

EIGENSCHAFTEN UND KONFORMATION VON A-HOMO-4-KETOSTEROIDEN

G. SNATZKE*^a, B. ZEEH†^b und E. MÜLLER^b

Organisch-chemisches Institut der Universität Bonn^a und Chemisches Institut der
Universität Tübingen^b

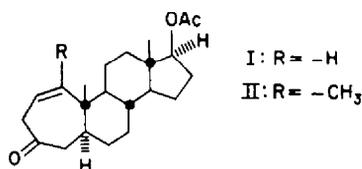
(Received 19 August 1964)

Zusammenfassung—Die β,γ -ungesättigten A-homo- $\Delta^{1(2)}$ -En-4-Ketosteroide zeigen die für inhärent dissymmetrische Ketone charakteristische Verstärkung des Cotton-Effektes (Homokonjugation). Es werden Reaktionen von A-homo-Steroiden beschrieben, die u.a. zur Darstellung des A-homo-5 α -Androstans führen. Die Konformationen des ungesättigten und hydrierten Siebenringes in einigen A-homo-4-Ketosteroiden werden durch Messung des Circular dichroismus bestimmt und diskutiert.

Abstract—The β,γ -unsaturated A-homo- $\Delta^{1(2)}$ -ene-4-keto steroids exhibit Cotton effect curves of high amplitude (homoconjugation) which are characteristic for inherently dissymmetric chromophores. Some reactions of A-homo-steroids are described which also lead to A-homo-5 α -androstane. The conformations of the unsaturated and hydrogenated seven-membered ring in some A-homo-4-keto steroids is determined by circular dichroism measurement.

NACHDEM wir kürzlich über A-homo-3-Ketosteroide^{1,2} berichteten, ist es uns gelungen, auf ähnliche Weise A-homo-4-Ketosteroide darzustellen³ und deren Konformation durch Messung des Circular dichroismus ("CD") zu bestimmen.

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf $\Delta^{1(2)}$ -En-3-ketosteroide unter $AlCl_3$ -Katalyse entstehen durch selektive Einschlebung einer CH_2 -Gruppe zwischen die Atome C-2 und C-3 A-homo- $\Delta^{1(2)}$ -En-4-Ketosteroide (I, II). Die Konjugation zwischen Ketogruppe und Doppelbindung wird also auch hier getrennt.



Durch Hydrierung und nachfolgende Verseifung von I erhält man A-homo-5 α -Androstan-17 β -ol-4-on (IIIa), das mit dem von Goldberg und Kirchensteiner⁴ beschriebenen A-homo-Dihydrotestosteron identisch ist.

Versucht man, Verbindung I erst zu verseifen (mit 1-proz. methanol. KOH), so entsteht das Methoxysteroid VIII. Im NMR-Spektrum von VIII erscheinen drei

* Zugleich VII. Mitteilung der Reihe Circular dichroismus; VI. Mittlg.: G. Snatzke, D. Becher und J. R. Bull, *Tetrahedron* im druck.

† Teil der Dissertation, Universität Tübingen (1964).

