

CIRCULARDICHROISMUS—XXIII¹

COTTON-EFFEKT EINIGER HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTER STEROIDKETONE, DEREN VORSTUFEN UND DES AZO-CHROMOPHORS

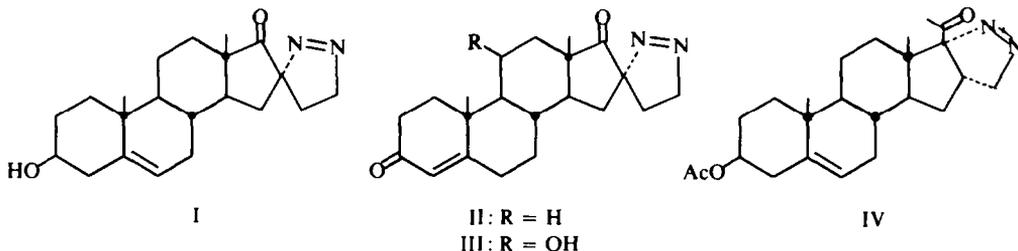
G. SNATZKE UND J. HIMMELREICH

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received in Germany 30 January 1967; accepted for publication 22 February 1967)

Abstract—Spiro-pyrazoline-camphor and -borneol have been prepared from camphor. In these compounds and steroids with the same heterocyclic ring the azo group is optically active (Cotton effect at 330 m μ); the rotatory strength is unusually high for the ketones. The CD of many 20-keto steroids with other hetero rings at 16.17-position (2-pyrazolines, oxazolines and isoxazolines) has been measured and correlated with the stereochemistry of the steroid side chain. The aromatic band system of the phenyl substituted isoxazoline steroids is also highly optically active. The CD of some azetidino and diazepino steroids is discussed.

DIE Messung des CD einiger Spiro-pyrazolin-17-ketosteroide² (I, II und III) ergab, dass in diesen Verbindungen in der Gegend der Carbonylabsorption eine sehr intensive Bande auftritt, wie sie inzwischen auch für das Pyrazolino-20-ketopregnan



IV beschrieben worden ist.³ Da es sich hier um β,γ -ungesättigte Ketone handelt, nahmen wir zunächst an, dass ein inhärent dissymmetrischer Ketochromophor vorliegt, für den solch hohe Elliptizitäten charakteristisch sind.⁴ Um diesen Effekt näher zu studieren, haben wir einige andere 20-Ketosteroide mit heterocyclischer Substitution untersucht, die anstelle der N=N- eine C=N-Bindung enthalten. Ferner synthetisierten wir ein zu I analoges Campherderivat VII, dessen CD dem von I im Prinzip entsprach, und das daraus leicht zugängliche Bornanol-derivat VIII.

¹ XXII. Mitteilg.: G. Snatzke, E.sz.Kováts und G. Ohloff, *Tetrahedron Letters* 4551 (1966).

² Herrn Dr. K. Brückner, Merck AG, Darmstadt, danken wir auch hier sehr für die Überlassung dieser Verbindungen.

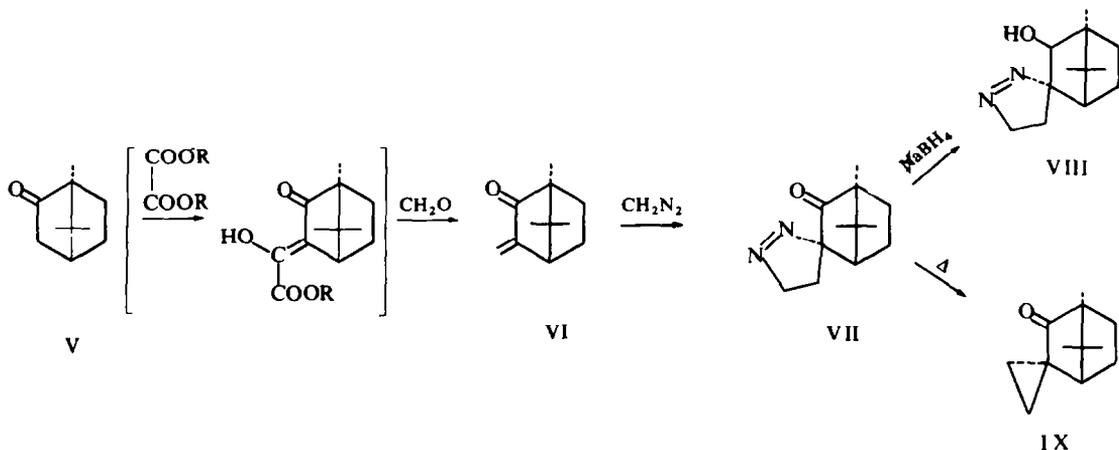
³ L. Velluz, M. Legrand und M. Grosjean, *Optical Circular Dichroism* S. 216. Verlag Chemie, Weinheim (1965).

⁴ vgl. z.B. K. Mislow, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **93**, 459 (1962); A. Moscowitz, K. Mislow, M. A. W. Glass und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1945 (1962); E. Bunnenberg, C. Djerassi, K. Mislow und A. Moscowitz, *Ibid.* 2823; R. C. Cookson und J. Hudec, *J. Chem. Soc.* 429 (1962).

Der Zusammenhang des Cotton-Effekts mit der Stereochemie dieser Verbindungen sowie einer Reihe von Zwischenstufen zu deren Synthese wird im folgenden beschrieben.⁵

Synthese und Konfigurationsbeweis der Bornan-Derivate VII und VIII

Methylencampher (VI) wurde aus D-(+)-Campher (V) nach einer Methode dargestellt, die für die Synthese von Methylketosteroiden beschrieben worden



war.⁶ Dazu wurde Campher mit Oxalsäure-diäthylester zum Oxalylderivat kondensiert, das als Gemisch der freien Säure mit seinem Äthylester anfiel. Nach Überführen in den Methyl ester wurde mit Formaldehyd und Kaliumcarbonat umgesetzt und der entstandene Methylencampher durch Destillation gereinigt. Seine Daten stimmten mit denen der Literatur⁷ überein. Anlagerung von Diazomethan in ätherischer Lösung⁸ ergab ein Derivat, das aufgrund seiner Spektren als Campher-spiro-pyrazolin anzusprechen ist. Die Konfiguration am C(3) des Camphers folgt aus der bekannten Tatsache,⁹ dass Campher-Derivate (im Gegensatz zu Norcampher) von Reagenzien nur von der Unterseite her angegriffen werden können. Allein diese (1R, 3S)-Konfiguration ist auch mit dem Vorzeichen des Cotton-Effekts vereinbar.

Reduktion von VII mit NaBH_4 lieferte Bornan-2-ol-3-spiro 3'- Δ^1 '-pyrazolin-(1R,2S,3S) (VIII), dessen Konfiguration sich wieder aus dem Angriff von unten ergibt. Die Verbindung zeigt in verdünnter Lösung (CCl_4) keine interne Wasserstoffbrücke, was der Fall sein müsste, wenn die OH-Gruppe die (2R)-Konfiguration hätte. Für Vergleichsmessungen wurde aus VII noch durch Pyrolyse der 3-Spiro-cyclopropylcampher (IX) dargestellt. Die NMR-Daten der Verbindungen VI-IX sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

⁵ Den Herren Drs. G. Nathansohn und G. Winters, Lepetit S. A., Mailand, sowie den Herren Prof. H. Ruschig und Dr. W. Fritsch, Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt-Hoechst, danken wir auch hier sehr für die Überlassung dieser Substanzen.

⁶ D. D. Evans, D. E. Evans, G. S. Lewis und P. J. Palmer, *J. Chem. Soc.* 4312 (1963).

⁷ H. Rupe, A. Akermann und H. Takagi, *Helv. Chim. Acta* 1, 452 (1918). Die Drehung bei der NaD-Linie in Benzol (+147.2°) ist von A. Akermann, *Ann. Chem.* 420, 26 (1920) beschrieben worden.

⁸ vgl. die Darstellung von I und II aus 16-Methylen-17-ketosteroiden: K. Brückner, K. Irmscher, F. v. Werder, K.-H. Bork und H. Metz, *Chem. Ber.* 94, 2897 (1961).

⁹ s. A. Hajós, *Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der organischen Chemie* S. 398. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1966).

Circulardichroismus der Azogruppe. Azoverbindungen haben eine schwache UV-Bande über 300 m μ , die einem $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang zugeschrieben wird.¹⁰ Für 1-Pyrazoline wurde sie (in Methanol) bei 320 ± 5 m μ gefunden.¹¹ Wegen der Anwesenheit von zwei nichtbindenden Elektronenpaaren an den beiden Stickstoffatomen sollten eigentlich zwei Banden auftreten, die Übergängen aus dem n_a - und dem n_s -Niveau entsprechen.¹⁰ Für den Grundkörper Azomethan wurde angenommen, dass wegen der transoiden Konformation der n-Orbitale die Überlappung sehr gering und damit die Aufspaltung vernachlässigbar klein ist. Für die 1-Pyrazoline wurde jedoch ebenfalls nur eine Bande beschrieben.¹¹ Da zudem die Halbwertsbreite der UV-Absorption von VIII (in Dioxan) nur 23 m μ beträgt, was etwa der der Ketobande des Camphers (22 m μ) entspricht, so ist also entweder auch bei den cisoiden Azoverbindungen die Energieniveau-Aufspaltung wegen einer nur unwesentlichen Überlappung (innerhalb des Pyrazolinringes) sehr klein, oder die zweite Bande liegt viel kurzwelliger.

Diese Bande des Azochromophors von VIII ist (ebenfalls wie eine weitere, kurzwelligere, unterhalb von 210 m μ) optisch aktiv ($\Delta\epsilon_{\max} = -0.84$ bei 322 m μ in Dioxan). Die Rotatorstärke beträgt $R = -1.27 \times 10^{-40}$ cgs, die Dipolstärke $D = 2.24 \times 10^{-37}$ cgs (beide berechnet nach der Formel für Gauss'sche Kurven¹²), und danach errechnet sich der Dissymmetriefaktor¹² $g = |4R/D|$ zu 2.3×10^{-3} . Der durch $g' = |\Delta\epsilon/\epsilon|$ definierte partielle Dissymmetriefaktor variiert relativ stark innerhalb der Absorptionsbande (Fig. 1), was aber nach der Theorie¹³ für solche elektrisch

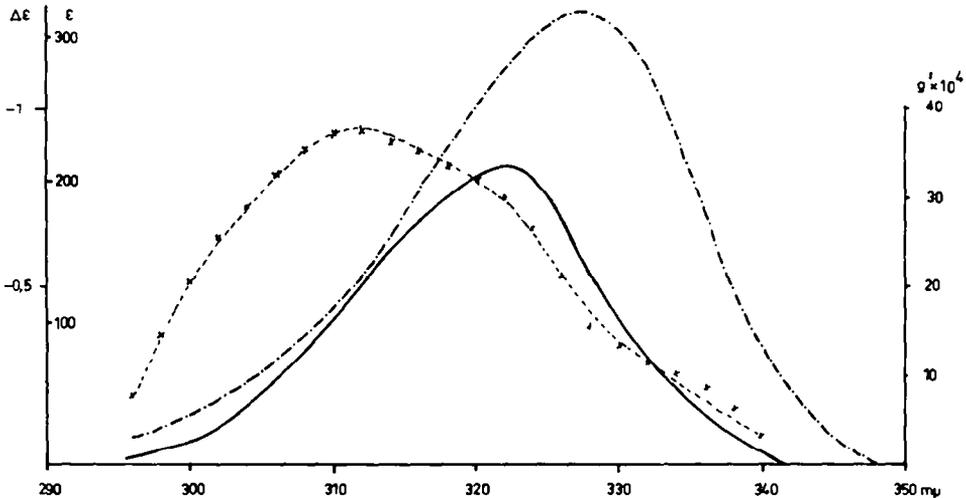


FIG. 1. UV (---), CD (—) und partieller Dissymmetriefaktor g' (-·-·-) von VIII (in Dioxanlösung).

