

KONFORMATION DES RINGES A IN HALOGENIERTEN Δ^4 -EN-3-KETOSTEROIDEN*

Y. KONDO, K. KONDO und T. TAKEMOTO

Pharmazeutisches Institut, Medizinische Fakultät der Universität Tohoku,
Kitayombancho, Sendai, Japan,

K. YASUDA

Forschungslaboratorium der Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.,
1604, Shimosakunobe, Kawasaki, Japan

und

G. SNATZKE

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, Deutschland

(Received 30 December 1964)

Zusammenfassung—Mithilfe des Circular dichroismus und der optischen Rotationsdispersion wurde nachgewiesen, dass ein 2α -Halogen die "übliche" Halbsesselform des Ringes A bei Δ^4 -En-3-ketosteroiden stabilisiert, ein zusätzliches 6β -Chlor führt aber trotzdem zur Konformationsumkehr dieses Ringes. Die Konformation des Ringes A im 2,2,6 β -Trichlor-testosteron wird diskutiert.

Abstract—Using circular dichroism and optical rotatory dispersion measurements it is shown that with Δ^4 -ene-3-ketosteroids a 2α -halogen stabilizes the "usual" half-chair form of ring A, an additional 6β -chloro atom leads, however, still to inversion of the conformation of this ring. The conformation of ring A of 2,2,6 β -trichloro-testosterone is discussed.

IN DER vorigen Mitteilung¹ über die Protonenresonanz (NMR) einiger in Stellung 6 halogenerter Δ^4 -En-3-ketosteroide wurde berichtet, dass die Verschiebungen der Signale der Methylgruppe C-19 und des Protons an C-4 zu tieferem Feld der charakteristischen diamagnetischen Anisotropie der C—X-Bindung zuzuschreiben sind. Ring A kann in solchen Verbindungen eine von drei Konformationen annehmen,² die miteinander im Gleichgewicht stehen. Es handelt sich dabei um zwei Halbsesselformen, von denen die eine einen negativen, die andere einen positiven Cotton-Effekt gibt, und um eine Halbbootform, die ebenfalls zu einem positiven CD führt.^{2,3} Im unsubstituierten Δ^4 -En-3-keton liegt vornehmlich die erste Halbsesselform vor, Ring B ist auch bei einem 6β -substituierten Derivat nach dem NMR-Spektrum⁴ weitgehend als normaler Sessel angeordnet.

Da beim 2,2,6 β -Trichlor-testosteronacetat (IX) die Verschiebung des Signals der Methylgruppe C-19 beträchtlich kleiner ist, als für zwei 1:3-diaxiale Wechselwirkungen zu erwarten, wurde angenommen, dass Ring A in IX in der Halbboot-oder "nichtsteroiden" Halbsessel-Konformation vorliegt. Um dies zu stützen, wurden der

* Zugleich XIV. Mitteilung in der Reihe *Circular dichroismus*; XIII. Mitteilung: H. Ripperger, K. Schreiber, G. Snatzke und K. Heller, *Z. für Chem.*, im Druck.

¹ Y. Kondo, T. Takemoto und K. Yasuda, *Chem. Pharm. Bull.* 12, 976 (1964).

² K. Kuriyama, E. Kondo und K. Tori, *Tetrahedron Letters* 1485 (1963).

³ G. Snatzke, *Tetrahedron* 21, 421 (1965).

⁴ D. J. Collins, J. J. Bobbs und S. Sternhell, *Tetrahedron Letters* 197 (1963).

Circulardichroismus (CD) und die optische Rotationsdispersion (ORD) einiger halogenierter Δ^4 -En-3-ketone aufgenommen.⁵

Abbildungen 1–3 zeigen die CD- und ORD-Spektren der untersuchten halogenierten Δ^4 -En-3-ketosteroide II–IX.

