

STRUKTUR UND CIRCULAR-DICHOISMUS EINIGER STEROIDOXIME

A. BODOR und D. BREAZU

Institut für chemische und pharmazeutische Forschung, Cluj-Napoca, Rumänien

und

J. MIKLÓS, B. DEMIAN und F. KERÉK*

Chemiezentrum, Timișoara, Rumänien

(Received in Germany 7 February 1979)

Zusammenfassung—Die Korrelation zwischen *syn-anti* Geometrie und Circular-Dichroismus von verschiedenen O-Benzyl- bzw. O-Isopropyl-substituierten Stereoidoximen 1–22 wurde untersucht. Eine einfache Sektorenregel ist für die langwellige CD Bande der ungesättigten Oxime 1–13 gültig. Die Korrelationen sind nicht eindeutig für die gesättigten Derivate 14–22.

Abstract—The correlation between the *syn-anti* geometry and circular dichroism of several O-benzyl or O-isopropyl substituted steroidoximes 1–22 was investigated. A simple sector rule was found for the longest wavelength CD band of the unsaturated oximes 1–13. The correlations are not so clear for the unsaturated derivatives 14–22.

Dank seiner einfachen elektronischen Struktur ist der C=N-Chromophor für chiroptische Modelluntersuchungen besonders geeignet. Trotzdem ist die Zahl entsprechender Anwendungen sehr gering^{1–6} im Vergleich mit dem elektronisch doppelt so komplizierten, aber chiroptisch weitaus häufiger untersuchten

>C=O -Chromophor.^{7,8} Die Schwierigkeiten werden teilweise durch die konfigurative Labilität der *syn-anti* Isomeren gewöhnlicher Imine verursacht.^{9,10} Im allgemeinen wurden aber auch die UV-Daten der Azomethine in vielen Fällen nicht vollkommen gedeutet. Die bei gewöhnlichen Iminen bei 240 ± 20 nm liegende Bande wird als $n \rightarrow \pi^*$ Übergang bezeichnet,^{10,11} diese kann aber sehr oft von einer benachbarten Absorptionsbande überdeckt sein. Für eine Konjugation wäre eine bathochrome Verschiebung dieser Absorption um 30–50 nm zu erwarten, ein selbstständiges Absorptionsmaximum ist aber auch hier wegen der stärker benachbarten Transition schwer zu beobachten. Um die relativ schwache Imin-Transition besser zu identifizieren, können Circular-Dichroismus-Untersuchungen äusserst nützlich sein.

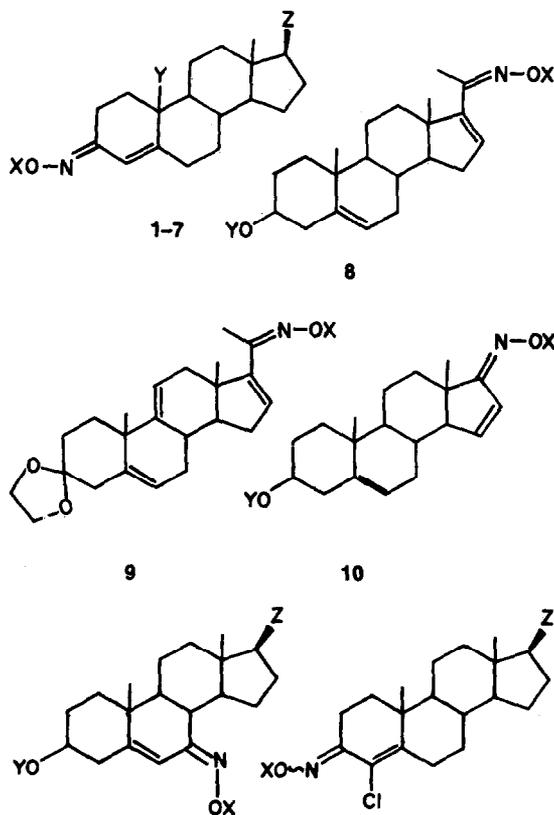
Die Ruch'sche Theorie der Chiralitätsfunktionen¹² sagt eine zwei-Sektoren-Regel (Planar-Regel) für die CD-Struktur-Korrelationen beim >C=N -Chromophor voraus.