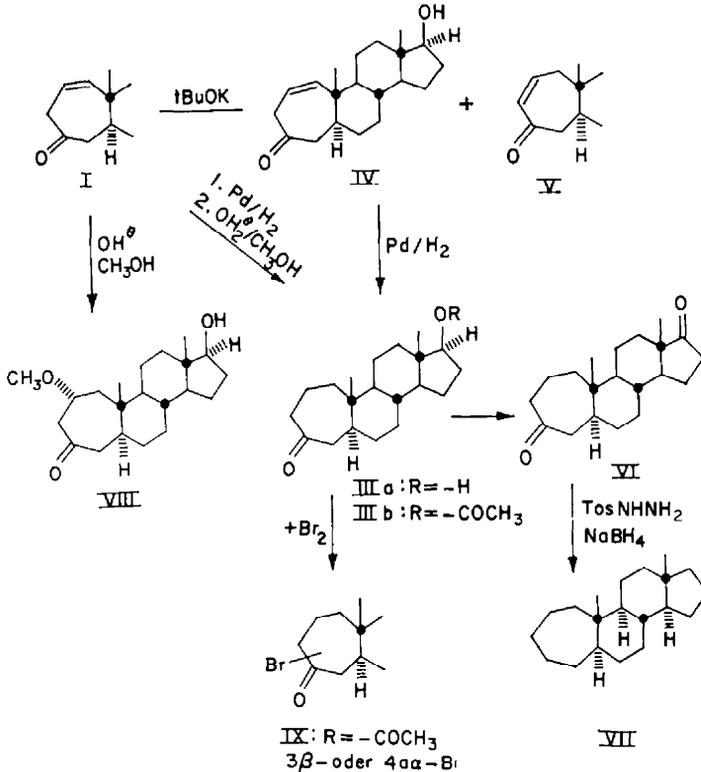
¹ E. Müller und B. Zeeh, *Z. Naturforsch.* **17b**, 630 (1962); E. Müller, B. Zeeh, R. Heischkeil, H. Fricke und H. Suhr, *Liebigs Ann.* **662**, 38 (1963).

² G. Snatzke, B. Zeeh und E. Müller, *Tetrahedron Letters* No. 22, 1425 (1963).

³ E. Müller, B. Zeeh und R. Heischkeil, *Liebigs Ann.* 1964, i. Druck.

⁴ M. W. Goldberg und H. Kirchensteiner, *Helv. Chim. Acta* **26**, 288 (1943).

Methylgruppensignale: bei $\tau = 9.06$ (C-19), 9.25 (C-18) und 6.70 ($-\text{OCH}_3$). Vermutlich geht der Methanol-Addition eine Isomerisierung der Doppelbindung zum α , β -ungesättigten Keton V voraus, an das sich das Methoxyl-Anion in bekannter Weise addiert.⁵ Für eine 2α -ständige Methoxygruppe in VIII spricht der Circular dichroismus (siehe CD-Teil), wenn auch diese Aussage bei einem relativ beweglichen Ring nicht sehr sicher ist.



Verwendet man zur Verseifung von I Kalium-t-Butylat in t-Butanol, dann entsteht unter milden Bedingungen vorwiegend das A-homo- $\Delta^{1(2)}$ - 5α -Androsten- 17β -ol-4-on (IV), während bei längerer Reaktionsdauer auch das konjugierte Keton V mitentsteht. Die katalytische Hydrierung von IV führt wieder zu IIIa.

Ausgehend vom A-homo- 5α -Androstan- 17β -ol-4-on (IIIa) lässt sich der Grundkohlenwasserstoff der A-homo-Steroide, das A-homo- 5α -Androstan (VII), synthetisieren. Durch Chromsäure-Oxydation von IIIa gelangt man zum A-homo- 5α -Androstan-4, 17-dion (VI), dessen Ditosylhydrazon mit Natriumborhydrid⁶ zu A-homo- 5α -Androstan (VII) reduziert wird. Der Kohlenwasserstoff zeigt im NMR-Spektrum erwartungsgemäss zwei CH_3 -Signale bei $\tau = 9.25$ (C-19) und $\tau = 9.32$ (C-18). Dies steht im Einklang mit dem für das C-19 Methyl des 5α -Androstans angegebenen Wert von $\tau = 9.225$.⁷

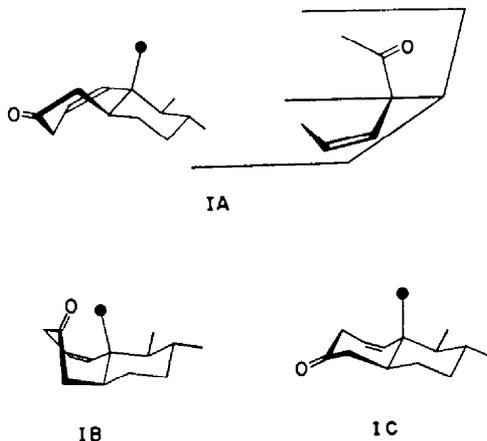
⁵ vgl. z. B. Houben-Weyl-Müller, *Methoden der organ. Chemie*, 4. Aufl., Bd. IV/2, S. 40 ff.