Djerassi und Mitarbeiter⁶ haben gezeigt, dass die Einführung eines äquatorialen 6α -Chlor- oder Bromatoms den Cotton-Effekt der R-Bande nicht beeinflusst, während eine entsprechende Substitution in 6β zur Vorzeichenumkehr des Cotton-Effekts führt. Weiters wird die Lage der R-Bande im UV durch einen äquatorialen Substituenten an C-6 kaum geändert, ein axiales (6β) Chlor gibt dagegen eine bathochrome Verschiebung um 14 und Brom eine solche um 20 $m\mu$.⁷

Dasselbe Verhalten fanden wir nun für 6α - und 6β -Chlor-testosteronacetat (VI bzw. VII). Die Lage des CD-Maximums von VI ist nur um 3 $m\mu$ gegenüber dem beim Testosteron (I) zum Langwelligen hin verschoben, die Elliptizität ist kaum verringert. Das 6β -Chlorderivat VII dagegen zeigt die bekannte⁸ Vorzeichenumkehr des CD und einen bathochromen Shift von 18 $m\mu$. Im 2α -Chlor-testosteron (II) und seinem Acetat IV findet sich neben der um 8 $m\mu$ hypsochrom verschobenen negativen CD-Bande zusätzlich eine sehr kleine positive Vorbande um 367 $m\mu$ ($\Delta\epsilon = +0.03$). Die Feinstruktur der R-Bande geht hierbei im CD ziemlich verloren. Dies lässt sich so deuten, dass der 2α -Substituent wegen seiner äquatorialen Anordnung die "übliche" Halbsesselform des Ringes A stabilisiert, damit also die Elliptizität ansteigen muss. Möglicherweise gibt das Chlor auch noch unmittelbar einen negativen Beitrag zum CD, da es im rechten oberen hinteren Octanten liegt, allerdings schon so nahe an der (x,y)-Knotenfläche, dass der Einfluss keinesfalls gross sein kann.

Die positive Vorbande stammt von dem geringen Anteil der Halbbootform (oder zweiten Halbsesselform); in dieser ist das 2α -Chlor axial angeordnet, die R-Bande muss also bathochrom verschoben sein⁸ und ihr langwelliges Ende kann daher eben noch im CD erkannt werden. Ihr positives Vorzeichen würde sich sowohl aus der α -Haloketonregel⁹ (deren Anwendbarkeit auf solche Systeme nicht gesichert ist) als auch aus dem Schraubungssinn des Enon-chromophors³ ergeben. Die hypsochrome Verschiebung der Hauptbande muss nicht unbedingt einem direkten Einfluss des Halogens zugeschrieben werden; durch Rechnung lässt sich zeigen,¹⁰ daß die Überlagerung zweier Banden verschiedenen Vorzeichens, die sich nur sehr wenig in der Lage ihres CD-Maximums unterscheiden, zu einem deutlichen hypsochromen Shift der kurzwelligen Bande führen kann. Analog lässt sich auch die Vergrößerung von $\Delta\epsilon$ bei der Einführung einer 2α -Methylgruppe¹¹ erklären.

Beim $2\alpha,6\alpha$ -Dichlor-testosteronacetat (V) haben wir ein sehr ähnliches Bild wie bei IV, nur dass die Hauptbande durch das 6α -Chlor wieder um wenige $m\mu$ bathochrom verschoben ist. Das 2α -Brom-produkt III verhält sich qualitativ wie sein Chlor-Analoges IV; das Konformationsgleichgewicht scheint hier jedoch etwas

⁵ Um die Analyse der ORD-Kurven zu erleichtern, wurden die halogenierten 17α -Acetoxy-pregesteronderivate weggelassen.

⁶ C. Djerassi, J. Osiecki, R. Riniker und B. Riniker, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 1216 (1958).

⁷ C. W. Bird, R. C. Cookson und S. H. Dandegaonker, *J. Chem. Soc.* 3675 (1956).

⁸ R. C. Cookson, *J. Chem. Soc.* 282 (1954); R. C. Cookson und S. H. Dandegaonker, *Ibid.* 352 (1955).

⁹ C. Djerassi und W. Klyne, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 1506 (1957).

¹⁰ Th. Bürer, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2388 (1963); C. Djerassi, *Proc. Chem. Soc.*, 314 (1964).

