

CIRCULARDICHROISMUS—IV

TIEFTEMPERATURMESSUNGEN AN 11-KETOSTEROIDEN¹

G. SNATZKE und D. BECHER
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 8 May 1964)

Zusammenfassung—Der Circular dichroismus mehrerer untersuchter 11-Ketosteroide ändert sich beim Abkühlen auf -188° immer in Richtung zur Kurve des formal Enantiomeren. Ein Vorzeichenwechsel wird nur dann beobachtet, wenn $\Delta\epsilon_{\max}$ bei Zimmertemperatur relativ klein ist. Die Änderung der Elliptizität mit der Temperatur wird auf ein Konformen-Gleichgewicht des Ringes C zurückgeführt.

Abstract—The circular dichroism of several investigated 11-keto steroids is altered towards the curve of the formally enantiomer by cooling down to -188° . A change of the sign is only found if $\Delta\epsilon_{\max}$ at room temperature is rather small. This alteration of the ellipticity with temperature is supposed to be due to an equilibrium of different conformers of ring C.

MESSUNGEN des Circular dichroismus bei tiefen Temperaturen sind zuerst von Djerassi,²⁻⁶ ferner von Mason⁷ und deren Mitarbeitern durchgeführt worden. Man beobachtet dabei im allgemeinen, dass die Feinstruktur der Spektren ausgeprägter wird, wenn man bei der Temperatur der flüssigen Luft misst. Die Änderung des Cotton-effektes lässt darüber hinaus Rückschlüsse auf die konformative Beweglichkeit der untersuchten Verbindungen zu. In der Reihe der von Djerassi *et al.* untersuchten Ketosteroide nehmen die 11-Ketone eine Sonderstellung ein;^{2,4} der bei Zimmertemperatur positive Cotton-effekt wechselt beim Abkühlen auf -192° sein Vorzeichen. Durch das Entgegenkommen von Jeger *et al.*⁸ (ETH Zürich) hatten wir die Möglichkeit, an einer Anzahl verschieden substituierter 11-Ketosteroide zu prüfen, ob eine solche Vorzeichenumkehr in jedem Falle eintritt und damit für die Erkennung einer 11-Ketofunktion herangezogen werden kann. Aus den Diagrammen dieser Arbeit geht hervor, dass eine solche diagnostische Anwendung nicht möglich ist. Durch die Erniedrigung der Temperatur wird die Elliptizität zwar immer in Richtung zur Kurve des formal Enantiomeren verändert; ein Wechsel des Vorzeichens wird jedoch nur gelegentlich beobachtet.⁹ Darüber hinaus fällt die starke Abhängigkeit des Absolutbetrages des CD von der Substitution auf.

¹ III. Mitteilung: G. Snatzke und H.-W. Fehlhaber, *Tetrahedron* **20**, 1273 (1964).

² K. M. Wellman, E. Bunnenberg und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 1870 (1963).

³ A. Moscovitz, K. M. Wellman und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3515 (1963).

⁴ K. M. Wellman, R. Records, E. Bunnenberg und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 492 (1964).

⁵ A. Moscovitz, K. M. Wellman und C. Djerassi, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **50**, 799 (1963).

⁶ C. Djerassi, J. Burakevich, J. W. Chamberlin, D. Elad, T. Toda und G. Stork, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 465 (1964).

⁷ R. E. Ballard, S. F. Mason und G. W. Vane, *Disc. Faraday Soc.* **43** (1963).

⁸ Wir danken den Herren Prof. O. Jeger, Dr. K. Schaffner und Dr. H. Wehrli vielmals für die freundliche Überlassung dieser Substanzen, deren Daten in den in Tab. 1 angegebenen Literaturstellen zu finden sind.

⁹ Diese Unterschiede sind zu gross, um nur durch das andere Lösungsmittel erklärt zu werden (C. Djerassi *et al.*^{2,4} verwendeten Äther-Isopentan-Äthanol (5:5:2) für diese Untersuchungen).