Dipol-verbotene, magnetisch Dipol-erlaubte Chromophore ebenfalls nicht als Anzeichen für das Vorliegen mehrerer Banden im gleichen Spektralbereich gewertet werden kann (im allg. wird ein Dissymmetriefaktor $g \geq 10^{-2}$ als Bedingung für

¹⁰ H. H. Jaffé und M. Orchin, *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy* S. 185. Wiley, New York

¹¹ R. J. Crawford, A. Mishra und R. J. Dummett, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3959 (1966).

¹² vgl. z.B. S. F. Mason, *Mol. Phys.* **5**, 343 (1962).

¹³ W. Moffitt und A. Moscowitz, *J. Chem. Phys.* **30**, 648 (1959).

einen magnetisch Dipol-erlaubten Übergang angesehen,¹² doch kompensieren sich die Beiträge der einzelnen Atome zum CD von VIII weitgehend, so dass der obige Wert sicherlich weit unter dem möglichen Maximalwert für den Azochromophor liegt). Die Halbwertsbreite der CD-Bande ist um 3 m μ kleiner, als die der UV-Bande, was ebenfalls normal ist.¹³ doch liegt das CD-Maximum um 6m μ kurzwelliger, als das im UV-Spektrum, und dies widerspricht den üblichen Befunden.¹³

Ähnlich wie wir dies z.B. für den Lacton- oder Nitro-Chromophor versucht haben,¹⁴ könnte man auch für den Azochromophor eine Sektorregel aufstellen, wobei man die Knotenflächen des $n_a \rightarrow \pi^*$ -Übergangs zu benutzen hat (die $n_s \rightarrow \pi^*$ -Bande liegt aber möglicherweise fast an derselben Stelle im Spektrum). Da bisher aber zu wenige Beispiele vorliegen, ist es noch nicht möglich, Vorzeichen für die Beiträge von Substituenten in den einzelnen Sektoren anzugeben.

In den untersuchten Spiropyrazolin-ketonen tritt bei 329 m μ ebenfalls eine Bande auf, die für VII etwa gleiche Dipolstärke hat, wie für den Alkohol VIII, nämlich $D_{N=N} = 2.5 \times 10^{-37}$ (in Dioxan, Fig. 2, berechnet unter der Annahme einer Halbwertsbreite von ebenfalls 23 m μ). Die Rotatorstärke dieser Bande ist hier aber

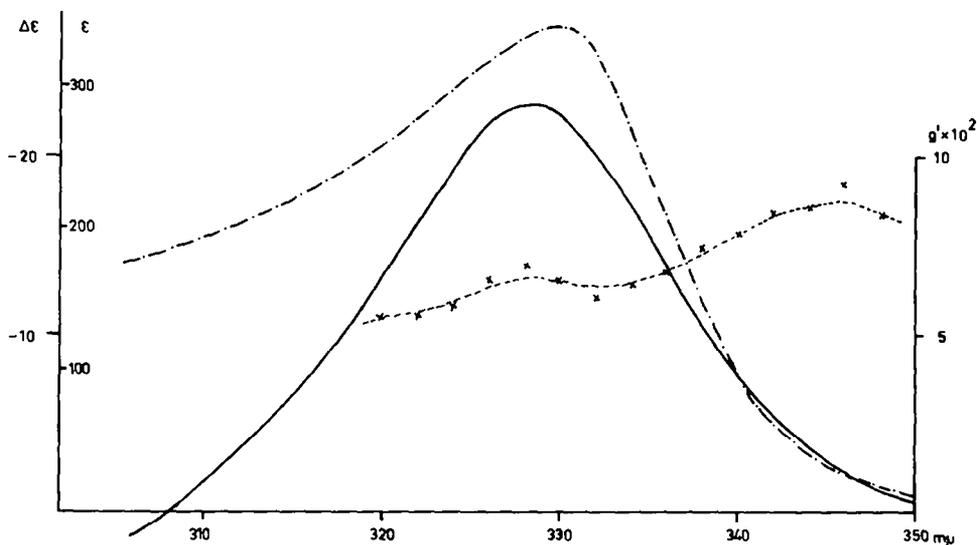


FIG. 2. UV (---). CD (—) und partieller Dissymmetriefaktor g' (-·-·-) der Azobande von VII (in Dioxanlösung).

ausserordentlich hoch, nämlich $R_{N=N} = -31.2 \times 10^{-40}$. Darüberhinaus findet man um 300 m μ einen schwächeren CD, der bei I–III das gleiche, bei den übrigen Verbindungen (IV, VII) das entgegengesetzte Vorzeichen hat, wie die langwelligere Bande. Die stark optisch aktive Absorption muss nach ihrer Lage wieder vom Azochromophor kommen, während die kurzwelligere der üblichen Ketonabsorption zuzuschreiben ist.

Üblicherweise lässt sich eine so stark erhöhte Rotatorstärke auf eine inhärente Dissymmetrie des Chromophors zurückführen.⁴ Bei Ketonen kann diese z.B. durch dissymmetrische Überlappung der an der Anregung beteiligten Orbitale mit einem

¹⁴ G. Snatzke, H. Ripperger, Chr. Horstmann und K. Schreiber, *Tetrahedron* **22**, 3103 (1966).

weiteren π - (oder p -) System zustande kommen. Im allgemeinen wird dabei aber auch die Dipolstärke erhöht, da wegen der verminderten Symmetrie das elektrische Übergangsmoment anwächst. Interessanterweise ist dies aber für die vorliegenden Ketopyrazoline nicht der Fall. Die Vergrößerung der Rotatorstärke muss daher auf ein Anwachsen des magnetischen Übergangsmoments oder auf eine Verkleinerung des Winkels zwischen den beiden Momenten zurückgehen, und wie Molekülmodelle zeigen, ist die relative Geometrie von C=O- und N=N-Bindung für das Zustandekommen einer dissymmetrischen Überlappung auch nicht besonders günstig.⁴ Der Cotton-Effekt des Oxochromophors bleibt in allen Verbindungen von derselben Grössenordnung wie in den entsprechenden nichtsubstituierten Ketonen.

Da die 330 $m\mu$ -Banden im UV-Spektrum von VII und VIII praktisch gleich gross sind, kann man versuchsweise die Partialbande der Ketogruppe von VII durch Kurvensubtraktion abschätzen. Fig. 3 zeigt, dass ihre Intensität etwa auf das vierfache gegenüber Campher angestiegen ist, doch ist dieser Wert wahrscheinlich zu

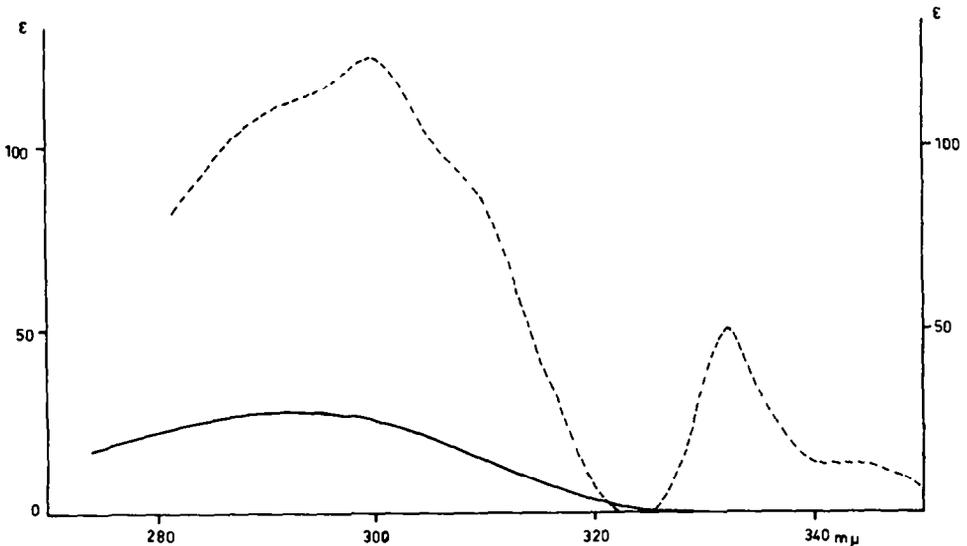


FIG. 3 UV von Campher (V) (—) und des Ketochromophors von VII (---) (Differenzkurve $\epsilon(\text{VII}) - \epsilon(\text{VIII})$) (in Dioxanlösung).

hoch, da der Ausläufer der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Bande dazu beitragen kann. Die Differenzkurve weist noch um 332 $m\mu$ ein zusätzliches schwaches Maximum auf, das eine kleine Exaltation der N=N-Bande von VII anzeigt. Der partielle Dissymmetrie-faktor g' ändert sich für VII (Fig. 12) innerhalb der Azobande wesentlich weniger als der von VIII (unterhalb von 324 $m\mu$ ist er für diese Partialbande nicht mehr bestimmbar, da ab dort der CD der Ketogruppe in Erscheinung tritt). Ferner liegen die Maxima in beiden Kurven praktisch an derselben Stelle, so dass sich eine annähernde Proportionalität im Bereich der Azobande ergibt. Dies entspricht eher dem "Typ I" nach Moffit und Moscowitz.¹³ Der aus der Bandenfläche bestimmte g -Faktor beträgt hier 4.9×10^{-2} .