¹¹ M. Legrand und R. Viennet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 713 (1964).

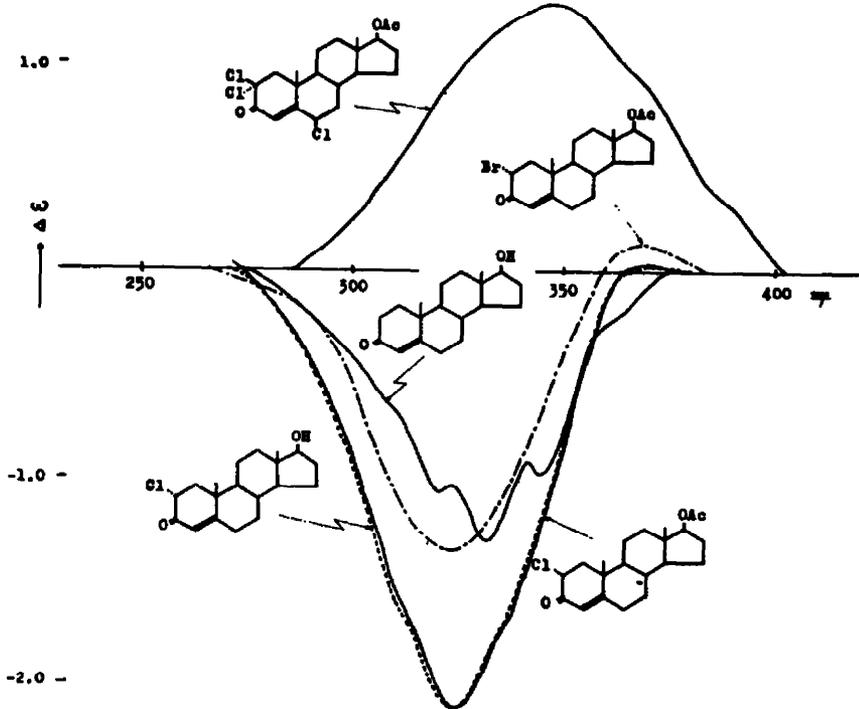


ABB. 1 Circular dichroismuskurven von Testosteron, 2 α -Halo-testosteron bzw. deren Acetaten und 2,2,6 β -Trichlor-testosteronacetat.

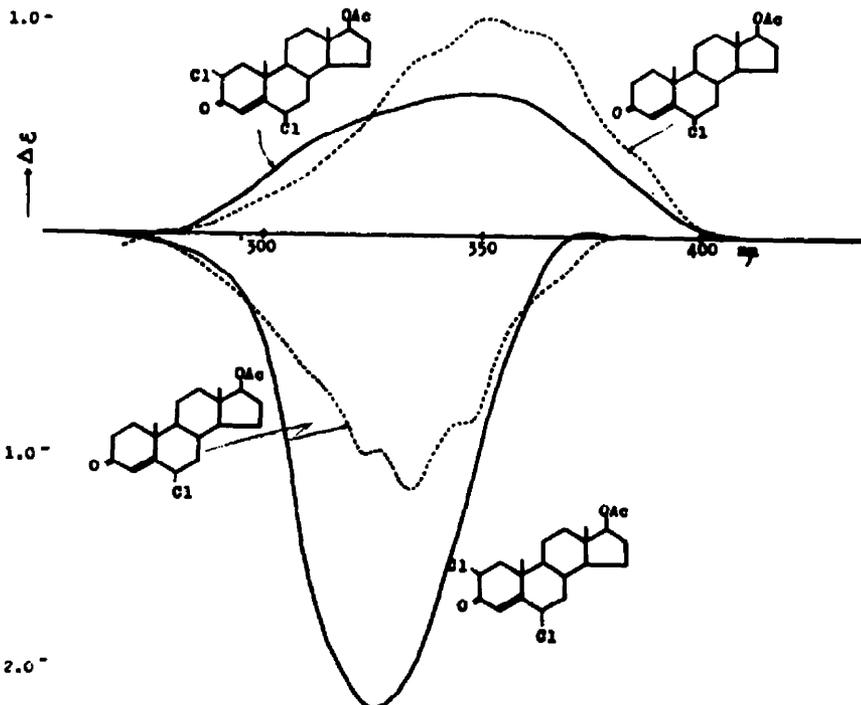


ABB. 2 Circular dichroismuskurven von 6-Chlor- und 2,6-Dichlorotestosteronacetaten.

zugunsten der Halbbootform verschoben zu sein, was sich in einer grösseren Vor- und kleineren Hauptbande äussert.