Die Deutung der Daten wird dadurch erschwert, dass zumindest ein Teil des Ringes A der 11-Ketosteroide mit üblichem Gerüst in einen "front octant" fällt, die Abschätzung der Beiträge dieser Atome nach der Oktantenregel¹⁰ ist daher unsicher. Weiterhin ist bekannt,⁵ dass Änderungen der Elliptizität mit der Temperatur nicht nur auf einem Gleichgewicht zwischen verschiedenen Konformationen beruhen, sondern dass auch die Beeinflussung der Solvation durch die Temperaturvariation eine Rolle spielen kann. Wir dürfen jedoch voraussetzen, dass die Solvationsänderungen der untersuchten Verbindungen I, II und V bzw. III und IV im durchlaufenen Temperaturbereich jeweils ähnlich sind.

Mit dieser Einschränkung ist eine Interpretation der erhaltenen Kurven durch die Annahme eines Konformationsgleichgewichtes des Ringes C möglich. Zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem äquatorialen Wasserstoff an C-1 (1β -H bei A/B-*trans*) besteht eine deutliche sterische Wechselwirkung. Diese soll nach Djerassi *et al.*² das Auftreten einer neuen Konformation des Ringes A bei Zimmertemperatur zur Folge haben. Im Falle von 5α - Δ^2 -En-1-ketonen führt dagegen die analoge Wechselwirkung zwischen dem Carbonyl in Stellung 1 und dem 11α -Wasserstoffatom zu einer Verdrehung des die Ketogruppe enthaltenden Ringes A.¹¹ Nach unserer Ansicht ist es daher wahrscheinlicher, von der Vorstellung auszugehen, dass der Ring C ausser in der Sessel- auch noch in einer bootähnlichen Form vorliegen kann, in der das C-Atom 11 nach "unten" gedrückt ist. Zwischen diesen beiden Konformationen besteht ein Gleichgewicht, das durch Änderung der Temperatur verschoben wird, wobei die Differenz der freien Energien beider Formen in erster Näherung der Änderung der Rotatorstärke proportional ist.¹² Die Sesselform dürfte ohne Zweifel die stabilere sein. Beim Übergang in die bootähnliche Konformation wird der Ring A angehoben, wodurch die C-Atome 1, 2 und 3 aus dem rechten unteren in den rechten oberen "front"-Oktanten gelangen. Dieser Wechsel hat eine Verschiebung von $\Delta\epsilon$ zu positiveren Werten zur Folge. Bei tiefer Temperatur muss das Gleichgewicht zugunsten der energie ärmeren Sesselform verschoben sein, und damit ist das Absinken des Cottonneffektes beim Abkühlen erklärbar.

Führt man in Stellung 4 zwei geminale Methylgruppen ein (I \rightarrow II, III \rightarrow IV), so wird der Ring A durch die wechselseitige Beeinflussung der axialen Methyle an C-4 und C-10 verflacht.¹³⁻¹⁵ Hierdurch nähert sich das äquatoriale Wasserstoffatom an C-1 dem Carbonylsauerstoff: die Sesselform wird destabilisiert. In der bootähnlichen Konformation muss ausserdem die Carbonylgruppe nicht mehr so weit nach unten gedrückt werden, um den gleichen Abstand zum 1β -H-Atom zu erreichen wie im nichtmethylierten Produkt. Die Differenz der freien Energien zwischen beiden Konformationen wird auf diese Weise verkleinert. Wegen des Zusammenhanges

¹⁰ W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).

¹¹ G. Snatzke, spätere Mitteilung.

¹² Dies folgt durch Differentiation nach T aus dem in Ref. 3 gegebenem Zusammenhang der Rotatorstärke mit ΔF und T unter Voraussetzung eines konstanten Temperaturintervalls bei allen Messungen und annähernd gleicher Differenz der den beiden Konformeren zukommenden Rotatorstärken; vgl. auch Ref. 5.

