

CIRCULARDICHROISMUS—XLVIII¹

CHIROPTISCHE EIGENSCHAFTEN EINIGER SUBSTITUIERTER STEROIDKETONE MIT BICYCLONONANSTRUKTUR

G. SNATZKE und K. KINSKY

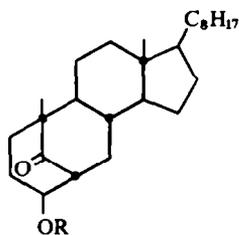
Organisch-chemisches Institut, Universität Bonn, 53 Bonn (BRD)

(Received in Germany 2 July; Received in the UK for publication 23 July 1971)

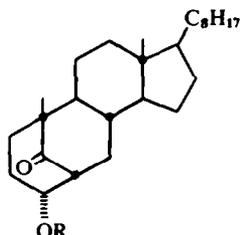
Abstract—Several bicyclononanone derivatives in the steroid series have been synthesized. Their CD proves that the increments to the Cotton effect of a ketone for a β -substituent, found in the adamantanone series, are of general validity. Drastic changes of the CD are observed in some cases by lowering the temperature.

ADAMANTANONDERIVATE haben sich als günstige Modelle zur Bestimmung von Inkrementen verschiedener Substituenten zum Cotton-Effekt nach der Oktantenregel² erwiesen.³⁻⁵ Um zu prüfen, ob es sich hierbei um allgemein verwendbare Zahlenwerte handelt oder ob die spezielle Geometrie des Adamantans (z. B. infolge einer Überlappung von Orbitalen im Innern dieses Gerüsts) von entscheidendem Einfluss ist, haben wir einige Bicyclononanoderivate der Steroidreihe dargestellt und deren CD untersucht. Die Synthese von 1, 2 und 15 erfolgte nach Literaturangaben,⁶ diejenige der Ester 3-8 nach gängigen Methoden.

Bicyclo[3.3.1]nonanderivate nehmen im allgemeinen die "twin-chair"-Konformation⁶ an, die im Adamantan durch die zusätzliche Methylengruppe fixiert ist. Bei den A-nor-3(5 \rightarrow 6)abeo-Steroiden 1-8 muss Ring B wegen der



- 1: R = H
3: R = CH₃CO
5: R = C₆H₅CO
7: R = NO₂

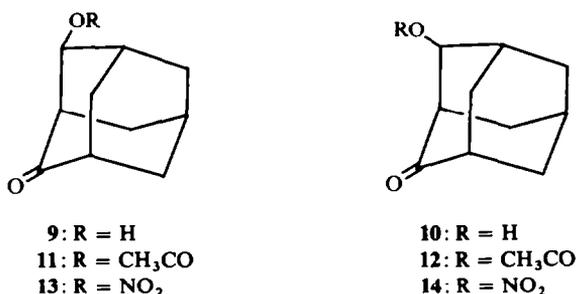


- 2: R = H
4: R = CH₃CO
6: R = C₆H₅CO
8: R = NO₂

Verknüpfung mit Ring C in der Bootform vorliegen, Ring A wird aber auch hier wieder die Sesselkonformation besitzen;⁶ der Ring braucht dabei nicht einmal abgeflacht zu sein wie im Bicyclononan selbst. Für die Steroidderivate 1-8 wird man daher ähnliche Beiträge zum Cotton-Effekt der Ketogruppe C-5 erwarten dürfen

wie bei den Adamantanonen, wenn in letzterem System keine besonderen Orbitalwechselwirkungen vorhanden sind. Unsere Messungen bestätigen dies und sind damit gleichzeitig ein weiterer Beweis dafür, dass Ring A Sesselkonformation hat.

Beide Alkohole **1** und **2** geben einen positiven CD, der aus der Oktantenregel folgt. Den Einfluss der OH-Gruppen kann man am besten aus der Differenz der $\Delta\epsilon$ -Werte für den Übergang vom äquatorialen zum axialen Produkt erkennen: Sowohl bei den Steroidketonen ($\delta\Delta\epsilon = -0.53$) wie bei den Adamantanonen ($\delta\Delta\epsilon = -0.31$) ist diese negativ. Die Abweichungen in der Grösse ergeben sich durch die geringen Konformationsunterschiede der beiden Cyclohexanonringe.



Noch deutlicher wird die Analogie beim Vergleich der Inkremente für die Acylierung der OH-Gruppe (vgl. Tabelle 1): Soweit bei den entsprechenden Adamantanonen bekannt, sind sie nicht nur dem Vorzeichen, sondern auch ihrer Grösse nach gleich, wie dort. Das Acylierungsinkrement ist in allen Fällen für das äquatoriale Epimere bei der gegebenen absoluten Konfiguration positiver als für das axiale, wenn der Zahlenwert für beide äquatorialen Acetate **4** und **11** auch negativ ist. Die Adamantanonderivative stellen damit also keine Sonderfälle dar, sondern bilden eine gute Basis für die Quantisierung der Oktantenregel.