Wir möchten annehmen, dass die Erhöhung der Rotatorstärke $R_{\text{N=N}}$ des Azochromophors in den Keto-pyrazolinen dadurch zustande kommt, dass das magnetische

Übergangsmoment, das für eine $n_o \rightarrow \pi^*$ -Bande in Richtung der N=N-Bindung verläuft, vergrößert wird. Da die Dipolstärke durch die Einführung der Ketogruppe unbeeinflusst bleibt, ist es wenig wahrscheinlich, dass sich nur die Richtung des elektrischen Übergangsmoments, aber nicht dessen Betrag wesentlich ändert. Im Borneolderivat VIII ist μ_{magn} sehr klein, weil die zur Dissymmetrie beitragenden Atome ziemlich gleichmässig über obere und untere Sektoren verteilt sind. Die Ketogruppe hingegen bewirkt durch den Einfluss ihrer π - und/oder p -Elektronen eine starke Ausrichtung der Drehung des n - in den π^* -Orbital der Azogruppe, wodurch das resultierende magnetische Übergangsmoment in die Grössenordnung von einem Bohr'schen Magneton ($= 0.927 \times 10^{-20}$ cgs) kommen kann. Nimmt man dies an, so würde sich daraus ein Winkel zwischen den beiden Übergangsmomenten von etwa 50° errechnen, was sehr plausibel ist. Der sehr hohe Wert von $R_{\text{N=N}}$ gegenüber der Rotatorstärke von Ketonen ist daher zum Teil dadurch bedingt, dass μ_{e1} beim Azochromophor bereits etwa dreimal so gross ist, als beim Oxochromophor. Die Azogruppe in den Verbindungen I-IV und VII ist daher trotz der ungewöhnlichen Grösse ihres Cotton-Effekts nicht unbedingt als inhärent dissymmetrischer Chromophor anzusehen.

In den 16-Spiropyrazolin-17-ketosteroiden I-III ist die Konfiguration der Ketopyrazolin-Gruppierung enantiomer zu der von VII und dementsprechend hat auch der CD der Azogruppe bei etwa gleichem Absolutwert das entgegengesetzte Vorzeichen zu dem im Campherderivat.

Circulardichroismus des Ketochromophors der Spiro-pyrazolinketone. Wegen der Nähe der sehr starken CD-Bande des Azochromophors entgegengesetzten Vorzeichens dürfte der CD der Ketogruppe von VII etwas grösser sein, als das gemessene $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ von +1.47 anzeigt. Da für Campher ein Wert von +1.66 gefunden wurde,¹⁵ ist die Änderung des Cotton-Effekts durch die Einführung des Heteroringes nur klein, aber voraussichtlich von positivem Beitrag. Diese geringe Änderung von $R_{\text{C=O}}$ beim Übergang vom Campher zu VII ist ein weiterer Hinweis dafür, dass auch die Vergrößerung der Dipolstärke zum grössten Teil nur scheinbar ist (vgl. Fig. 3). Bemerkenswert ist, dass das C=O-Maximum gegenüber dem des Camphers um einige $m\mu$ zum Langwelligen hin verschoben ist, während durch die Kurvenüberlappung eher eine hypsochrome Verschiebung resultieren sollte. Der Grund liegt darin, dass N(2') quasiaxial zum Keton angeordnet ist, wodurch—ähnlich wie bei anderen Substituenten mit freien Elektronenpaaren¹⁶—eine bathochrome Verschiebung erzielt wird. Da dieses N-Atom in einem positiven Octanten liegt, wenn auch sehr nahe der (x,y)-Knotenfläche, erklärt dies auch den positiven Beitrag des Heteroringes.

Die Lage der Ketobande im CD-Spektrum der Verbindungen I-III ist nicht genau ablesbar, weil sie nur als Schulter der grossen Azobande auftritt. Ihr Effekt ist positiv, aber kleiner als in den unsubstituierten 17-Ketosteroiden, weil das α -N-Atom jetzt in einem negativen Octanten liegt.

Circulardichroismus heterocyclisch substituierter 20-Ketosteroide. Die 20-Ketopregnan-Derivate IV, X, XI, XIII und XV-XXIV haben in $16\alpha, 17\alpha$ -Position einen heterocyclischen Fünfring angegliedert. Ihr Cotton-Effekt kann dadurch in zweifacher

¹⁵ s. Lit.³, S. 211.

¹⁶ G. Snatzke und A. Veithen, *Ann. Chem.* im Druck.

Weise beeinflusst werden: einmal ist mit dem direkten Beitrag der neu eingeführten Ringatome zum CD zu rechnen, zum anderen kann dieser zusätzliche Ring auch das Konformationsgleichgewicht der Seitenkette verschieben und dadurch noch indirekt zu einer Veränderung von $\Delta\epsilon_{\max}$ Anlass geben. Der CD von 20-Ketosteroiden mit normaler Stereochemie an C(17) wird im wesentlichen durch die relative Population zweier Konformeren bestimmt,^{17, 18} die durch einen Torsionswinkel¹⁹ von etwa -150° bzw. $+140^\circ$ charakterisiert sind. Ein 16α -Substituent beeinflusst den CD solcher 20-Ketosteroide praktisch nicht,²⁰ und es ist daher anzunehmen, dass auch die Anknüpfung eines Ringes in $16\alpha, 17\alpha$ -Position nur eine geringe sterische Wechselwirkung ausübt, da z.B. in 17α -Bromketonen durch das Halogen die Seitenkettenkonformation nicht geändert wird.²¹ Die auch im Grundkörper schon instabilere Konformation mit dem Torsionswinkel von $+140^\circ$ wird noch ungünstiger werden, da das Methyl C(21) nun direkt über dem Heteroring zu liegen kommt, und in der bevorzugten Konformation (mit syn-periplanarer Anordnung von C(16)-C(17) und C=O) mag der Winkel vielleicht ein wenig nach -120° verringert werden. Man würde daher erwarten, dass der Anteil zum CD, der vom Steroidgerüst stammt, gleich oder etwas stärker positiv ist, als in üblichen 20-Ketopregnanen. Bis auf Verbindung IV ist dies auch in erster Näherung der Fall.

Zusätzlich ist aber noch der Einfluss der Heteroatome zu betrachten, der besonders dann stark sein wird, wenn ein solches an C(17), also in α -Position zum Carbonyl, sitzt. Ein axiales Brom an dieser Stelle hat beispielsweise eine Umkehr des Vorzeichens des Cotton-Effekts zur Folge, obwohl die Konformation der Seitenkette die gleiche bleibt, wie im unsubstituierten Keton.²¹ Auch Sauerstoff-,²² Stickstoff-^{16, 23} oder Schwefelatome²⁴ können einen solchen, der "axial-Haloketon-Regel" entsprechenden Effekt aufweisen, doch wird dieser sehr stark vom Torsionswinkel τ der Seitenkette abhängen, da der Grad der "Axialständigkeit" direkt durch τ bestimmt wird. Ferner muss er bei nichtrotationssymmetrischen Substituenten, wie sie die genannten Gruppen darstellen, wegen der Tensoreigenschaft der Polarisierbarkeit dieser offenbar auch noch in bisher nicht näher bekannter Weise vom Hybridisierungsgrad und dem Torsionswinkel um die C—X-Bindung determiniert werden. Tatsächlich fällt auch der stark negative CD des 20-Ketochromophors von IV auf, der deutlich neben der positiven Bande des Azochromophors zu erkennen ist.³ Auch hier liegt wohl das Hauptmaximum wegen des axialständigen N(2') noch langwelliger und ist nur durch Überlappung mit dem Azo-CD zu kleineren Wellenlängen hin verschoben. Die N=N-Gruppe in α -axialer Position (in einem negativen Octanten) scheint also in der in IV vorliegenden Anordnung den Cotton-Effekt eindeutig zu determinieren.

¹⁷ K. M. Wellman und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 60 (1965).

¹⁸ G. Snatzke und E. Schwinum, *Tetrahedron* **22**, 761 (1966).

¹⁹ Torsionswinkel zwischen C=O und 17α -Substituent, definiert wie bei W. Klyne und V. Prelog, *Experientia* **16**, 521 (1960); vgl. dazu auch Lit.¹⁸

²⁰ P. Crabbé, *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry* S. 134. Holden-Day, San Francisco (1965).

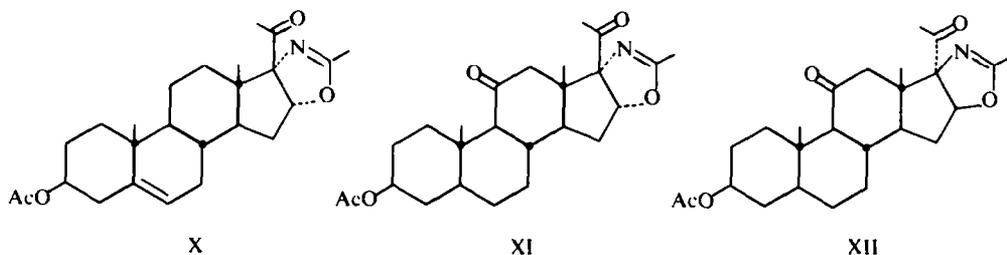
²¹ C. Djerassi, I. Fornaguera und O. Mancera, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2383 (1959).

²² W. Klyne, *Tetrahedron* **13**, 29 (1961).

²³ D. F. Morrow, M. E. Brokke, G. W. Moersch, M. E. Butler, C. F. Klein, W. A. Neuklis und E. C. Y. Huang, *J. Org. Chem.* **30**, 212 (1965); D. F. Morrow, M. E. Butler und E. C. Y. Huang, *Ibid.* 579.

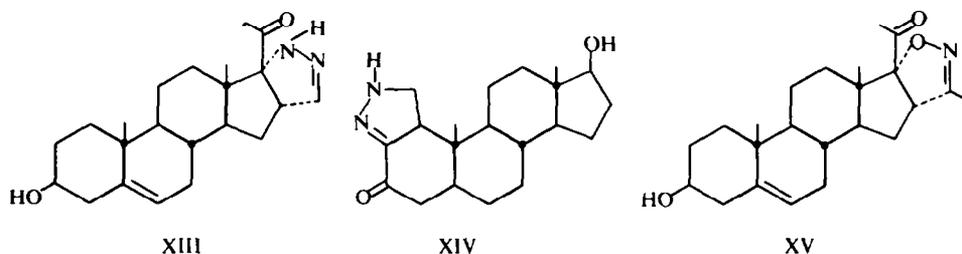
²⁴ C. H. Robinson, L. Milewich, G. Snatzke, W. Klyne und S. R. Wallis, *J. Chem. Soc.* im Druck.

Dass der Angriff des Diazomethans an das 16-En-20-keton tatsächlich von der Rückseite her erfolgt,²⁵ geht auch aus dem stark positiven $R_{N=N}$ von IV hervor. Die Ketogruppe ist dem $N=N$ -Chromophor nicht mehr so weit genähert, wie in den Spiro-pyrazolinketonen, doch liegt dennoch eine etwa enantiomere Anordnung zu der am Campherderivat VII vor, weshalb der Azo-CD positiv, aber nur mehr halb so gross ist, wie bei VII.