Für Struktur-CD-Korrelationen haben Snatzke und Mitarb. eine Helizitätsregel vorgeschlagen,³ die für die zyklischen Azomethine sehr brauchbar ist. Vor kurzem hatten wir mit Hilfe einer neuen Methode, die hauptsächlich aus der Symmetrie-Degeneration des Übergangsmomentes besteht, diese Sektorenregel bestätigt und mit einer zusätzlichen Knotenebene vervollständigt.¹³ Neu an dieser Theorie ist, dass sie anstatt der Chromophoren-Symmetrie die Transitions-Symmetrie

benutzt. Die so abgeleitete Sektorenregel wird auch hier angewendet.

ERGEBNISSE UND DISKUSSIONEN

Die deutlichen Unterschiede zwischen den α,β -ungesättigten Oximen 1–13 (Abb. 1) und den gesättigten



11–12

Abb. 1.

*Korrespondenz-Autor: Centrul de Chimie, bul. Mihai Viteazul 24, 1900-Timișoara (Rumänien).

Tabelle 1. Circular-Dichroismus einiger α,β -ungesättigter O-Benzyl- bzw. O-*i*-Propyl-Oxime mit Steroidgerüst

Verbindung: O-Benzylloxim (bei 5 und 6 O-Isopropyl-oxim) von...	Konfiguration ^{a,d}		Y	Z ^c	Circular-Dichroismus		
	% <i>syn</i> (Z)	% <i>anti</i> (E)			$\Delta\epsilon_1(\lambda_1, \text{nm})$	$\Delta\epsilon_2(\lambda_2, \text{nm})$	$\Delta\epsilon_3(\lambda_3, \text{nm})$
1 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on	100	0	Me	OH	+ 11.2(258)		- 0.17(300)
2 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on	0	100	Me	OH	+ 20.5(250)		+ 0.20(300)
3 17 β -Hydroxy-4-estren-3-on	100	0	H	OH	+ 14.4(258)		- 0.12(300)
4 17 β -Hydroxy-4-estren-3-on	0	100	H	OH	+ 19.3(250)		+ 0.10(296)
5 ^b 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on	100	0	Me	OH	+ 13.4(256)		- 0.11(296)
6 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on	0	100	Me	OH	+ 25.3(252)		+ 0.08(300)
7 Cholest-4-en-3-on	44 ^c	56	Me	C ₈ H ₁₇	+ 20.1(253)		
8 20-Oxo-pregna-5,16-dien-3 β -yl-acetat	f		Ac		+ 12.8(250)		
9 3,3-Äthylenedioxy-20-oxo-pregna-5,9(11),16(17)-trien-21-yl-acetat	f				+ 15.1(258)		
10 3 β -Hydroxy-androst-5,15-dien-17-on	100	0	OH		- 2.46(255)		- 0.02(300)
11 7-Oxo-cholest-5-en-3 β -yl-acetat	100	0	Ac	C ₈ H ₁₇	- 11.8(242)	+ 0.55(285)	+ 0.07(300)
12 3 β -Acetoxy-7-Oxo-5-androsten-17 β -yl-benzoat	95	5	Ac	OCOC ₆ H ₅	- 11.6(245)	+ 1.16(286)	+ 0.05(302)
13 4-Chlor-3-oxo-4-androsten-17 β -yl-acetat	0	100		OAc	- 3.51(233)	+ 4.2(263)	

^aDas *syn* Isomere entspricht einer Z-Anordnung des O-Alkyl-Restes bezüglich der Doppelbindung und das *anti*-Isomere E-Konfiguration nach der IUPAC-Nomenklatur.

^bFür die Position von X, Y und Z, s. Abb. 1. Ausser 5 und 6 mit X = Isopropyl, ist X = Benzyl.

^cZ jeweils in β -Stellung.

^dMit UV und NMR bestimmt (siehe 15).

^eSynthesegemisch.

^fMit HPLC einheitlich gefunden, aber kein Hinweis auf die vorliegende Konfiguration.

Derivaten 14–21, (Abb. 5) veranlassen uns, sie getrennt zu diskutieren.