Soweit möglich haben wir auch die Temperaturabhängigkeit des CD für die *abeo*-Steroide (in Methylcyclohexan/Isopentan = 1:3) bestimmt (vgl. Tabelle 2). Im Falle des äquatorialen Alkohols **2** ergibt sich erwartungsgemäss eine geringe Änderung für die Rotationsstärke, beim axialen hingegen finden wir eine Vorzeichenumkehr, daneben tritt eine zusätzliche CD-Bande bei 248 nm auf. Wahrscheinlich wird die OH-Gruppe bei tiefer Temperatur in einer solchen Konformation fixiert, dass eine *p*- σ - π -Konjugation zustande kommt.⁸

Der CD des axialen Acetoxyderivates **3** steigt bei Temperaturerniedrigung stark an, beim äquatorialen Epimeren findet man hingegen eine zweimalige Vorzeichenumkehr: Der bei +20° positive CD ist um 309 nm bei -120° negativ, um bei -192° wieder stärker positiv zu werden (Abb 1). Ein solches Verhalten, das reproduzierbar bei mehreren Messungen beobachtet wurde, lässt sich nur durch Beteiligung von mindestens drei Konformeren am Gleichgewichtsgemisch deuten.⁹ Ein ähnliches Temperaturverhalten des CD weist auch das analoge Acetoxy-adamantanon **9**⁵ auf; bei -192° steigt der Cotton-Effekt wieder an, die Zahlenwerte wurden aber nicht in Tabelle 2 aufgenommen, da sie wegen der erforderlichen kleinen Einwaage nicht sehr genau bestimmt werden konnten.

TABELLE 1. CD UND ACYLIERUNGSSINKREMENTE DER UNTERSUCHTEN β -SUBSTITUIERTEN KETONE (DIOXAN)

Substanz	R	Konformation von OR	λ_{\max}	$\Delta\epsilon$	Acylierungssinkrement	
					Steroid	Adamantanon ^a
1	H	a	332	-0.01		
			310	+0.11		
			300	+0.13		
			287	+0.08		
2	H	e	313	+0.55		
			303	+0.66		
			292i	+0.47		
3	Ac	a	313	-0.35	-0.75	-0.76
			301	-0.62		
			293	-0.58		
4	Ac	e	314	+0.17	-0.49	-0.34
			303	+0.12		
			294	+0.03		
5	Bz	a	313	-1.18	-2.07	
			302	-1.94		
			294	-1.87		
			248	-0.81		
			227	+2.47		
6	Bz	e	313	+1.21	+1.17	
			302	+1.83		
			294	+1.73		
			228	-2.36		
7	NO ₂	a	314i	-0.36	-0.73	-0.74
			302	-0.60		
			295	-0.58		
			246	+0.03		
8	NO ₂	e	315	+0.66	+0.29	+0.40
			305	+0.95		
			296	+0.81		
			246	-0.61		
			217	+2.76		

^a Acylierungssinkremente der entsprechenden Adamantanone berechnet aus den publizierten Daten.⁵

Beim β -Benzoyloxyketon **5** steigt der CD der R-Bande des Carbonyls beim Abkühlen ausserordentlich stark an (auf -9.5), während die Rotationsstärke derselben Bande für das äquatoriale Epimere **6** bis etwa -100° konstant bleibt; darunter sinkt sie innerhalb von 20° sehr schnell ab. In diesem Temperaturintervall friert offenbar die Rotation der Benzoyloxygruppe ein. Es ist dies derselbe Bereich, in dem auch früher für ein Acetoxysteroid das Einfrieren der CH₃COO-Rotation mittels derselben Methode festgestellt werden konnte.⁷ Auch in diesem Fall fanden wir bei -192° eine zusätzliche CD-Bande bei 250 nm.

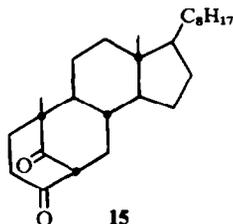
Beide Benzoate (**5** und **6**) geben einen CD im Bereich der Konjugationsbande um 227 nm (positiv für **5**, negativ für **6**). Diese Vorzeichen stimmen mit denen überein.