Interessanterweise ist in den Oxazolinderivaten X und XI,²⁶ die eine $N=C$ -anstelle einer $N=N$ -Bindung im Heteroring aufweisen, der CD des Seitenkettenketons wieder positiv und von üblicher Grösse, ausserdem ist sein Maximum nicht bathochrom verschoben. Der Vergleich von IV mit X zeigt besonders deutlich den subtilen, aber noch schwierig deutbaren Einfluss kleiner Änderungen in der Nähe des Chromophors.

Beim Produkt XII mit α -ständiger Seitenkette sind nach dem Molekülmodell wegen des Fehlens einer angularen Methylgruppe an der der 17-Acetylgruppe zugewandten Unterseite des Gerüsts mehrere Konformationen energetisch weitgehend gleichwertig, so dass das Vorzeichen des CD nicht *a priori* abschätzbar ist; man kann nur aussagen, dass der Cotton-Effekt nicht sehr gross sein wird. Dies wurde durch die Messung bestätigt, die ein $\Delta\epsilon_{max}$ von etwa $+0.84$ (bei $293\text{ m}\mu$) ergibt, wenn man den Einfluss der 11-Ketogruppe gleich gross ansieht, wie beim Übergang von X zu XI.

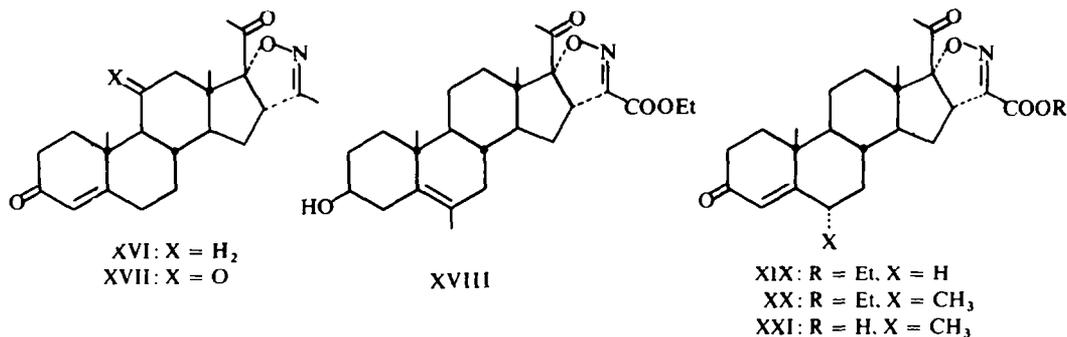


In den Verbindungen, bei denen die Doppelbindung im Heteroring um eine Position verschoben ist (XIII, XIV–XVII), tritt ein stark positiver CD für das 20-Keton auf. Dabei führt nur die NH-Substitution zu einer deutlichen bathochromen Verschiebung (auf $309\text{ m}\mu$) des Maximums, während dieses bei XV um $299\text{ m}\mu$ (Vergleich: Pregnenolon $294\text{ m}\mu$ ²⁷) liegt.

²⁵ D. Taub, R. D. Hoffsummer, H. L. Slates, C. H. Kuo und N. L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4012 (1960).

²⁶ G. Nathansohn, G. Winters und A. Vigevani, *Gazz. Chim. Ital.* **95**, 1338 (1965).

²⁷ Lit.³, S. 215.



Das 2-Pyrazolin XIII enthält eine N=C-Doppelbindung, die in Schiff'schen Basen bei dissymmetrischer Umgebung einen Cotton-Effekt um 250 m μ geben kann.²⁸ Substitution des Stickstoffs durch OR (in Oximen und Verbindungen wie XV) verschiebt dieses Maximum stark hypsochrom,²⁹ eine solche durch NHR hingegen nur um etwa 20 m μ .¹¹ und auch diese Bande ist in XIII optisch aktiv ($\Delta\epsilon_{\max} = +10.21$ bei 233 m μ). Im 2-Pyrazolin XIV³⁰ hingegen steht diese N=C-Bindung mit der Carbonylgruppe in Konjugation, wodurch bei 335 m μ eine CD-Bande auftritt ($\Delta\epsilon_{\max} = -8.79$), die voraussichtlich ebenso wie die entsprechende Absorption von Enonen einem $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang zukommt. Auffällig ist aber die ungewöhnliche Grösse des Cotton-Effekts, die weit über das hinausgeht, was ansonsten für cisoide

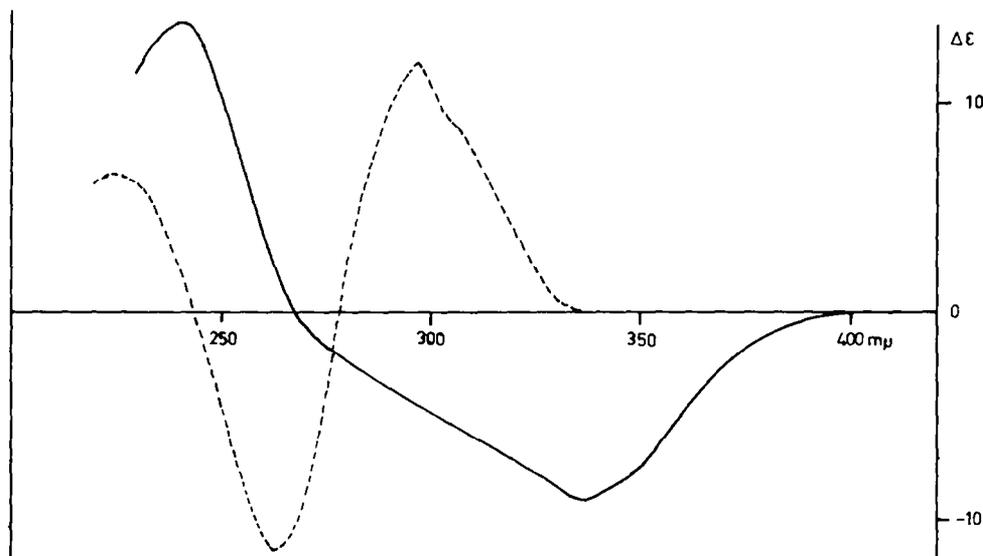


FIG. 4. CD von XIV (—) und CD von XXII (---) (in Dioxanlösung).

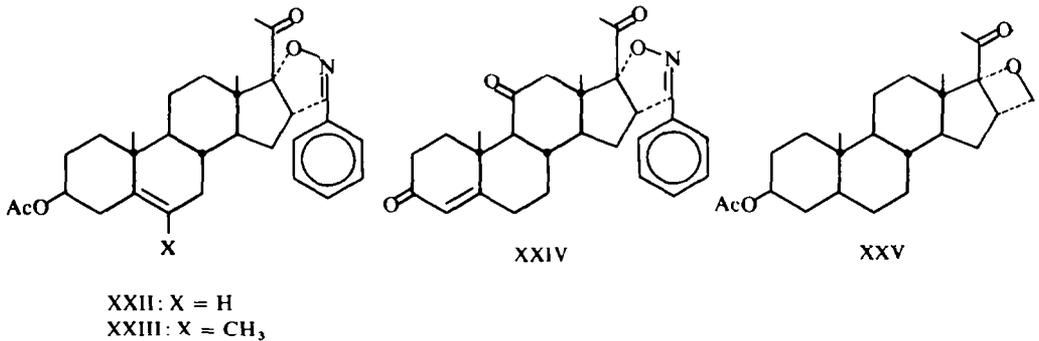
²⁸ R. Bonnett, *J. Chem. Soc.* 2313 (1965); Z. Badr., R. Bonnet, T. R. Emerson und W. Klyne, *Ibid.* 4503; R. Bonnett und T. R. Emerson, *Ibid.* 4508; H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* 21, 1027 (1965).

²⁹ Oxime gesättigter Ketone geben einen Cotton-Effekt um 200 m μ : P. Crabbé und L. Pinelo, *Chem. & Ind.* 158 (1966).

³⁰ Wir danken den Herren Drs. G Raspé und R Wiechert, Schering AG, Berlin, auch hier sehr für die Überlassung von Substanzproben.

Enone gefunden wird. Daneben wurde der CD der K-Bande bei $240\text{ m}\mu$ ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = +13.5$) gefunden. Die sehr unsymmetrische Form des CD der R-Bande (vgl. Fig. 4) lässt vermuten, dass noch eine zusätzliche Absorption um $300\text{ m}\mu$ vorhanden ist ($n_o \rightarrow \pi^*$ - und $n_N \rightarrow \pi^*$ -Banden?)

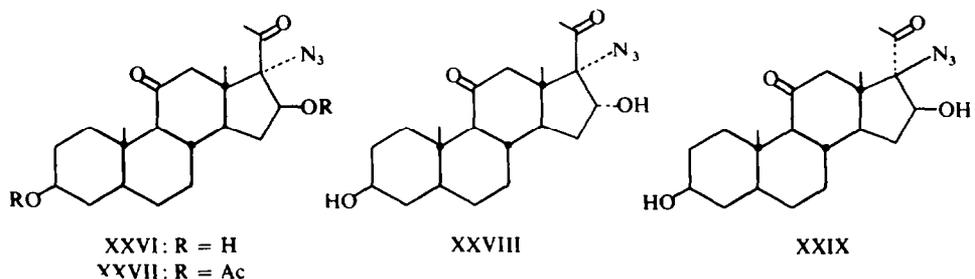
Wird in die Isoxazolin-steroiden am C(3') eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonyl-Gruppe eingeführt, so steigt der CD noch weiter an (XXIII–XXI). Da diese Gruppe bei der angenommenen bevorzugten Konformation der Seitenkette gerade in die (x,y)-Knotenfläche fällt, so muss sie einen indirekten Einfluss infolge der Konjugation



mit der N=C-Bindung geben. Aussergewöhnlich gross wird der Cotton-Effekt schliesslich bei den 3'-phenylsubstituierten Isoxazolinsteroiden (XXII–XXIV). $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ liegt hier um 11 (Fig. 4), und dies ist für ein gewöhnliches Keton viel zu hoch. Da aber auch sehr intensive CD-Banden bei 263 und um $230\text{ m}\mu$ auftreten, wovon erstere exakt an der Stelle liegt, an der 3-Phenyl- Δ^2 -isoxazolin sein Hauptmaximum hat,³¹ sind in diesen Verbindungen auch die Aromatenbanden aktiv, und voraussichtlich addiert sich der offenbar positive CD der 1L_h -Bande zu dem des 20-Ketons. Ob die optische Aktivität des Phenylisoxazolins auf eine Verdrillung des Phenylrings oder nur auf die dissymmetrische Substitution des Heteroringes zurückgeht, kann aus diesen wenigen Beispielen nicht abgeleitet werden.

Als weiteres Beispiel eines heterocyclisch im Ring D substituierten 20-Ketosteroids sei noch das Oxetanderivat XXV erwähnt,³⁰ dessen CD mässig stark positiv bei nur schwach bathochromer Verschiebung des Maximums ist. Auch hier hat also der Heteroring nur einen sehr geringen Einfluss auf den Cotton-Effekt.