⁶ L. Caglioti und M. Magi, *Tetrahedron* **19**, 1127 (1963); L. Caglioti und P. Grasselli, *Chem. & Ind.* 153 (1964).

⁷ R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **44**, 1380 (1961).

Bromierung von IIIb ergibt das Bromketon IX, in dem das Halogen die 3β -oder $4\alpha\alpha$ -Konfiguration einnimmt (siehe CD-Teil).

Zur Bestimmung der Konformation der beschriebenen Verbindungen wurde der Circular dichroismus aufgenommen. Das β,γ -ungesättigte Keton I zeigt einen sehr starken positiven Cotton-Effekt ($\Delta\epsilon = +10.05$), wie er für inhärent dissymmetrische Ketone⁸ charakteristisch ist. Ring A kann unter der Voraussetzung, dass der Ring B



als Sessel vorliegt, drei verschiedene Konformationen annehmen (A, B und C), von denen die zweite wegen der Nähe des Methyls 19 zum Carbonyl die instabilste ist. Diese besitzt im übrigen auch nicht die zum Auftreten einer grossen Elliptizität notwendige Geometrie, wohl aber A und C. Aus dem Schraubungssinn des $C=C-C-C=O$ -Chromophors von A folgt^{8,9} ein positiver, aus dem von C ein negativer CD. Der Ring A muss demnach in der Konformation A vorliegen. C dürfte relativ dazu deshalb weniger stabil sein, weil darin dem Methyl 19 fünf axiale Wasserstoffe (3β , $4\alpha\beta$, 6β , 8β und 11β) gegenüberstehen. In A sind zwar die beiden Wasserstoffatome an 3α und 5α einander ziemlich nahe, doch kann dieser Wechselwirkung durch eine leichte Verdrillung ausgewichen werden.

Beim Übergang des Ringes B in die bewegliche Form würde der Abstand dieser beiden H-Atome zwar vergrössert, dafür aber das 1-H dem 11α -H zu stark genähert werden. Im 1-Methylderivat II kann Ring B nur die Sesselform annehmen, da anderenfalls das neue Methyl der Methylengruppe 11 viel zu nahe käme; dennoch ist auch bei Konformation A noch eine gewisse Verdrillung zum Abbau dieser Hinderung nötig, die aber gleichsinnig mit der durch die 3α -H — 5α -H Abstossung hervorgerufenen wirkt.

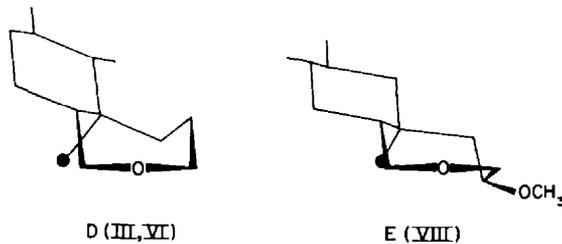
Die Deutung des CD der gesättigten Ketone IIIa und IIIb ist auf Grund der von Hendrickson¹⁰ durchgeführten Konformationsanalyse des Cycloheptanringes möglich. Es gibt nur eine Sesselform, bei der die drei "Substituenten" C-6, C-9 und C-19 äquatorial an den Ring A gebunden sind. Diese ist durch die Projektionsformel D wiedergegeben. Es ist wegen der geringen Anzahl durchgemessener Beispiele nicht bekannt, inwieweit

⁸ A. Moscovitz, K. Mislow, M. A. W. Glass und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **84**, 1945 (1962).

⁹ R. C. Cookson und S. MacKenzie, *Proc. Chem. Soc.* 423 (1961).