TABELLE 2. TEMPERATURABHÄNGIGKEIT DES CD EINIGER β -SUBSTITUIERTER KETONE (METHYLCYCLOHEXAN/
ISOPENTAN 1:3)^a

Substanz	R	Konformation von OR	λ_{\max} bei 20°	$\Delta\epsilon$	T_1 (°)	λ_{\max} bei T_1 °	$\Delta\epsilon$	I^a (%)			
1	H	a	309	+0.10	-192	306	-0.16	Vorzeichenumkehr			
						248	+0.30				
2	H	e	306	+0.30	-192	285	+0.37	-19			
3	Ac	a	300	-0.46	-192	312	-0.73	etwa -60			
						301	-1.14				
						293	-1.05				
4	Ac	e	316	+0.20	-120	316	+0.07	zweimalige Vorzeichenumkehr			
						305	+0.19				
						296	+0.09				
									-192	295	+0.30
										243	-0.48
5	Bz	a	negativ, nicht exakt ausmessbar		-192	302	-9.5				
6	Bz	e	316	+1.14	-192	315	+0.15	etwa +200			
						305	+1.70				
						296	+1.64				
										294	+0.54
										285	+0.63
8	NO ₂	e	317	+0.43	-192	315	+0.20	etwa +200			
						307	+0.60				
						297	+0.52				
										293	+0.09
										270	-0.30
9	Ac	e	319	+0.22	-134	318	+0.14				
						307	+0.33				
						297	+0.30				
										295	+0.07
										288	+0.24

^a Ausführung der Messungen und Definition von I wie in Lit.⁷

die man bei der Anwendung der Regel von Nakanishi¹⁰ voraussagt. Bei den Nitryloxysteroiden 7 und 8 lassen sich die CD-Banden der Ketogruppe und der längstwelligeren ONO₂-Absorption (Bande I¹¹) nicht eindeutig trennen, die kürzerwelligeren CD-Banden (II und III¹¹) sind nur für das äquatoriale Epimere 8 eindeutig erkennbar. Die relativ sehr starke Zunahme des CD um etwa 200% beim Aufwärmen der Lösung von -192° auf Zimmertemperatur kann wegen dieser Bandenüberlappung nicht in einfacher Weise mit einer Konformationsänderung korreliert werden.



Das Diketon **15**⁶ ist nicht enolisierbar, sein CD ist gering, weist aber mehr Banden auf als für ein Keton normalerweise gefunden werden (in Dioxan: 331(-0.01), 324(+1.05), 305(+1.18), 265(-0.11), 218i(-1.22); in Isooctan: 330(-0.11), 318(+0.91), 307(+1.09), 297(+0.71), 287i(+0.25), 270(-0.11), 203(-4.3)). Solche schwache Nebenmaxima wie bei 330 oder 270 nm mit zur stärksten CD-Bande entgegengesetztem Vorzeichen gehen häufig auf das Vorliegen mehrerer

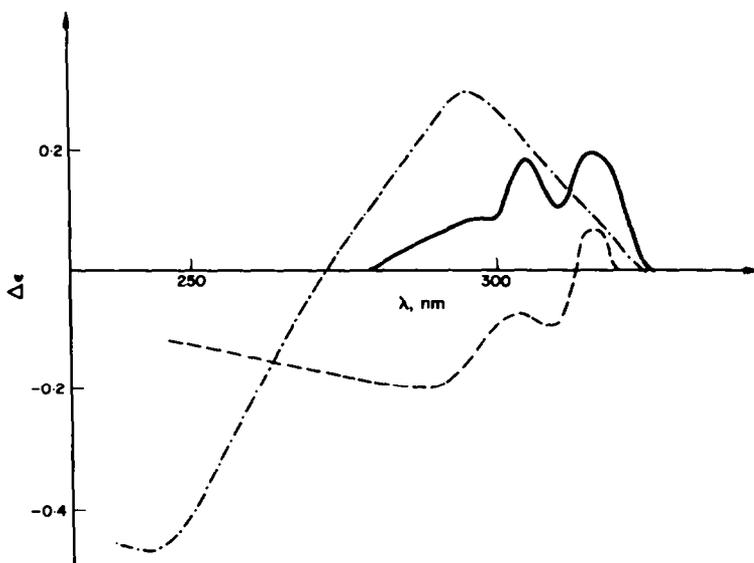


ABB 1. CD von **3** in Methylcyclohexan/Isopentan (1:3)

— bei +20°
 - - - bei -120°
 - · - · bei -192°

Schwingungsserien zurück,¹² könnten bei **15** aber auch auf Kopplung zwischen den beiden räumlich benachbarten Carbonylchromophoren beruhen (vgl. z. B. den CD von Spirobicyclononandion^{13,14}). Eine Excitation-Aufspaltung ist im Bereich der R-Bande allerdings nicht zu erwarten, weil dafür das elektrische Übergangsmoment zu gering ist. Auch die eleganten Regeln für solche Diketone von Hug und Wagnière^{14, 15} lassen sich auf **15** nicht ohne weiteres anwenden, da der vorliegende Cyclohexandionring lokale C_2 -Symmetrie aufweist, und nicht C_2 -Symmetrie. Nach der Oktantenregel kann man für beide isolierten Ketogruppen einen positiven Cotton-Effekt voraussagen. Dass die Messwerte nicht grösser sind, ist demnach einer starken Vicinalwirkung oder einer Kopplung der beiden Chromophore zuzuschreiben.