Circulardichroismus einiger 17-Azido- und 17-Amino-20-ketosteroiden. Die in einem 5α -Azido-6-ketosteroid¹⁶ axial angeordnete N_3 -Gruppe übt ähnlich einem Halo-

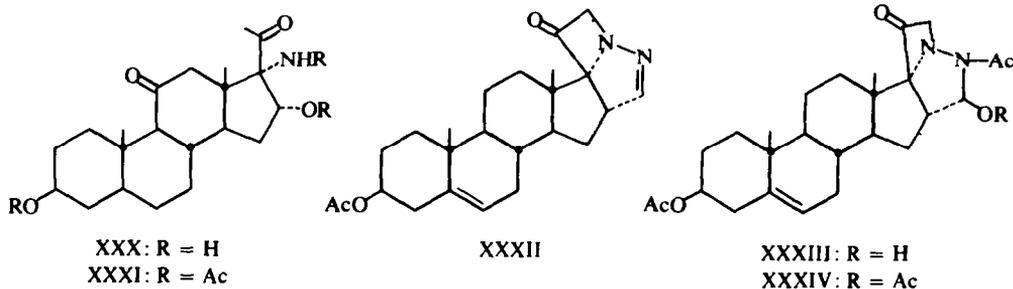


³¹ Z.-Y. Kyi und W. Wilson. *J. Chem. Soc.* 798 (1953).

genatom in dieser Position³² eine starke bathochrome Verschiebung auf das CD-Maximum des Ketons aus, beeinflusst die Grösse des Cotton-Effekts aber überhaupt nicht. Das gleiche findet man nun bei dem 17 α -Azido-20-keton XXVI,³³ dessen CD-Maximum bei 314 m μ liegt. Die 16 β -OH-Gruppe bewirkt hier keine Verkleinerung des CD.³⁴ Bei der Acetylierung zu XXVII sinkt der CD aber deutlich ab, wie dies für einen voluminöseren Substituenten zu fordern ist.³⁴

Die beiden im Bereich von Ring D und der Seitenkette enantiomeren Azidoketone XXVIII und XXIX weisen für den CD des 20-Ketons denselben Wert für $\Delta\epsilon_{\max}$ (etwa +0.9) auf. Dies ist umso erstaunlicher, als die zur Ketogruppe cis-ständige Hydroxygruppe von XXVI keinerlei Einfluss hatte. Sowohl in XXVIII wie in XXIX liegt eine Seitenkettenkonformation vor, die die Azidgruppe äquatorial macht, wie aus der Bandenlage zu entnehmen ist ($\lambda_{\max} \approx 290$ m μ), und möglicherweise verursacht die sicher vorliegende H-Brücke zu dieser Gruppe, dass der N₃-Rest doch einen gewissen Beitrag zum Cotton-Effekt liefert. Der CD der Azidgruppe selbst (bei 290 m μ) ist im allg. um eine Grössenordnung kleiner, als der für Ketone und kann deshalb hier vernachlässigt werden (vgl. die Diskussion in Lit.¹⁶).

Ausserdem standen uns noch die 17 α -Amine XXX und XXXI zur Verfügung.



Die Ergebnisse an diesen Verbindungen liessen sich ebenfalls durch Heranziehen von Befunden an 5 α -Amino-6-ketosteroiden¹⁶ deuten. Eine Aminogruppe in α -axialer Stellung gibt eine bathochrome Verschiebung der CD-Bande und determiniert ähnlich wie ein axiales Halogen den Cotton-Effekt. Unter Annahme einer Seitenkettenkonformation, wie sie für ein 17 α -Brom-20-ketosteroid diskutiert wurde,²¹ sollte der Cotton-Effekt negativ sein, und man erhält tatsächlich einen Wert von etwa -1.56 (bei 311 m μ) für den Seitenkettenchromophor durch Kurvensubtraktion. Acetylierung der Aminogruppe bewirkt eine hypsochrome Verschiebung, und der Einfluss auf die Grösse des Cotton-Effekts geht fast völlig zurück.¹⁶ Bei XXXI liegt eine ähnliche Situation vor: Kurvensubtraktion gibt einen mehrgipfligen CD mit $\Delta\epsilon_{\max} = -0.73$ (312) und +1.88 (280) als Hauptmaxima. Zur Hauptsache liegt hier also eine Konformation vor, die zum üblichen Cotton-Effekt der Seitenkette führt, zum Teil determiniert hier aber auch die N-Acetylgruppe (wohl infolge eines anderen Torsionswinkels als in 5 α -Acetamino-6-ketosteroiden) bei bathochromer Verschiebung den CD. Daneben wurde ein weiterer Cotton-Effekt bei 225 m μ gefunden, der von der Säureamidgruppe kommen muss,³⁵ die am tertiären C(17)

³² R. C. Cookson, *J. Chem. Soc.* 282 (1954); R. C. Cookson und S. H. Dandegaonker, *Ibid.* 352 (1955).

³³ Die ORD-Daten der Azidoketone XXVI, XXVIII und XIX bis 310 m μ sind bereits publiziert worden.²⁶

³⁴ vgl. J. C. Danilewicz und W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 1306 (1965).

³⁵ vgl. z.B. H. Wolf, *Tetrahedron Letters* 1075 (1965).

in ihrer Rotation sehr behindert ist. Die Beispiele IV, XII, XXIX und XXX zeigen sehr deutlich, dass die allgemeine Regel, wonach ein 20-Ketosteroid mit normaler Seitenkettenkonfiguration einen positiven, ein solches mit 17α -Stereochemie einen negativen CD gibt, nicht kritiklos angewandt werden darf.

CD einiger Azetidino- und Diazepino-Steroide. Die erhaltenen Daten lassen zumindest teilweise eine Interpretation der ORD-Kurven³⁶ der Verbindungen XXXII–XXXV zu, deren CD wir ebenfalls vermessen konnten.³⁷ XXXII zeigt einen ähnlichen CD wie das offenkettige Analogon XIII, nur ist bei gleichen Vorzeichen der Cotton-Effekt der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande des Carbonyls etwas geringer, dafür der des Hydrazon-Chromophors grösser. Letzteres ist durch die grössere Ringverzerrung des Pyrazolinringes bedingt, und auf das 20-Keton darf man auch hier die Octantenregel anwenden, da diese bei Cyclobutanderivaten zu richtigen Voraussagen führt.³⁸ Bei Annahme eines ebenen Azetidinringes kommt zwar ein Grossteil des Steroidrestes in den rechten unteren Octanten, doch so nahe an die (x,y)-Knotenfläche, dass sein Beitrag zum Cotton-Effekt nicht sehr gross sein kann. Nimmt man aber an, dass der Vierring etwas gefaltet ist, wobei C(17), C(20) und C(21) koplanar sind und N(1') etwas nach vorne (zur β -Seite des Moleküls) gebracht wird, dann rücken die C-Atome der Ringe A,B und C mehr von der (x,y)-Knotenfläche ab, während sich die im rechten oberen Octanten liegenden Atome dieser nähern, so dass damit die Grösse des CD gut erklärt werden kann. Im übrigen sitzt die C=O-Bande auf dem Ausläufer der C=N-Bande (im UV-Spektrum in Dioxan ist die C=O-Bande sogar nur als kleine Schulter erkennbar), so dass $\Delta\epsilon_{\max}$ (C=O) nur etwa 50% des Messwertes bei 305 m μ (+3.42) ausmachen dürfte.

In den Verbindungen XXXIII und XXXIV, bei denen ein Pyrazolinring vorliegt, ist $\Delta\epsilon_{\max}$ (C=O) etwa halb so gross, wie in XXXII und hat damit etwa die gleiche Grösse, wie sie für letztere Verbindungen abgeschätzt wurde. Auch hierfür werden also die gleichen Argumente über die Konformation des Azetidinringes gelten. Die kurzwellige Bande bei 225 m μ (in Methanol) schreiben wir in Analogie zu XXXI dem Cotton-Effekt des Säurehydrazid-Chromophors zu. Die optisch aktive Bande um 260 m μ , die man in den CD-Spektren von XXXIII und seinem Acetat XXXIV gut erkennen kann, da ihr Vorzeichen entgegengesetzt zu dem der beiden anderen beiden Cotton-Effekte ist, kommt wahrscheinlich von trans-annularen Wechselwirkungen im Acetidinon-Ring ("Photodesmotische Bande"³⁹). Wahrscheinlich liegt sie kurzwelliger und ist nur durch Überlappung mit der starken Hydrazidbande formal bathochrom verschoben. Möglicherweise tritt sie auch bei XXXII auf, ist dort aber wegen eines positiven Vorzeichens nicht erkennbar. Die CD-Kurven zeigen im übrigen deutlich, dass die Extrema bei 370–380 m μ in den ORD-Kurven von XXXIII

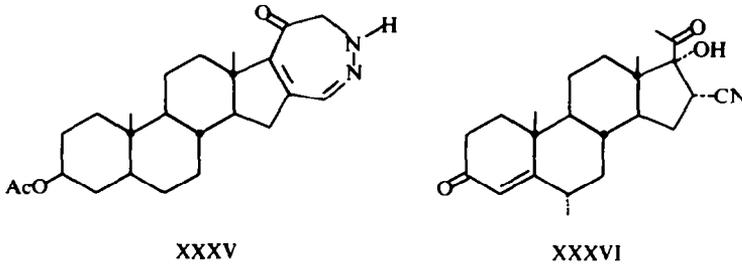
³⁶ J. A. Moore und L. J. Pandya, *J. Org. Chem.* **29**, 336 (1964).

³⁷ Wir danken Herrn Prof. Dr. J. A. Moore, Newark, auch hier sehr für die Übersendung dieser vier Substanzen.

³⁸ J. M. Conia und J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968 (1964). Für den Fall, dass der Cyclobutanring eben wäre, würde man formal bei den von Conia und Gore beschriebenen Verbindungen einen Cotton-Effekt Null voraussagen. Durch Störungen höherer Ordnung wird aber auch dann durch eine induzierte Anisotropie der Alkylgruppen ein CD hervorgerufen, den die Octantenregel in ihrer üblichen Form nicht berücksichtigt. Die Grösse der publizierten $\Delta\epsilon_{\max}$ -Werte spricht aber für die Argumentation der Autoren. Bei XXXII–XXXIV ist aber die Dissymmetrie des Steroidgerüsts so gross, dass keine Schwierigkeiten bei der Interpretation auftreten.

³⁹ Siehe die Zusammenfassung von L. N. Fergusen und J. C. Nnadi, *J. Chem. Educ.* **42**, 529 (1965).

und XXXIV³⁶ eigentlich Pseudoextrema sind und keine echten Täler einer anormalen ORD.