¹⁰ J. B. Hendrickson, *Tetrahedron* **19**, 1387 (1963).

sich die Dissymmetrie der zweiten Sphäre,¹¹ also des Cycloheptanringes selbst, auf den CD auswirkt.¹² Nimmt man an, dass sich die Beiträge der C-Atome des Ringes A weitgehend kompensieren,¹³ so ist aus dieser Projektion nach der Octantenregel¹⁴ ein mässig starker positiver Cotton-Effekt zu fordern, wie er mit dem gefundenen Wert in Einklang steht. In den übrigen noch möglichen Sesselkonformationen, in denen Ring A ziemliche Pseudorotation eingehen kann, treten ebenso wie in den Halbbootformen zusätzliche sterische Hinderungen auf, so dass sie energetisch ungünstiger sind. Zwischen den Positionen 3 und 17 bestehen in diesen Verbindungen erwartungsgemäss keine Vicinalwirkungen, insbesondere fallen für das Dion VI die gemessenen und die aus dem CD von IIIa und Δ^5 -Androsten-3 β -ol-17-on durch Addition errechnete Kurve praktisch zusammen.



Im 2-Methoxyderivat VIII ist $\Delta\epsilon$ um ein geringes grösser als beim nichtsubstituierten Keton IIIa. Würde die gleiche Konformation D vorliegen, so wäre von der CH_3O -Gruppe in 1 α - wie in 1 β -Stellung ein negativer Beitrag zum CD zu erwarten. Ein 1 β -Methoxyl würde im übrigen in allen möglichen Konformationen entweder zu einer starken sterischen Hinderung oder zu einem falschen Vorzeichen des CD Anlass geben. VIII ist demnach wohl das 2 α -Derivat, die Konformation des Ringes A muss sich aber geändert haben, um eine starke Wechselwirkung des Methoxyls mit dem 5 α -H zu vermeiden. Nach dem Modell liegt Ring A wahrscheinlich in einer der zur Pseudorotation befähigten Sesselformen vor, wobei E am wahrscheinlichsten ist und auch mit dem Vorzeichen nach der Octantenregel gut in Einklang steht.

Das circulardichroistische Maximum des Bromketons IX liegt um 16 $m\mu$ langwelliger als das des Ausgangsketons IIIb. Dies deutet auf eine axiale Lage des Halogens,¹⁵ damit sollte aber dieses das Vorzeichen des CD nach der α -Haloketonregel¹⁶ determinieren. Wegen des positiven CD kommt nur die 3 β - oder die 4 $\alpha\alpha$ -Konfiguration in Frage. Zwischen diesen beiden kann mit Hilfe des CD nicht entschieden werden, da jedesmal mehrere Konformationen möglich sind, die den geforderten sterischen Bedingungen gehorchen.

¹¹ G. Snatzke, *J. Chem. Soc.* im Druck.

¹² vgl. den determinierenden Einfluss bei Cyclopentanonen [W. Klyne, *Tetrahedron* **13**, 29 (1961)] und gewissen Cyclohexanonen in der twist-Form [C. Djerassi und W. Klyne, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* **48**, 1093 (1962)].

¹³ Dies erscheint plausibel und wurde in ähnlichen Fällen analog diskutiert: E. J. Eisenbraun, T. George, B. Riniker und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 3648 und i.c.¹⁰

¹⁴ W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).

¹⁵ R. C. Cookson, *J. Chem. Soc.* 282 (1954); R. C. Cookson und S. H. Dandegaonker, *ibid.* 352 (1955)

¹⁶ C. Djerassi und W. Klyne, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 1506 (1957).

TABELLE 1. CIRCULARDICHROISMUS DER A-HOMO-4-KETOSTEROIDE^a

Substanz	λ_{\max}	$\Delta\epsilon_{\max}$	$[\theta]_{\max} 10^{-3}$
I	312	+3.44	+11.35
	300	+8.20	+27.06
	290	+10.05	+33.17
	285	+9.76	+32.20
II	310	-6.14	+20.26
	300	+12.39	+40.89
	292	+14.26	+47.06
	285	+12.91	+42.60
IIIa	316 i	+0.86	+2.84
	302 i	+2.43	+8.02
	294	+2.84	+9.37
IIIb	316 i	+0.89	+2.94
	303 i	+2.24	+7.39
	294	+2.67	+8.81
VI (gemessen)	316 i	+2.78	+9.17
	302	+5.16	+17.02
	296	+5.36	+17.69
VI (berechnet)	303 i	+5.23	+17.23
	296	+5.54	+18.35
VIII	317 i	+0.94	+3.10
	306 i	+2.39	+7.89
	294	+3.09	+10.20
IX	321 i	+2.82	+9.31
	310	+3.25	+10.73