Sehr interessant ist der CD des $2\alpha,6\beta$ -Dichlor-testosteronacetat (VIII). Das Vorzeichen ist weitgehend bestimmt durch das 6β -Chlor, das also eine stärkere Wirkung auf die Geometrie von Ring A ausübt, als das 2α -Chlor. Der Anteil der Halbbootform ist aus dem CD von VIII nicht abschätzbar, weil die Grösse von $\Delta\epsilon$ für ein

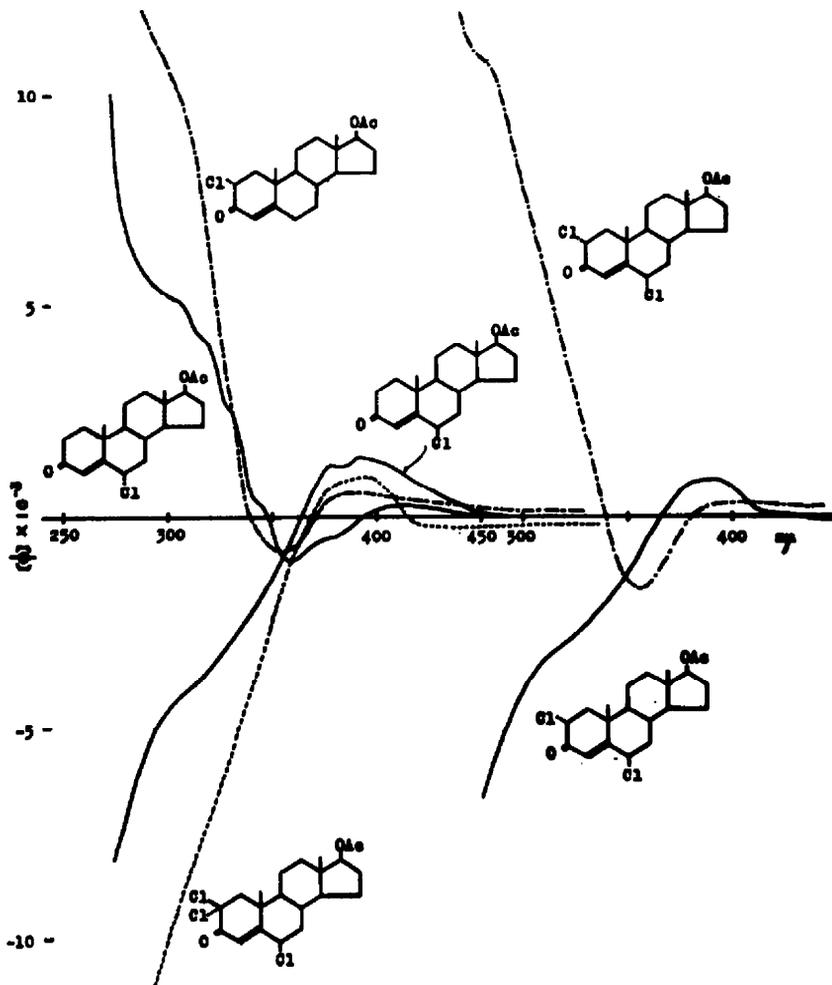


ABB. 3 Rotationsdispersionskurven von halogenierten Testosteronacetaten.

axiales 2-Chlor-3-keton unbekannt ist, muss aber jedenfalls kleiner sein, als in VII. Stärker wird die Verdrillung von Ring A dagegen im 2,2,6 β -Trichlor-testosteronacetat (IX) sein, da bekannt ist, dass schon ein grösserer 2β -Substituent allein ausreicht, um den Schraubungssinn des C=C—C=O— Chromophors ebenfalls umzukehren.^{2,12} Wahrscheinlich liegt hier eine Konformation vor, bei der das Carbonyl