Verbindung XXXV zeigt im UV vier Banden bei 405, 321, 253 und 220 m μ in Methanol,³⁶ von denen nur die dritte (und auch die kurzweiligste?) durch OH'—Gegenwart wesentlich verschoben wird. In Dioxan fanden wir fast dasselbe UV-Spektrum, wie es für Methanollösung publiziert ist (Fig. 5). Das CD-Spektrum (Fig. 5).

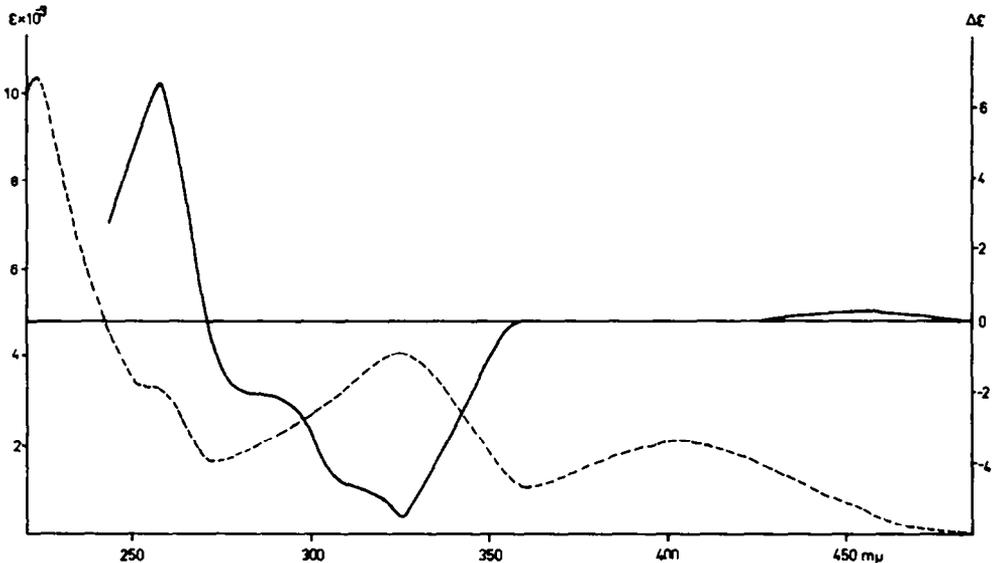


FIG. 5. UV (---) und CD (—) von XXXV (in Dioxanlösung).

das nur im Bereich der drei langwelligeren Banden ausgemessen werden konnte, zeigt nun, dass interessanterweise die Bande bei 402 m μ praktisch optisch inaktiv ist, während bei 321 m μ ein stark negativer, um 255 m μ ein stark positiver Cotton-Effekt liegt. Darüber hinaus tritt aber um 450 m μ ein weiterer, schwacher CD auf, dessen zugehörige UV-Bande unter der Flanke der 402 m μ -Bande (in Dioxan) nicht mehr erkannt werden kann. Sie gehört wahrscheinlich zum $n_0 \rightarrow \pi^*$ -Übergang des konjugierten Systems, während eine der beiden Banden bei 325 und 255 m μ nach Grösse und Lage der $n_N \rightarrow \pi^*$ -Anregung zuzuschreiben ist. Die zweite kann die langwelligste K-Bande des "Dienon"-Systems sein, deren Intensität wahrscheinlich wegen einer stärkeren Abweichung von der Koplanarität etwas geringer als normal ist. Unklar bleibt nur der Ursprung der optisch inaktiven Absorption bei 402 m μ .

Circulardichroismus von VI und IX und Temperaturvariation des CD. Der bei der Synthese von VII als Zwischenprodukt auftretende 3-Methylenampher (VI) gibt einen mässig positiven Cotton-Effekt im Bereich der $n \rightarrow \pi^*$ -Bande. Da die C=C- und die C=O-Bindung in diesem cisoiden Enon praktisch parallel zueinander stehen, sollte die Doppelbindung das Vorzeichen des CD nicht wesentlich beeinflussen, so dass ein positiver Effekt wie beim Campher zu erwarten ist. Dasselbe sollte für das Campher-spiro-cyclopropan (IX) gelten, da der Dreiring symmetrisch zur Ebene der Carbonylgruppe liegt. Tatsächlich fanden wir auch einen positiven CD für beide Verbindungen, der jeweils kleiner ist, als der des Camphers.

Schliesslich haben wir noch die Temperaturabhängigkeit des CD der vier Ketone IV, VII, XIII und XXV untersucht. Campher selbst zeigt bei Temperaturerniedrigung eine Abnahme des CD,⁴⁰ während VII eine deutliche Zunahme von $R_{C=O}$ aufweist. Der CD des Azochromophors ist bei 20° hingegen praktisch identisch mit dem bei -188°, er geht aber bei etwa -128° durch ein Maximum (Fig. 6). Er bleibt demnach

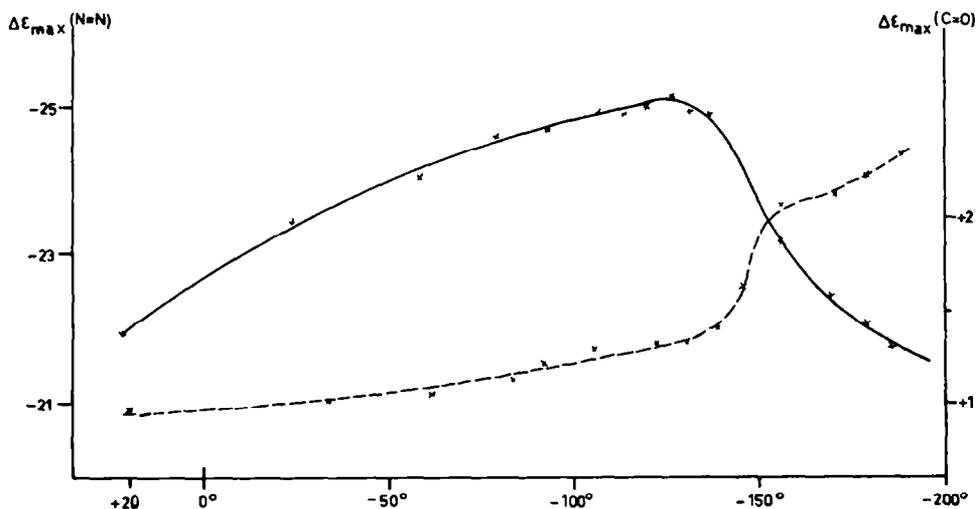


FIG. 6. Temperaturabhängigkeit von $\Delta\epsilon_{\max}$ der Keto- (---) und der Azobande (—) von VII (in Methylcyclohexan/Isopentan 1:3).

nur scheinbar konstant. Während aber der CD der Ketobande beim Aufwärmen um 57 Relativ - % abnimmt, beträgt die Änderung des CD der Azobande nur +9%. Wir möchten die Änderung der Elliptizität von Campher in Methylcyclohexan/Isopentan (1:3) mit der Temperatur nicht einer Verschiebung eines Solvatationsgleichgewichts zuschreiben,⁴⁰ sondern eher annehmen, dass vom Campher in Lösung zwei Konformere vorliegen können, die aus der symmetrischen Form durch geringe Verdrillung in zwei Richtungen hervorgehen. Dadurch würden nämlich die starken nichtklassischen Spannungen des Bornengerüsts etwas abgebaut.⁴¹ Da das Carbonyl in einen Fünfring eingebaut ist, sollte die Dissymmetrie der 2. Spähre⁴²

⁴⁰ A. Moscowitz, K. M. Wellmann und C. Djerassi, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **50**, 799 (1963).

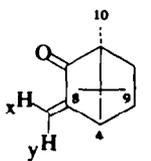
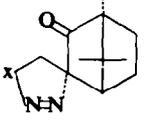
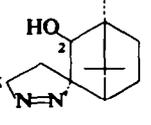
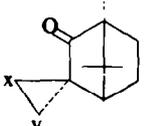
⁴¹ Dass im Kristall durch Röntgenbeugung die symmetrische Form gefunden wird, ist kein Gegenargument, da dort einerseits durch Kristallkräfte zusätzliche Effekte auftreten können, zum anderen die Röntgenstrukturanalyse nur ein räumliches und zeitliches Mittel der Atomlagen im Kristall liefert.

⁴² G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 413 (1965).

im wesentlichen den CD determinieren, und eine geringe Verdrillung des die Keto-Gruppe enthaltenden Fünfrings kann daher bereits zu einer grösseren Veränderung von $\Delta\epsilon_{\max}$ führen. Die Raumerfüllung des Heteroringes wie auch die Dipol-Wechselwirkung zwischen C=O und N=N und überdies die Möglichkeit des Pyrazolins, durchzuschwingen, müssen Anlass für das entgegengesetzte Temperaturverhalten des Ketochromophors im Campher und in VII sein. Dass sich der CD des Azochromophors relativ dazu wenig ändert, ist ein weiterer Hinweis dafür, dass hier kein inhärent dissymmetrisches System vorliegt, da ein solches meist sehr stark auf Temperaturveränderungen anspricht.⁴³

Für das Keton IV hatten wir wahrscheinlich gemacht, dass andere Konformationen der Seitenkette als die bevorzugte energetisch wesentlich ungünstiger sind, und demnach sollte man im untersuchten Temperaturbereich nur eine geringe Änderung

TABELLE I. NMR-SPEKTREN DER CAMPHER-DERIVATE

	2	4	8	9	10	x	y	
	VI	— —	7.40 ^d (7.76 ^d)	9.20 (9.32)	9.03 (9.05)	9.03 (9.32)	4.16 ^b (4.20 ^b)	4.86 ^b (5.14 ^b)
	VII	— —		8.90 (9.14)	9.08 (9.09)	8.99 (9.31)	5.4 ^m (5.7 ^m)	
	VIII	6.17 ^b (6.22 ^b)		8.91 (8.91, 9.01, 9.20)	9.01, 9.10 (9.01, 9.01, 9.20)	5.6 ^m (5.9 ^m)		
	IX	— —		9.01 (9.15)	9.07 (9.06)	9.01 (9.24)	Signale bis 9.45 (Signale bis 9.73)	

Die Zahlen ohne Klammern geben die τ -Werte in CDCl_3 -Lösung, diejenigen in Klammern die τ -Werte für Benzollösung an. Die Zuordnung geschah in Anlehnung an Tori et al.⁴⁴ unter Berücksichtigung der Regeln über die Verschiebung der Signallagen bei gesättigten⁴⁵ und cisoiden ungesättigten⁴⁶ Ketonen. Das Spektrum von Campher war auf ± 0.02 ppm mit dem publizierten⁴⁴ identisch. Es bedeuten:

(b) breites Singulett

(d) Dublett, Aufspaltung = 3.5 Hz

(m) Multiplett.