^a Inflexionen sind durch "i" hinter der Wellenlänge gekennzeichnet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Säulenchromatographie erfolgte an desaktiviertem Al_2O_3 (Woelm, Aktiv.-Stufe II). Alle beschriebenen Verbindungen sind dünnschichtchromatographisch rein. Die R_f -Werte sind auf Kieselgel-GF₂₅₄ (Fa. Merck, Darmstadt) auf 20×20 cm Platten (Schichtdicke 0.25 mm) mit Kammersättigung bestimmt worden (Tab. 2). Als Sprühreagenz für Ketone diente eine 0.05-proz. methanol. Morinlösung (im UV-Licht bei 350 m μ hellgrüne Fluoreszenzflecke). Konjugierte Ketone erkennt man im kurzwelligen UV (254 m μ) an ihrer Fluoreszenzlöschung.

TABELLE 2. DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE R_f -WERTE

Substanz	I	II	IIIa	IIIb	IV	V	VI	VIII
R_f -Wert	0.50	0.53	0.69	0.59	0.43	0.37	0.40	0.28
Solvens	A	A	B	A	B	B	A	B

A: $CHCl_3^*$ -Aceton 95:5
B: $CHCl_3^*$ -Aceton 85:15

* Alkoholfrei nach G. Wohlleben, *Angew. Chem.* **68**, 752 (1956).

Die NMR-Spektren wurden in CCl_4 bei 56.4 MHz aufgenommen. Als Standard diente Tetramethylsilan ($\tau = 10.00$).

1. A-homo- $\Delta^{1(9)}$ -5 α -Androsten-17 β -ol-4-on (IV)

(a) Verbindung I (150 mg) werden mit 10 ml einer 0.5 n Lösung von Kalium-*t*-Butylat in *t*-Butanol 10 Min. auf 50° erwärmt. Anschliessend wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit verd. HCl

neutralisiert und $2 \times$ mit je 30 ml Äther extrahiert. Der über Na_2SO_4 getrocknete Äther wird i. Vak. abgedampft und der ölige Rest an 10 g desakt. Al_2O_3 chromatographiert, wobei mit Petroläther-Äther-Gemischen steigender Polarität eluiert wird. Ausbeute: 40 mg; Schmp. 129–30° ($1 \times$ aus Aceton-Petroläther); IR-Spektrum (KBr): 3400 (—OH), 1690 (C=O) und 1630 (C=C) cm^{-1} ; UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 279 $\text{m}\mu$ (2.1).

Verdoppelt man die Reaktionsdauer des Ansatzes und lässt noch 1–2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, so entstehen beträchtliche Mengen des konjugierten Ketons V: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ ($\log \epsilon$) = 238 $\text{m}\mu$ (3.7), 314 $\text{m}\mu$ (2.2). Ausserdem tritt stets eine beträchtliche Menge an Nebenprodukten auf, die auf chromatographischem Wege nicht abgetrennt werden konnten.

(b) *Hydrierung von IV*. Verbindung IV (30 mg) werden in 12 ml Methanol mit 10% Palladium auf Aktivkohle-Wasserstoff hydriert und die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft. Ausbeute: 27 mg; Schmp. 195–196° (aus Essigester). Das IR-Spektrum (KBr) ist mit dem von uns auf anderem⁸ Wege (erst Hydrierung und dann Verseifung von I) hergestellten IIIa identisch. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +112^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3). ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (304.5) Ber. C 78.89 H 10.59; Gef. C 78.81 H 10.38%).