Tabelle 1 enthält die CD-Ergebnisse der α,β -ungesättigten Benzylloxime (ausser 5 und 6; X = *i*-Propyl). Wie ersichtlich, haben diese konjugierten Oxime eine sehr starke CD-Bande bei 250 nm und eine viel schwächere bei 300 nm. Ausnahmen sind die nicht in reiner *syn*- oder *anti*-Form vorliegenden Oxime sowie 8–13, die weiter unten ausführlich diskutiert werden sollen.

Das wichtigste Ergebnis aus Tabelle 1 ist, dass bei allen, in reiner *syn*- oder *anti*-Form vorhandenen Oximen, eine nicht besonders starke, aber deutlich erkennbare CD-Bande bei 300 nm (mit $\Delta\epsilon_3 = -0.17 \dots +0.20$) erscheint. Die Möglichkeit, dass diese CD-Bande von den entsprechenden Keton-Spuren verursacht ist, können wir aus folgenden Gründen ausschliessen: 1. Die entsprechenden α,β -ungesättigten Ketone⁸ zeigen eine viel breitere $n \rightarrow \pi^*$ Bande bei etwas höheren Wellenlängen (λ_{max} zwischen 320–340 nm). 2. Bei stereoisomeren Oximen sind $\Delta\epsilon_3$ -Werte mit entgegengesetztem Vorzeichen beobachtbar, welche keineswegs von Keton-Spuren verursacht sein können. 3. Für äquimolare Isomerengemische 1+2 bzw. 5+6 haben wir die in Tabelle 2

Tabelle 2. Gemessene Extinktion und Circular-Dichroismus bei äquimolaren Isomerengemischen der Benzylloxime

Oxime	$\epsilon(\lambda, \text{nm})$	$\Delta\epsilon_1(\lambda_1, \text{nm})$	$\Delta\epsilon_3(\lambda_3, \text{nm})$
1 + 2	22.100(255)	+ 16.1(255)	0(300)
5 + 6	21.900(253)	+ 21.6(254)	0(300)

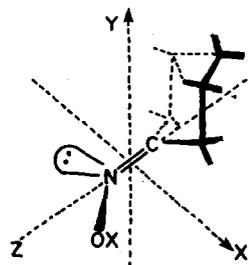
[†]Wir benutzen die Bezeichnung "vor" oder "nach" dem Initial-State in Abhängigkeit von der Transitionsrichtung und der Lage der n Elektronen in dem Grundzustand.

angegebenen UV-Absorptions (ϵ)- und Circular-Dichroismus ($\Delta\epsilon$)-Werte gemessen. Diese Werte sind praktisch arithmetische Mittelwerte der bei reinen Isomeren gemessenen CD-Banden (Tabelle 1) und UV-Extinktionen (siehe Litt.15).

Alle diese Argumente veranlassen uns, den bei 300 nm gemessenen Circular-Dichroismus eindeutig als $n \rightarrow \pi^*$ Oximbande anzunehmen und zu versuchen, deren Vorzeichen mit der sterischen Anordnung in den *syn*- oder *anti*-Isomeren zu korrelieren. Dazu benutzen wir die schon erwähnte Sektorenregel, die in Abb. 2 schematisch dargestellt ist.

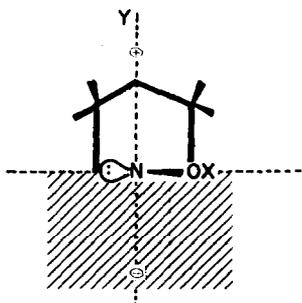
Diese konventionelle Betrachtung der 4,5-ungesättigten 3-Keto-Oxime 1–6 zeigt eindeutig, dass bei *syn*-Isomeren überwiegend der negative (Abb. 3) und bei *anti*-Isomeren überwiegend der positive Sektor substituiert ist. Die vor dem Initial-State[†] liegenden Sektoren sind hier praktisch unbesetzt.

Da die Konfiguration dieser Oxime an Hand der UV- bzw. NMR-Spektren eindeutig bewiesen wurde, dürfte diese CD-Struktur-Korrelation abgesichert sein. Das

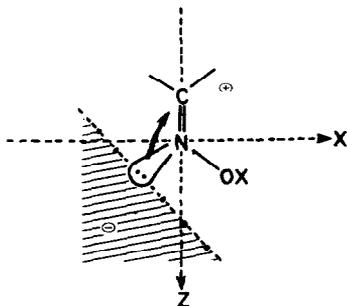


(a) Sterische Anordnung der Oxime

Abb. 2(a).