⁴³ G. Snatzke, *Proc. Royal Soc., A*, **297**, 43 (1967).

⁴⁴ K. Tori, Y. Hamashima und A. Takamizawa, *Chem. Pharm. Bull., Japan* **12**, 924 (1964).

⁴⁵ N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Tetrahedron Letters* 3127 (1964) und spätere Arbeiten.

⁴⁶ C. J. Timmons, *Chem. Comm.* 576 (1965).

des CD erwarten. Genau dies ist auch der Fall, sowohl $\Delta\epsilon(\text{C}=\text{O})$ wie $\Delta\epsilon(\text{N}=\text{N})$ verringern sich nur wenig durch Erwärmen. Dasselbe gilt für die Ketobande des Isomeren XIII. Obwohl IV und XIII wegen ihrer höheren Polarität in EPA₅₅₂ gemessen werden mussten, lassen sich die Ergebnisse doch auch hier ohne Zurückgreifen auf Solvatationsgleichgewichte plausibel machen. Auch der CD des Oxetan-derivats XXV zeigt erwartungsgemäss (in Methylcyclohexan/Isopentan (1:3)) nur eine geringe Temperaturabhängigkeit mit gleichzeitig deutlich verstärkter Feinstruktur bei -190° .

TABELLE 2. CD DER UNTERSUCHTEN VERBINDUNGEN IN DIOXANLÖSUNG⁴²

3 β -Hydroxy- Δ^5 -androsten-17-on-16-spiro-3'- $\Delta^{1'}$ -pyrazolin-(16S) (I)⁸ ($c = 0.400$): 365 (0), 329 (+21.70), 295i (+1.10), 268 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

Δ^4 -Androsten-3.17-dion-16-spiro-3'- $\Delta^{1'}$ -pyrazolin-(16S) (II)⁸ ($c = 0.705$): 371 (0), 363 (-0.24), 356 (0), 330 (+24.01), 294i (+0.97), 265 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

Δ^4 -Androsten-11 β -ol-3.17-dion-16-spiro-3'- $\Delta^{1'}$ -pyrazolin-(16S) (III)⁴⁸ ($c = 1.910$): 371 (0), 361 (-0.27), 354 (0), 329 (+19.55), 289i (+0.70), 265 (0).

3 β -Acetoxy- $\Delta^{1'}$ -pyrazolino[17 α ,16 α -c]- Δ^5 -pregnen-20-on (IV)^{25,49} ($c = 0.734$): 364 (0), 337 (+11.96), 313.5 (0), 301 (-4.48), 289 (-3.91).

3-Methylen-campher-(1R) (VI) ($c = 1.010$): 391 (0), 370i (+0.40), 354 (+0.80), 340 (+0.82), 327i (+0.57), 279 (0).

Campher-3-spiro-3'- $\Delta^{1'}$ -pyrazolin-(1R.3S) (VII) ($c = 0.495$): 355 (0), 328 (-22.92), 308 (0), 302 (+1.47), 280 - 260(0); ($c = 0.0339$): 238 (+3.5).

Bornan-2-ol-3-spiro-3'- $\Delta^{1'}$ -pyrazolin-(1R.2S.3S) (VIII) ($c = 1.570$): 341 (0), 322.5 (-0.84), 295-250 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

Campher-3-spiro-cyclopropan-(1R) (IX) (korrigiert unter Berücksichtigung von 4% Äthylidencampher) ($c = 2.510$): 300i (+0.55), 291 (+0.75).

3 β -Acetoxy-2'-methyl- Δ^2 -oxazolino[17 α ,16 α -d]- Δ^5 -pregnen-20-on (X)²⁶ ($c = 1.114$): 330 (0), 295 (+2.40), 241 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

3 β -Acetoxy-2'-methyl- Δ^2 -oxazolino[17 α ,16 α -d]-5 α -pregnan-11,20-dion (XI)²⁶ ($c = 1.094$): 330 (0), 303 (+3.03), 255 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

3 β -Acetoxy-2'-methyl-2'-oxazolino[17 β ,16 β -d]-5 α -pregnan-11,20-dion (XII)²⁶ ($c = 0.902$): 332 (0), 320i (+0.77), 309 (+1.39), 303 (+1.41), 256 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

Δ^2 -Pyrazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-on (XIII)⁴⁹ ($c = 0.750$): 357 (0), 309 (+5.77), 233 (+10.21).

Δ^2 -Pyrazolino[2.1 β -c]-5 α -androstan-17 β -ol-3-on (XIV)⁵⁰ ($c = 0.105$): 405 (0), 336 (-8.79), 268 (0); ($c = 0.0445$): 240 (+13.5).

3'-Methyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-on (XV)⁵¹ ($c = 1.000$): 374 (0), 320i (+1.82), 307i (+4.13), 299 (+4.17), 289i (+3.48).

⁴⁷ Allgemeine Angaben siehe Lit.¹⁸

⁴⁸ F. v. Werder und K. Brückner, DBP 1138393 v. 30.4.1962, *Chem. Abstr.* **58**, 10269f (1963).

⁴⁹ J. A. Moore, W. F. Holton und E. L. Wittle, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 390 (1962).

⁵⁰ A. Popper und R. Wiechert, *Arzneimittelforschung* **12**, 213 (1962).

⁵¹ W. Fritsch, G. Seidl und H. Ruschig, *Ann. Chem.* **677**, 139 (1964); U. Stache, W. Fritsch und H. Ruschig, *Ibid.* **685**, 228 (1965). Die in diesen Arbeiten angegebenen Formeln wurden inzwischen revidiert, vgl. dazu G. W. Moersch, E. L. Wittle und W. A. Neuklis, *J. Org. Chem.* **30**, 1272 (1965). Durch eine Analyse der OH-Schwingungen im IR einiger Abbauprodukte konnten wir die hier gegebene Zuordnung weiter stützen. Auch der CD des 20-Keto-chromophors von XXXIV spricht dafür, da er sehr ähnlich dem eines 17 α -Hydroxy-20-ketosteroids ist.

TABELLE 2—Forts.

3'-Methyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^4 -pregnen-3,20-dion (XVI)⁵¹ ($c = 0.863$): 371 (0), 360 (-0.32), 345 (-0.95), 332.5 (-1.16), 324.5 (0), 307i (+3.90), 298 (+4.64), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

3'-Methyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^4 -pregnen-3,11,20-trion (XVII)⁵¹ ($c = 1.070$): 382 (0), 370 (+0.14), 356 (+0.13), 351 (0), 346 (-0.13), 333 (-0.20), 331 (0), 308i (+4.74), 299 (+5.20), 247 (0), sehr stark positiv bei kürzeren Wellenlängen.

6-Methyl-3'-äthoxycarbonyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-on (XVIII)⁵¹ ($c = 0.910$): 340 (0), 320i (+2.02), 306i (+5.08), 295 (+6.02); ($c = 0.0263$): 260 (0), 230 (-4.9).

3'-Äthoxycarbonyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^4 -pregnen-3,20-dion (XIX)⁵¹ ($c = 0.590$): 370 (0), 359 (-0.27), 345 (-0.87), 333 (-1.04), 326 (0), 306i (+5.13), 297 (+6.50); ($c = 0.0267$): 263 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

6 α -Methyl-3'-äthoxycarbonyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^4 -pregnen-3,20-dion (XX)⁵¹ ($c = 0.870$): 370 (0), 360 (-0.21), 345 (-0.72), 333 (-0.68), 326 (0), 308i (-4.52), 295 (+6.04); ($c = 0.0261$): 258 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

6 α -Methyl-3'-carboxy- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^4 -pregnen-3,20-dion (XXI)⁵¹ ($c = 3.119$): 386 (0), 376 (+0.03), 372 (0), 358i (-0.26), 344 (-0.83); ($c = 0.953$): 333 (-1.02), 325 (0), 295 (+6.28); ($c = 0.0209$): 260 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

3 β -Acetoxy-3'-phenyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^5 -pregnen-20-on (XXII)⁵¹ ($c = 1.190$): 332 (0), 319i (+3.96), 305i (+8.58); ($c = 0.028$): 297 (+11.6), 278 (0), 263 (-11.6), 243 (0), 228 (+6.4).

6-Methyl-3 β -acetoxy-3'-phenyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^5 -pregnen-20-on (XXIII)⁵¹ ($c = 0.622$): 340 (0), 320i (+3.54), 300.5i (+9.23); ($c = 0.054$): 295 (+11.0), 280 (0); ($c = 0.0161$): 264 (-15.5), 236 (0).

3'-Phenyl- Δ^2 -isoxazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^4 -pregnen-3,11,20-trion (XXIV)⁵¹ ($c = 0.566$): 378 (0), 372 (+0.15), 355 (+0.15), 350 (0), 345 (-0.09), 340 (0), 335 (-0.09), 332 (0), 320i (+3.84); ($c = 0.0262$): 310i (+8.6), 298 (+11.7), 280 (0), 260 (-17.6).

3 β -Acetoxy-oxetano[16 α ,17 α -b]-5 α -pregnan-20-on (XXV)³⁰ ($c = 0.914$): 337 (0), 321i (+1.36), 308.5 (+2.59), 301 (+2.65), 290i (+2.00), 245 (0).

17 α -Azido-3 β ,16 β -dihydroxy-5 α -pregnan-11,20-dion (XXVI)²⁶ ($c = 2.570$): 348 (0), 312 (+4.19), 247 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

17 α -Azido-3 β ,16 β -diacetoxy-5 α -pregnan-11,20-dion (XXVII)²⁶ ($c = 1.570$): 350 (0), 310 (+2.65), 244 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

17 α -Azido-3 β ,16 α -dihydroxy-5 α -pregnan-11,20-dion (XXVIII)²⁶ ($c = 1.570$): 342 (0), 325i (+0.77), 313 (+1.50), 305 (+1.48), 255 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

17-Azido-3 β ,16 β -dihydroxy-5 α ,17 β -pregnan-11,20-dion (XXIX)²⁶ ($c = 2.110$): 340 (0), 321i (+0.97), 309 (+1.52), 300i (+1.41), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

17 α -Amino-3 β ,16 α -dihydroxy-5 α -pregnan-11,20-dion (XXX)²⁶ ($c = 1.396$): 341 (0), 327 (-0.38), 314 (-0.41), 300 (-0.50), 242 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

17 α -Acetamino-3 β ,16 α -diacetoxy-5 α -pregnan-11,20-dion (XXXI)²⁶ ($c = 1.470$): 333 (0), 286 (+1.67); ($c = 0.0534$): 225 (+3.0) (möglicherweise noch nicht das Maximum).

3 β -Acetoxy-21,1'-cyclo- Δ^2 -pyrazolino[16 α ,17 α -d]- Δ^5 -pregnen-20-on (XXXII)^{36, 52} ($c = 1.312$): 340 (0), 305 (+3.42); ($c = 0.0293$): 235 (+19.7).