2. A-homo-2 α -Methoxy-5 α -androstan-17 β -ol-4-on (VIII)

Verbindung I (150 mg) werden mit 20 ml einer 1-proz. methanol. KOH 70 Min. gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wird an 10 g desakt. Al_2O_3 chromatographiert (Elutionsmittel: Petroläther-Benzol). Ausbeute: 90 mg von VIII; Schmp. 148–148.5° ($2 \times$ aus Aceton-Petroläther). IR-Spektrum (KBr): 3450 (—OH) und 1700 (C=O) cm^{-1} ; UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 284 $\text{m}\mu$ (1.8); NMR-Spektrum (CCl_4): Methylsignale bei $\tau = 6.70$, 9.06 und 9.25. ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ (334.5) Ber. C 75.40 H 10.25 CH_3O 9.21; Gef. C 75.54 H 10.20 CH_3O 8.94%).

3. A-homo-5 α -Androstan-4-17-dion (VI)

Verbindung IIIa (73 mg) in 20 ml Aceton gelöst, werden mit 0.3 ml einer Lösung aus 2.67 g CrO_3 , 2.3 ml konz. H_2SO_4 und 10 ml H_2O unter Rühren bei 10° versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 68 mg; Schmp. 130–130.5° ($2 \times$ aus Petroläther). IR-Spektrum (KBr): 1725 (5-Ring-carbonyl) und 1690 cm^{-1} (7-Ringcarbonyl); UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 288 $\text{m}\mu$ (1.9). ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (302.4) Ber. C 79.42 H 10.00; Gef. C 79.73 H 9.98%).

4. A-homo-5 α -Androstan (VII)

Verbindung VI (265 mg) und 700 mg *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid werden in 10 ml Methanol gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Dabei fällt das A-homo-5 α -Androstan-4,17-dion-bis-tosylhydrazon aus und wird abgesaugt. Ausbeute: 400 mg; Schmp. 217° (Zers.). IR-Spektrum (KBr): 3200 (NH), 2920 (CH), 1164 cm^{-1} . ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (638.9) Ber. N 8.77; Gef. N 9.03%).

Das Tosylhydrazon (400 mg) wird zusammen mit 1.6 g NaBH_4 in 20 ml Dioxan 8 Stdn. unter Rückfluss gekocht, mit verd. HCl und Äther aufgearbeitet und an 10 g Al_2O_3 chromatographiert (Elutionsmittel: Petroläther). Dabei wird sehr schnell eine ölige Substanz ausgewaschen (65 mg), die zur Beseitigung von ungesättigten Nebenprodukten⁶ mit Platin-Wasserstoff in 7 ml Petroläther hydriert wird. Nach dem Filtrieren und Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein farbloses Öl, das nach 10 Tagen im Eisschrank kristallisierte (Schmp. 20–22°). Der dünnschichtchromatographische R_f -Wert von VII auf Kieselgel-GF₂₅₄ ist selbst in Petroläther (50–70°) sehr gross und liegt zwischen 0.9 und 1. Entwickelt mit 50-proz. Phosphorsäure bei 140° (ca. 20 Min): grauer Fleck. ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}$ (274.5) Ber. C 87.51 H 12.49; Gef. C 87.26 H 12.50%).

5. A-homo-Brom-5 α -androstan-17 β -ol-4-on-acetat (IX)

Verbindung IIIb (161 mg) werden in 10 ml Eisessig mit 1.1 Äquivalenten Br_2 und 2 Tropfen wässr. HBr versetzt. Nach 20 Min. wird neutralisiert, mit Äther extrahiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an 10 g desakt. Al_2O_3 chromatographiert (Elutionsmittel: Petroläther-Äther). Ausbeute: 118 mg von IX; Schmp. 146–147° ($3 \times$ aus Petroläther-Aceton umgelöst). IR-Spektrum (KBr): 1720, 1690, 1235–1245 cm^{-1} ; UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 302 $\text{m}\mu$ (2.2). ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Br}$ (425.4) Ber. C 62.17 H 7.82 Br 18.78; Gef. C 62.37 H 7.85 Br 18.66%).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie der Schering AG., Berlin, insbesondere Herrn Dr. H. Gibian, für die Unterstützung unserer Arbeiten.