(b) Ansicht entlang der "x"-Achse

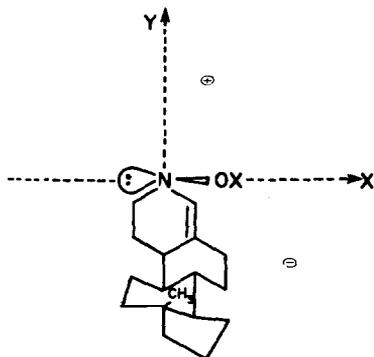


(c) Die "Initial State Nodal Plane" (---) in dem +Y Sektor

Abb. 2.

Cholestenon-3-O-Benzoyloxim (7) war laut HPLC ein äquimolares *syn-anti*-Gemisch, welches die Abwesenheit der $n \rightarrow \pi^*$ CD-Bande erklärt.

Die zwei 20-Ketobenzoyloxime 8 und 9 unterscheiden sich strukturell wesentlich von allen anderen α,β -ungesättigten Oximen der Tabelle 1. Die relative freie Drehbarkeit um die $C_{(17)}-C_{(20)}=N$ -Bindung bewirkt, dass der $C=N$ Chromophor nicht mehr in ein starres Gerüst eingebaut ist. Deswegen können hier die beiden Doppelbindungen entweder in einer *sp* (*s-cis*) oder *ap* (*s-trans*) Konformation stehen. Dazu kommt noch die *syn-anti* Isomeriemöglichkeit in Bezug auf die $C=N$ -Doppelbindung.



Syn

Abb. 3.

Für 8 und 9 zeigte die HPLC-Analyse eindeutig das Vorhandensein einer einzigen Spezies an, deren Konfiguration wir nicht bestimmen konnten. Die wahrscheinlichste Erklärung für die Abwesenheit einer den *syn*- oder *anti*-Isomeren entsprechenden CD-Bande bei ~ 300 nm geht aus Modellbetrachtungen hervor. Dabei zeigt sich, dass im allgemeinen keine deutlichen Unterschiede zwischen den zwei Isomeren bezüglich der sterischen Besetzung der beiden Sektoren vorhanden sind. Andererseits aber können alle ohnehin nicht besonders stark unterschiedlichen Substituenten aus einem positiven Sektor in einen negativen (und umgekehrt) durch eine einfache 180° -Drehung um die $C_{(17)}-C_{(20)}$ -Achse übergehen.

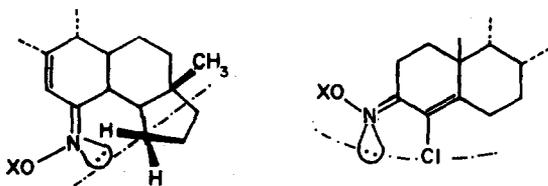
Bei O-Benzoyloximen des Δ^{15} -Dehydroepiandrosterons (10) ist die Oximgruppe an den starren D-Ring angeknüpft, so dass sich die *syn-anti*-Isomeren hier viel deutlicher unterscheiden. Die Anwendung der Sektor-Regel auf diese chromatographisch einheitliche Verbindung zeigt, dass diese das *syn*-Isomer ist, was auch durch die UV- und NMR-Daten gestützt wird.

Besonders interessant sind die CD-Spektren der letzten drei Oxime 11-13 in Tabelle 1. Wichtig ist hier, dass anstatt einer einzigen CD-Bande bei kürzeren Wellenlängen jetzt zwei Banden im 233-245 bzw. 263-285 nm Bereich mit entgegengesetztem Vorzeichen der entsprechenden $\Delta\epsilon_1$ und $\Delta\epsilon_2$ erscheinen. Ausserdem konnten wir bei den Ketoximen 10 und 11 die dritte CD-Bande mit positivem Vorzeichen beobachten.