3 β ,1'-Diacetoxy-21,2'-cyclo-pyrazolidino[17 α ,16 α -c]- Δ^5 -pregnen-5 β -ol-20-on (XXXIII)^{36, 53} ($c = 0.871$): 335 (0), 316 (+1.26), 306 (+1.45), 275 (0), 260 (-0.51); ($c = 0.0289$): 248 (0), 230 (+6.9), Maximum vielleicht noch nicht ganz erreicht.

3 β ,1',5 β -Triacetoxy-21,2'-cyclo-pyrazolidino[17 α ,16 α -c]- Δ^5 -pregnen-20-on (XXXIV)^{36, 53} ($c = 0.458$): 331 (0), 317i (+1.34), 306 (+1.50), 274 (0), 257 (-0.63), 247 (0), in Methanol ($c = 1.035$): 333 (0), 320 (-1.47), 309 (+1.98), 300i (+1.69), 273 (0), 255 (-0.73), 247 (0); ($c = 0.0444$): 226 (+8.5).

⁵² J. A. Moore, W. F. Holton und E. L. Wittle, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 390 (1962).

⁵³ T. Yamauchi und J. A. Moore, *J. Org. Chem.* **31**, 42 (1966).

TABELLE 2—*Forts.*

3 β -Acetoxy-6',7'-dihydro-1'H-1',2'-diazepino[16,17-d]- Δ^5 16-androstadien-6'-on (XXXV)^{36, 53} ($c = 1.487$): 485 (0), 456 (+0.24), 437i (+0.15), 427-355 (0); ($c = 0.0290$): 321 (-5.8), 275-270 (0), 255 (+7.0).
 17 α -Hydroxy-6 α -methyl-16 α -cyano- Δ^4 -pregnen-3,20-dion (XXXVI)⁵¹ ($c = 0.728$): 373 (0), 358i (-0.27), 344 (-0.84), 332 (-0.97), 324 (0), 311i (+1.67), 298 (+2.42), positiv bei kürzeren Wellenlängen.

TABELLE 3. TEMPERATURVARIATION DES CD VON IV, VII, XIII UND XXV⁴²

IV: ($c = 0.316$, EPA_{5,52}); 20°: 362 (0), 337.5 (+11.91), 313 (0), 300 (-3.97), 289 (-3.57); -188°: 355 (0), 337 (+12.83), 331 (0), 300 (-4.72), 287 (-4.02), 260 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.
 VII: ($c = 0.322$, MI_{1,3}); 20°: 356 (0), 330 (-21.98), 309 (0), 305 (+0.99), 285 (0), 270-260 (-0.2), 255 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen. -188°: 352 (0), 330.5 (-21.79), 315i (-4.23), 310 (0), 306 (+2.33), 295i (+1.45), 283 (0), 273-264 (-0.34), 257 (0), positiv bei kürzeren Wellenlängen.
 XIII: ($c = 0.228$, EPA_{5,52}); 20°: 352 (0), 308 (+4.86), positiv bei kürzeren Wellenlängen. -187°: 355 (0), 339 (+0.30), 332i (+0.45), 322 (+2.39), 311 (+4.51), 300 (+5.09), 292 (+4.67), positiv bei kürzeren Wellenlängen.
 XXV: ($c = 0.868$, MI_{1,3}); 20°: 336 (0), 320i (+1.69), 309.5 (+2.80), 301.5 (+2.94), 253 (0); -189°: 330 (0), 318 (+1.86), 309 (+3.25), 300 (+3.30), 263 (0), negativ bei kürzeren Wellenlängen.

TABELLE 4. UV-SPEKTREN EINIGER VERBINDUNGEN IN DIOXAN⁵⁵

VII ($c = 0.784$): $\lambda_{\max} = 329$ ($\epsilon = 340$), 295 m μ (Schulter, 140).
 VIII ($c = 1.571$): $\lambda_{\max} = 328$ ($\epsilon = 320$).
 XIV ($c = 0.0444$): $\lambda_{\max} = 298$ ($\epsilon = 4680$); ($c = 0.513$): 248 m μ (1010).
 XXXII ($c = 2.782$): $\lambda_{\max} = 321$ (Schulter, $\epsilon = 45$), 309 (Schulter, 81); ($c = 0.288$): 238 m μ (1750).
 XXXIII ($c = 0.387$): $\lambda_{\max} = 319$ (Schulter, $\epsilon = 35$), 309 (Schulter, 53), 297 m μ (53).
 XXXV ($c = 0.0418$): $\lambda_{\max} = 402$ ($\epsilon = 2020$), 325 (4040), 255 (Schulter, 3350), 222 m μ (10300).

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausführung der Spektren und allgemeine Arbeitsvorschriften wie in Lit.¹⁶

3-Methylencampher-(1R) (VI). Zu einer Lösung von 156 g V in 300 ccm Petroläther (Kp 60-90°) und 136 ccm Oxalsäure-diäthylester wurden bei 50-60° 23 g Natrium innerhalb von 20 Minuten in kleinen Stücken zugegeben. Anschliessend wurde 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man in 500 ccm Wasser und stellte mit verdünnter NaOH auf pH 8 ein. Dann wurde die Petrolätherschicht noch mehrmals mit verd. NaOH extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen schüttelte man dreimal mit je 100 ccm Petroläther zurück. Die so gereinigte wässrigalkalische Schicht wurde über Tierkohle filtriert, mit verd. HCl angesäuert, das ausgefallene Material in Chloroform aufgenommen und dieses zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Chloroform i. Vak. bei 40° Badtemperatur abdestilliert. Das halb feste Öl löste man in 300 ccm Methanol, versetzte mit einigen Tropfen konz. H₂SO₄ und kochte 10 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wurde diese Reaktionsmischung tropfenweise mit 1 l. 40%-iger Formaldehydlösung versetzt, dann 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und hernach innerhalb einer weiteren Std. eine Lösung von 140 g K₂CO₃ in 1 l. Wasser zugetropft.

⁵⁴ Zur Ausführung der Messungen vgl. G. Snatzke, D. Becher und J. R. Bull, *Tetrahedron* 20, 2443 (1964).

⁵⁵ Die Konzentrationen sind auch hier in mg/g Lösungsmittel angegeben. Zum Teil wurde mit dem Schleifdraht $E = 0$ bis 0.1 zum CARY 14 aufgenommen.

Nach einer weiteren $\frac{1}{2}$ Std. extrahierte man erschöpfend mit Methylenchlorid, trocknete diese Lösung mit Na_2SO_4 und entfernte das Lösungsmittel dann i.Vak. Der Rückstand wurde zweimal destilliert (Vigreux-Kolonne). Ausbeute: 22.6 g (= 13%, bezogen auf Campher). K_{p10} 80–82°. Fp 38–39°. $[\alpha]_D^{20} = +142.7^\circ$ ($c = 1.014$; MeOH); Lit.⁷: K_{p10} 80–82°, Fp 43.5–44°, $[\alpha]_D = +127^\circ$. UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 337$ ($\epsilon = 43$), 289 ($\epsilon = 81.8$), 229 $\mu\mu$ ($\epsilon = 6862$), IR (CHCl_3): 1726, 1648 cm^{-1} .

Campher-3-spiro-3'- Δ^1 -pyrazolin-(1R,3S) (VII). Zu einer Lösung von 2.7 g Diazomethan in 250 ccm Äther wurden bei 0–5° 11.5 g VI, gelöst in 50 ccm Äther, innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Man rührte noch 5 Std. bei 5°, dann weitere 10 Std. bei Zimmertemperatur, zersetzte dann mit 0.5 ccm Eisessig, wusch mehrmals mit Wasser, trocknete mit Na_2SO_4 und destillierte den Äther i.Vak. ab. Der Rückstand ergab aus Petroläther 10 g (= 73%) grobe, farblose Kristalle, die sich beim längeren Liegen gelb verfärbten. Fp 42–42.5°. $[\alpha]_D^{20} = -470.4^\circ$ ($c = 0.540$, MeOH). UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 326$ ($\epsilon = 278$), 235 $\mu\mu$ ($\epsilon = 1087$). IR (CHCl_3): 1745, 1555 cm^{-1} . ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (206.3). Ber.: C, 69.87; H, 8.80; N, 13.58; Gef.: C, 70.07; H, 8.73; N, 13.83%.)

Campher-3-spiro-cyclopropan-(1R) (IX). 3.5 g IV wurden 1 Std. lang auf 115–125° erhitzt, bis die Gasentwicklung aufhörte. Dann wurde i.Vak. destilliert. K_{p10} 92–94°. Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Chloroform/Petroläther 7:1 auf Kieselgel G) waren 2 Substanzen vorhanden ($R_f = 0.35$ und 0.42), so dass zur weiteren Reinigung mit demselben Lösungsmittelgemisch über eine Kieselgelsäule (50 g) chromatographiert wurde. Nach dem CD bestand das erhaltene Produkt aus 96% IX (unter der Annahme, dass der CD von Methylencampher und Äthylidencampher etwa gleich gross ist). $[\alpha]_D^{20} = +97.2^\circ$ ($c = 0.525$, MeOH). UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 284$ ($\epsilon = 30$), 239 $\mu\mu$ ($\epsilon = 1124$). IR (CHCl_3): 1722 cm^{-1} . ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ (178.3). Ber.: C, 80.85; H, 10.18; Gef.: C, 80.54; H, 10.17%.)

Das Rohprodukt zeigte im NMR-Spektrum neben den Signalen von IX ein Quartett bei $\tau = 4.20$ und ein Dublett bei 7.92, entsprechend der Äthylidengruppe in seq-trans-Konfiguration. Die Zugehörigkeit dieser Signale zum selben Spinsystem wurde durch Entkopplung (223 Hz Abstand) bewiesen.

Bornan-2-ol-3-spiro-3'- Δ^1 -pyrazolin-(1R,2S,3S) (VIII). Zu einer Lösung von 0.42 g VII in 100 ccm MeOH wurden innerhalb von 15 Min. bei 15–20° 0.38 g NaBH_4 in 20 ccm Wasser unter Rühren zugegeben. Anschliessend wurde noch 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, dann i.Vak. soweit eingedampft, bis Kristalle ausfielen. Man fällte das Rohprodukt mit 50 ccm Wasser völlig aus und kristallisierte nach Trocknen über Blaugel aus Petroläther um: 0.22 g (= 55%) Blättchen vom Fp 129–130°. $[\alpha]_D^{20} = -34.2^\circ$ ($c = 0.530$; Methanol). UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 323$ $\mu\mu$ ($\epsilon = 230$). IR: $\nu(\text{OH})$ bei 3630 cm^{-1} (CCl_4 , grosse Verdünnung).

Dank—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir sehr für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Herrn E. Kirmayr und Frl. H. Raeder für die gewissenhafte Ausführung einiger Messungen, Herrn H. Lander für die Aufnahme der NMR-Spektren.