¹² S. L. Patashnik, H. L. Kimball und S. Burstein, *Steroids* 2, 19 (1963); P. Crabbé, *Tetrahedron* 20, 1211 (1964).

in der Projektion von C-2 nach C-3 den Winkel zwischen den beiden Cl-Atomen halbiert, da ansonsten eines an C-2 immer eine axiale oder quasiaxiale Anordnung annehmen muss. $\Delta\epsilon$ ist bei IX noch stärker positiv als bei VII, was damit gut in Einklang steht, und worauf auch schon das NMR-Spektrum¹ gedeutet hatte. Einen weiteren Hinweis für diese Konformation gibt das UV-Spektrum. Nach Cookson und Mitarbeiter⁸ gibt (bei einem gesättigten Keton) ein äquatoriales Halogen eine geringe hypochrome Verschiebung, und eine solche wird bei VIII im Vergleich zu VII auch gefunden. Das dritte (2β -) Halogen in IX sollte einen bathochromen Shift von etwa $11 m\mu$ geben (bei geminalen Dihalogeniden nur die Hälfte desjenigen für ein axiales Chlor), tatsächlich liegt das Maximum von IX aber nur $3 m\mu$ weiter zum Langwelligen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Der CD wurde mit einem Dichrographen von Roussel-Jouan in Dioxanlösung bei einer Schichtdicke von 2 cm und einer Temperatur von 22° gemessen. Angegeben wird die Konzentration in mg/ml, der CD als $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$. Die molare Elliptizität $[\theta]$ ergibt sich daraus durch Multiplikation mit 3300. Inflexionen sind durch "i" angezeigt.

Die ORD wurden mit dem automatischen Spektropolarimeter von Rudolph in Dioxanlösung bei einer Schichtdicke von 1 cm aufgenommen (Temp $25 \pm 0.5^\circ$).

Testosteron (I)¹⁸: C = 1.86; 374 (0), 360 (-0.26), 344.5 (-0.97), 332 (-1.30), 320 (-1.06), 309i (-0.65), 274 (0).

2 α -Chlor-testosteron (II): C = 0.86; 380 (0), 368 (+0.03), 365 (0), $\sim 337i$ (-1.69), 324 (-2.11), $\sim 312i$ (-1.66).

2 α -Brom-testosteronacetat (III): C = 1.46; 383 (0), 368 (+0.13), 359.5 (0), 323 (-1.35), 267 (0).

2 α -Chlor-testosteronacetat (IV): C = 0.93; 376 (0), 367 (+0.03), 364 (0), $\sim 337i$ (-1.69), 324 (-2.10), 313i (-1.66), 273 (0).

2 α ,6 α -Dichlor-testosteronacetat (V): C = 1.41; 380 (0), 375 (+0.02), 370.5 (0), 326 (-2.21), 262 (0).

6 α -Chlor-testosteronacetat (VI): C = 1.65; 379 (0), 363 (-0.28), 347 (-0.86), 334.5 (-1.18), 323 (-1.01), 310i (-0.62), 273 (0).

6 β -Chlor-testosteronacetat (VII): C = 1.08; 403 (0), 385i (+0.39), 364 (+0.94), 350 (+1.04), 337 (+0.84), 275 (0).

2 α ,6 β -Dichlor-testosteronacetat (VIII): C = 0.98; 405 (0), 345 (+0.67).

2,2,6 β -Trichlor-testosteronacetat (IX): C = 1.90; 402 (0), 387i (+0.36), 366i (+0.97), 348 (+1.27), 286 (0).

Frl. I. Schäffer danken wir für die CD-Messungen. Ebenso sind dem wir Shionogi Forschungslaboratorium für die ORD-Messungen sehr verbunden.

¹⁸ L. Velluz und M. Legrand, *Angew. Chem.* 73, 603 (1961), fanden für das Hauptmaximum denselben Wert.