EXPERIMENTELLES

Ausführung der Spektren (IR in Chloroform) und allgemeine Arbeitsvorschriften wie in Lit.⁵

3 β -Acetoxy-3(5 \rightarrow 6)abeo-A-nor-6 β -cholestanon-5 (**3**). **1** wird wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin erst bei 0°, dann bei Zimmertemperatur acetyliert: Schmp. 147–148° (Äther/Methanol). IR: 1714, 1709, 1238 und 1018 cm^{-1} . MS: Molekülion $m/e = 430$ (Ber. für $C_{28}H_{46}O_3$: 430.6), base peak 342.

3 α -Acetoxy-3(5 \rightarrow 6)abeo-A-nor-6 β -cholestanon-5 (4). 2 wird analog acetyliert: Schmp. 127–129° (Äther/Methanol). MS: Molekülion m/e = 430 (zugleich base peak) (Ber. für C₂₈H₄₆O₃: 430·6).

3 β -Benzyloxy-3(5 \rightarrow 6)abeo-A-nor-6 β -cholestanon-5 (5). 1 wird wie üblich mit Benzoylchlorid/Pyridin erst bei 0°, dann bei Zimmertemperatur benzyliert: Schmp. 170–171° (Äther/Methanol). IR: 1715, 1710, 1596, 1580, 1262 und 1103 cm⁻¹. MS: Molekülion m/e = 492 (Ber. für C₃₃H₄₈O₃: 492·7), base peak 105.

3 α -Benzyloxy-3(5 \rightarrow 6)abeo-A-nor-6 β -cholestanon-5 (6). 2 wird analog umgesetzt: Schmp. 145–147° (Äther/Methanol). MS: Molekülion m/e = 492 (Ber. für C₃₃H₄₈O₃: 492·7), base peak 105.

3 β -Nitryloxy-3(5 \rightarrow 6)abeo-A-nor-6 β -cholestanon-5 (7). In eine Mischung von 2 ccm Acetanhydrid und 0·25 ccm HNO₃ (d = 1·5) wird bei –10° unter Rühren eine Lösung von 20 mg 1 in 2 ccm Chloroform zutropft. Nach einer Stunde wird wie üblich aufgearbeitet: 13 mg vom Schmp. 139–140° (Methanol). IR: 1715, 1636 und 1270 cm⁻¹. MS: Molekülion m/e = 433 (zugleich base peak) (Ber. für C₂₆H₄₃NO₄: 433·6).

3 α -Nitryloxy-3(5 \rightarrow 6)abeo-A-nor-6 β -cholestanon-5 (8). 2 wird analog umgesetzt: Schmp. 77–79° (Methanol). MS: Molekülion m/e = 433 (zugleich base peak) (Ber. für C₂₆H₄₃NO₄: 433·6).

Danksagung—Frl. L. Penzien und Herrn E. Kirmayr danken wir sehr für gewissenhafte Messungen, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- ¹ XLVII. Mitteilung: G. Snatzke, M. Kajtár und F. Werner-Zamojska, *Tetrahedron* **28**, 281 (1972)
- ² W. Moffit, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961)
- ³ G. Snatzke und G. Eckhardt, *Tetrahedron* **24**, 4543 (1968)
- ⁴ G. Snatzke, B. Ehrig und H. Klein, *Ibid.* **25**, 5601 (1969)
- ⁵ G. Snatzke und G. Eckhardt, *Ibid.* **26**, 1143 (1970)
- ⁶ J. Martin, W. Parker, B. Shroot und T. Stewart, *J. Chem. Soc.* 101 (1967)
- ⁷ G. Snatzke und E. Schwinum, *Tetrahedron* **22**, 761 (1966)
- ⁸ R. C. Cookson, J. Henstock und J. Hudec, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1060 (1966); J. Hudec, *Chem. Comm.* 829 (1970)
- ⁹ vgl. die Diskussion bei G. Snatzke, in G. Snatzke (Herausg.), *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry* S. 335. Heyden, London (1967)
- ¹⁰ W. Harada, M. Ohashi und K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7349 (1968)
- ¹¹ G. Snatzke, H. Laurent und R. Wiechert, *Tetrahedron* **25**, 761 (1969)
- ¹² O. E. Weigang Jr., *J. Chem. Phys.* **43**, 3609 (1965)
- ¹³ H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1587 (1968)
- ¹⁴ W. Hug und G. Wagnière, *Ibid.* **54**, 633 (1971)
- ¹⁵ G. Wagnière und W. Hug, *Tetrahedron Letters* 4765 (1970)