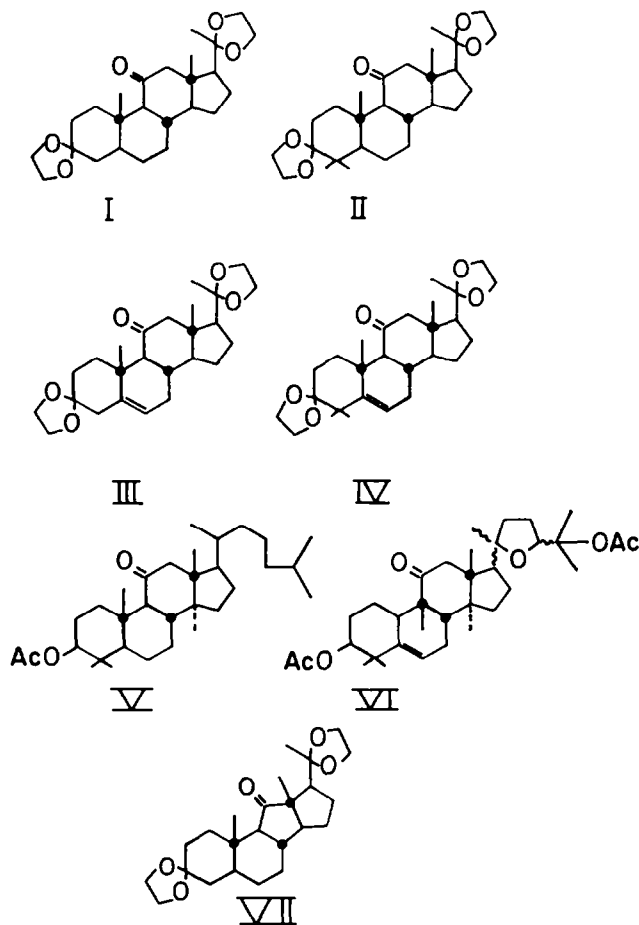
¹³ N. L. Allinger und M. A. DaRooge, *Tetrahedron Letters* 676 (1961).

¹⁴ J.-M. Lehn, J. Levisalles und G. Ourisson, *Tetrahedron Letters* 682 (1961); *Bull. Soc. chim. Fr.* 1096 (1963).

¹⁵ R. Tschesche, E. Henckel und G. Snatzke, *Liebigs Ann.* im Druck.

zwischen ΔF und der Rotatorstärke muss daher die Änderung von $\Delta\epsilon$ bei den methylierten Verbindungen im gleichen Temperaturintervall geringer sein.

Im Lanosterinderivat V wird durch die zusätzliche axiale 14 α -Methylgruppe die Sesselform praktisch nicht beeinflusst, während die bootähnliche Form relativ stark destabilisiert wird. Die damit verbundene Vergrößerung von ΔF hat eine deutlich stärkere Temperaturabhängigkeit des CD der Verbindung V zur Folge.



Beim Gratiogenin (VI)¹⁶ fehlt eine derartige Wechselwirkung des Carbonyls mit einem der Wasserstoffatome an C-1. Durch die *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C ist Ring B ziemlich beweglich geworden. Hierdurch und durch die Möglichkeit einer bootähnlichen Konformation des Ringes C, die sich gleichfalls relativ leicht ausbilden kann, wird die sehr starke Änderung von $\Delta\epsilon$ mit der Temperatur verständlich.

Der negative CD des C-nor-Steroids VII stimmt mit der Regel von Klyne^{17,18} über

¹⁶ R. Tschesche, G. Biernoth und G. Snatzke, *Liebigs Ann.* im Druck.

¹⁷ C. Djerassi und W. Klyne, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **48**, 1093 (1962).

¹⁸ W. Klyne, *Tetrahedron* **13**, 29 (1961).

den Cottoneseffekt solcher Fünfringketone überein. Die Wechselwirkung des Carbonyls mit dem 1β -H ist hier sicherlich wegen der grösseren Entfernung geringer; die Starrheit des Ringes C macht eine Konformationsbeweglichkeit zudem recht wenig wahrscheinlich. Inwiefern hier und überhaupt Solvatationseffekte eine Rolle spielen, bleibt offen.

