 ^{c)}	+ 3,60	~ 300

a) 5,58 - 4,58 ($\Delta\epsilon$ der 20-Ketogruppe von Cortexon-acetat);

b) 4,40 - 3,37 ($\Delta\epsilon$ der 20-Ketogruppe von Pregnenolon);

c) nach graphischer Substraktion der Kurve des Δ^5 -Androsten-3 β -ol-17-on;

d) zusätzlich positive Inflexionen bei 286 m μ ($\Delta\epsilon = +0,80$), 302 m μ ($\Delta\epsilon = +0,77$) und 313 m μ ($\Delta\epsilon = +0,39$).

Die Kurven wurden in Dioxanlösung mit dem Dichrographen von Roussel-Jouan aufgenommen. Die zum Vergleich mit den Ergebnissen von Nelson und Schut gemessenen Werte von VIII in Methanol betragen: $\Delta\epsilon_{\max} = +1,26$ und $[\theta]_{\max} = +4,17 \times 10^3$ bei 287 m μ .

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung unserer Arbeiten.

REFERENCES

- (1) E. Müller und B. Zeeh, Z. Naturforsch. **17b**, 630 (1962);
E. Müller, B. Zeeh, R. Heischkeil, H. Fricke und H. Suhr,
Liebigs Ann. Chem. **662**, 38 (1963).
- (2) A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones und A. J. Lemin,
J. chem. Soc. (London) **1953**, 2554.
- (3) N. A. Nelson und R. N. Schut, J. Amer. chem. Soc. **81**, 6486 (1959).
- (4) zur Nomenklatur siehe C. Djerassi und W. Klyne,
J. chem. Soc. (London) **1962**, 4929.
- (5) vgl. die Übersicht von S. F. Mason, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **17**, 20 (1963).
- (6) C. Djerassi und W. Klyne, Proc. nat. Acad. Sci. USA **48**, 1093 (1962).
- (7) R. C. Cookson und N. S. Wariyar, J. chem. Soc. (London) **1956**, 2302.
- (8) H. Labhart und G. Wagnière, Helv. chim. Acta **42**, 2219 (1959).
- (9) A. Moscowitz, K. Mislow, M. A. W. Glass und C. Djerassi,
J. Amer. chem. Soc. **84**, 1945 (1962).
- (10) K. Mislow und J. G. Berger, ibid. **84**, 1956 (1962).
- (11) E. Bunnenberg, C. Djerassi, K. Mislow und A. Moscowitz,
ibid. **84**, 2823 (1962).
- (12) J. Levisalles, Bull. Soc. chim. France **1960**, 551.
- (13) M. Balasubramanian, Chem. Reviews **62**, 591 (1962).