Bei allen diesen drei Oximen kommt aus sterischen Gründen nur eine Isomeriemöglichkeit in Frage. Dies ist die *syn*-Stellung bezüglich der α,β -Doppelbindung bei 11 und 12 und die *anti*-Lage für 13. Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, befinden sich in enger Nachbarschaft der Stickstoffelektronen Substituenten, die bezüglich der Lage der "n" Elektronen im Grundzustand bzw. ihrer Transitionsrichtung "vor dem Chromophor" oder anders gesagt, in Front-Sektoren stehen. Gemäss unserer "Helical Component" Methode¹³ wird das Vorzeichen der der "Initial State Nodal Plane" entsprechenden CD-Bande von der einfachen Sektor-Regel, ergänzt durch die definierten Front-Sektoren, bestimmt (Abb. 2c). Diese verlangt für 11, 12 und 13 eine positive CD-Bande für den $n \rightarrow \pi^*$ Übergang.

Es ist sicher riskant, aus drei Fällen das Vorhandensein solcher Front-Sektoren als sicher anzunehmen, aber wir finden keine bessere Erklärung für diese anomal grossen Cotton-Effekte. Ähnliche anomale Front-Oktant-Verhalten sind auch für die $C=O$ Chromophore zu erwarten und wurden dort auch tatsächlich beobachtet.¹⁶ Die für die gesättigten O-Benzoyloxime 14-21 (Abb. 5) erhaltenen CD-Daten sind in Tabelle 3 gegeben.

Wie ersichtlich, erscheint bei allen eine relativ starke



11 und 12

13

Abb. 4.

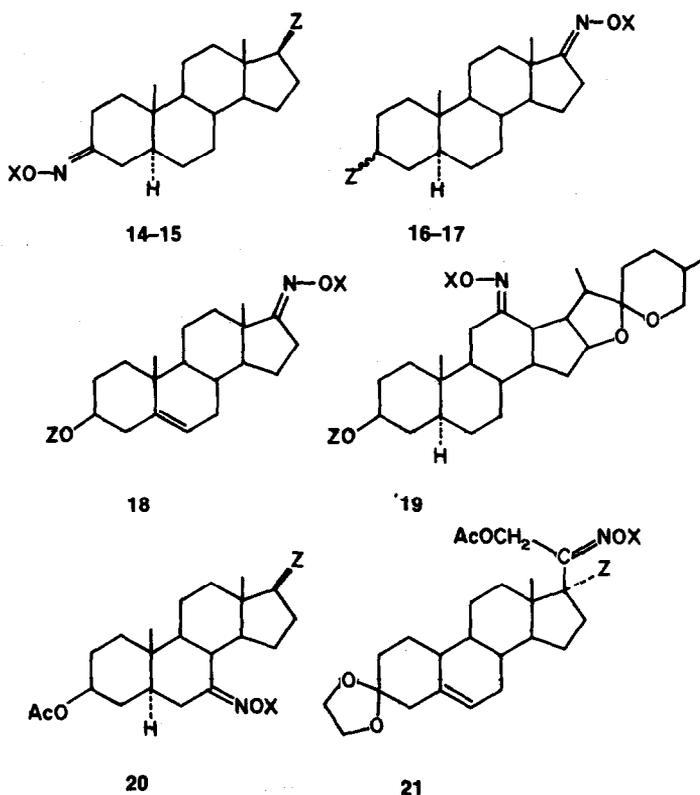


Abb. 5.

CD-Bande bei 230–250 nm (mit $\Delta\epsilon_1 > 0$) und eine viel schwächere bei 254–275 nm mit ebenfalls positiven Vorzeichen ($\Delta\epsilon_2 > 0$). Es ist ohne weiteres möglich, dass diese der ersten aromatischen CD-Bande 1L_b entspricht, die bei den α,β -ungesättigten Ketoximen überdeckt war.

Chromatographisch konnten wir, ausser bei 19, das Vorhanden sein nur eines einzigen Isomeren nachweisen. Es ist aber auch möglich, dass zwei wenig unterschiedliche Isomeren ungetrennt blieben. Die Auswertung der CD-Daten ist somit äusserst schwierig. Im allgemeinen kann man aber für diese Oxime annehmen, dass wir das sterisch und thermodynamisch begünstigte Isomere rein oder überwiegend in der Hand haben.

Wie aus Abb. 6 ersichtlich, ist für das sterisch begün-

stigte Stereoisomere bei 3- bzw. 17-Ketoximen immer der positive Sektor besetzt, so dass ein positiver Cotton-Effekt zu erwarten ist.

Ein sehr schwacher Cotton-Effekt ist bei den zwei Benzylloximen 14 und 19 bei 300 nm mit positivem Vorzeichen zu beobachten. Da wir chromatographisch (HPLC) keine Ketonspuren nachweisen konnten, sollte diese CD-Bande ebenso zum C=N-Chromophor gehören.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Der bei α,β -ungesättigten Benzyl- bzw. Iso-propyl-Ketooximen bei 300 nm erscheinende Cotton-Effekt ist mit der *syn-anti*-Konfiguration korrelierbar.

Tabelle 3. Circular-Dichroismus einiger gesättigter O-Benzylloxime

Verbindung: O-Benzylloxim von...	in Abb. 5	Isomerenverhältnis		Circular-Dichroismus		
		E%	Z%	$\Delta\epsilon_1(\lambda_1, \text{nm})$	$\Delta\epsilon_2(\lambda_2, \text{nm})$	$\Delta\epsilon_3(\lambda_3, \text{nm})$
14 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-on	–OH	"	"	+ 0.74(238)	+ 0.02(269)	+ 0.01(290)
15 5 α -Cholestan-3-on	–C ₈ H ₁₇	"	"	+ 1.70(230)	+ 0.03(275)	
16 3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-on	–OH	"	"	+ 1.50(235)	+ 0.17(258)	
17 3 β -Hydroxy-5 α -androstan-17-on	–OH	56	44	+ 1.50(236)	+ 0.15(257)	
18 17-Oxo-5 α -androstan-3 β -yl acetat	–OCCH ₃	"	"	+ 1.00(230)	+ 0.10(260)	
19 12-Oxo-(25S)-5 α -spirostan-3 β -yl acetat (12-Oxo-hecogenin-3 β -yl acetat)	–OCCH ₃	81	19	+ 2.80(235)	+ 0.10(254)	+ 0.04(298)
20 7-Oxo-5 α -cholestan-3 β -yl acetat	–C ₈ H ₁₇	"	"	+ 0.45(230)	+ 0.07(265)	
21 20-Oxo-17 α -hydroxy-3,3-äthylen-dioxy-pregna-5,9(11)-dien-21-yl acetat	–OH	"	"	+ 0.77(255)	+ 0.08(270)	

^aEinheitlicher Charakter bei HPLC Analyse.

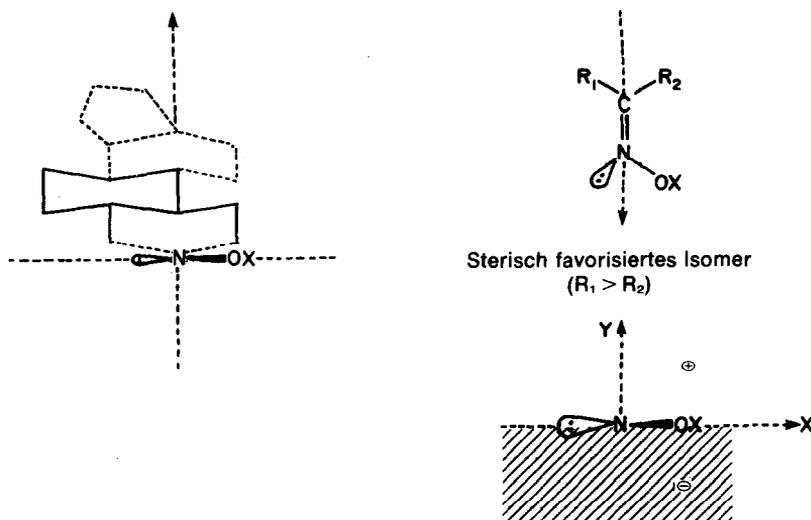


Abb. 6.

2. Eine interessante Anomalie erscheint bei den Ketoximen 11, 12 und 13, wo Substituenten in Front-Sektoren, d.h. "vor dem Chromophor" stehen.

3. Die CD-Daten bei gesättigten Benzylloximen sind wegen der konfigurativen Unsicherheiten schwierig zu interpretieren. Eine Hypothese für das positive Vorzeichen von $\Delta\epsilon_1$ in Korrelation mit der sterisch begünstigten Konfiguration wird vorgeschlagen.

Danksagungen—Wir danken der Alexander-von Humboldt-Stiftung für die Gerätspende, mit deren Hilfe wir die CD-Messungen durchführen konnten.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die hier untersuchten O-substituierten Oxime 1–22 wurden durch Kondensation der entsprechenden Ketosteroide mit O-Benzyl- bzw. O-*i*-Propylhydroxylamin erhalten.¹⁴ Ausführliche präparative bzw. analytische Daten sind in Lit.¹⁵ enthalten, wo auch die NMR-spektroskopischen Strukturbestimmungen dieser Oxime beschrieben sind. Die Konfiguration der durch präparative Säulenchromatographie erhaltenen reinen *syn* bzw. *anti*-Isomeren wurde durch ¹³C-NMR, ¹H-NMR- und UV-Daten gesichert.¹⁵

Um eine falsche CD-Bande zu vermeiden, haben wir in allen Oximen den ursprünglichen Ketongehalt mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie nachgeprüft. Es wurde ein HPL-Chromatograph Typ Spectra-Physics Modell 3500 B, eine mit Spherisorb ODS gefüllte Säule, ein Methanol-Wasser-Gemisch als Eluierungsmittel mit linearem Gradient von 65% MeOH in 10 Min. zu 100% MeOH benutzt. Für die Bestimmung der *syn-anti* Verhältnisse wurden die entsprechenden, durch Integration bestimmten Peak-Oberflächen ohne Korrektur benutzt.

Die CD-Spektren wurden mit dem DICHROGRAPH-B der Firma Jobin-Yvon, in Dioxan mit einer Küvettenstärke zwischen 0.01 und 1 cm aufgenommen.

LITERATUR

- ¹R. Bonnett, *The ORD and CD of Azomethines* (Hrsgb. S. Patai). Wiley, New York (1970).
- ²P. Crabbé und L. Pinelo, *Chem. Ind. (London)* 158 (1966).
- ³R. Bonnett und R. T. Emerson, *J. Chem. Soc.* 4508 (1965).
- ⁴E. Bianchi, C. Djerassi, H. Budzikiewicz und Y. Sato, *J. Org. Chem.* **30**, 754 (1965).
- ⁵H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 1027 (1965).
- ⁶J. Kalvoda und G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **52**, 2106 (1969).
- ⁷W. Klyne und D. N. Kirk, *The Carbonyl Chromophore, Saturated Ketones* (Hrsgb. F. Ciardelli und P. Salvadori), Kap. 3.1. Heyden & Sons, New York (1973).
- ⁸G. Snatzke und F. Snatzke, *The Carbonyl Chromophore, Unsaturated Ketones and Lactones* (Hrsgb. F. Ciardelli und P. Salvadori), Kap. 3.2, Lit. 7. Heyden & Sons, New York (1973).
- ⁹H. O. Kalinowsky und H. Kessler, *Topics in Stereochemistry* (Hrsgb. E. Eliel und A. Allinger), Band VII, S. 295. Interscience, New York (1972).
- ¹⁰R. Bonnett, N. J. David, J. Hamlin und P. Smith, *Chem. Ind. (London)* 1836 (1963).
- ¹¹S. F. Mason, *Quart. Rev.* **15**, 287 (1961).
- ¹²E. Ruch, *Acc. Chem. Res.* **5**, 49 (1972).
- ¹³F. Kerek, *Abstracts of the XIII European Symposium on Molecular Spectroscopy*, S. 326. Wrocław (Sept. 1977).
- ¹⁴E. Kasztreiner, G. Szilágyi, J. Kosáry und Zs. Huszti, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **84**, 167 (1975).
- ¹⁵A. Bodor und A. Barabas, *Tetrahedron* **35**, 233 (1979).
- ¹⁶E. G. Höhn und O. E. Weigang, Jr., *J. Chem. Phys.* **48**, 1127 (1968).