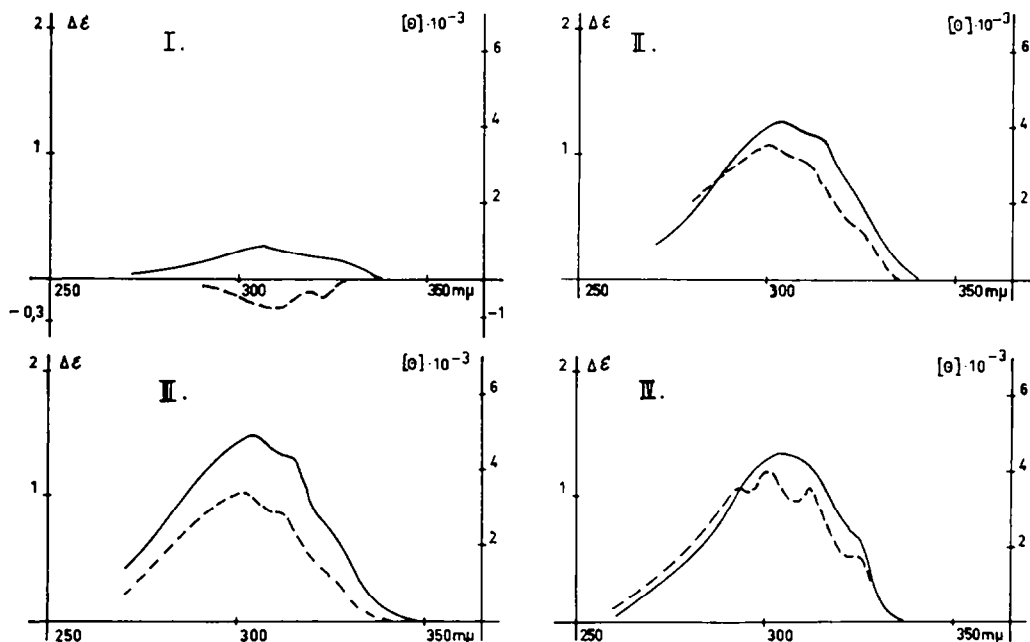


FIG. 1.

5 α -Pregnan-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal (I),
4,4-Dimethyl-5 α -pregnan-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal (II),
 Δ^5 -Pregnen-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal (III) und
4,4-Dimethyl- Δ^5 -pregnen-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal (IV).

— bei +22°
--- bei -188°

EXPERIMENTELLES

Die Messung des CD wurde mit dem Dichrographen von Roussel-Jouan in einer selbstgebauten Tieftemperaturküvette, über die wir später berichten werden, vorgenommen. Als Lösungsmittel diente ein Gemisch von Methylcyclohexan-Isopentan (Fluka) im Volumenverhältnis 1:3. Gekühlt wurde mit flüssiger Luft, die erreichte Endtemperatur betrug -188° . Die Volumenänderung des Lösungsmittels mit der Temperatur wurde bei der Auswertung der Kurven in üblicher Weise berücksichtigt.¹⁹ Aus später zu erörternden Gründen bezeichnen wir die so gewonnenen Werte mit $\Delta\epsilon'$. Die molaren Elliptizitäten werden aus $\Delta\epsilon$ durch Multiplikation mit 3300 erhalten.^{20,21}

¹⁹ vgl. z. B. R. L. Sinsheimer, J. F. Scott und J. R. Loofbourow, *J. Biol. Chem.* **187**, 299 (1955); G. Kortüm, W. Theilacker und V. Braun, *Z. phys. Chem.* **2**, 179 (1954).

²⁰ vgl. z. B. S. F. Mason, *Quart. Revs.* **17**, 20 (1963).

²¹ Da bei einigen Messungen wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen die Elongationen sehr klein und daher die Fehler bei der Bestimmung der Fläche unter den Kurven relativ gross waren, wurde auf die Berechnung der Rotatorstärken verzichtet.

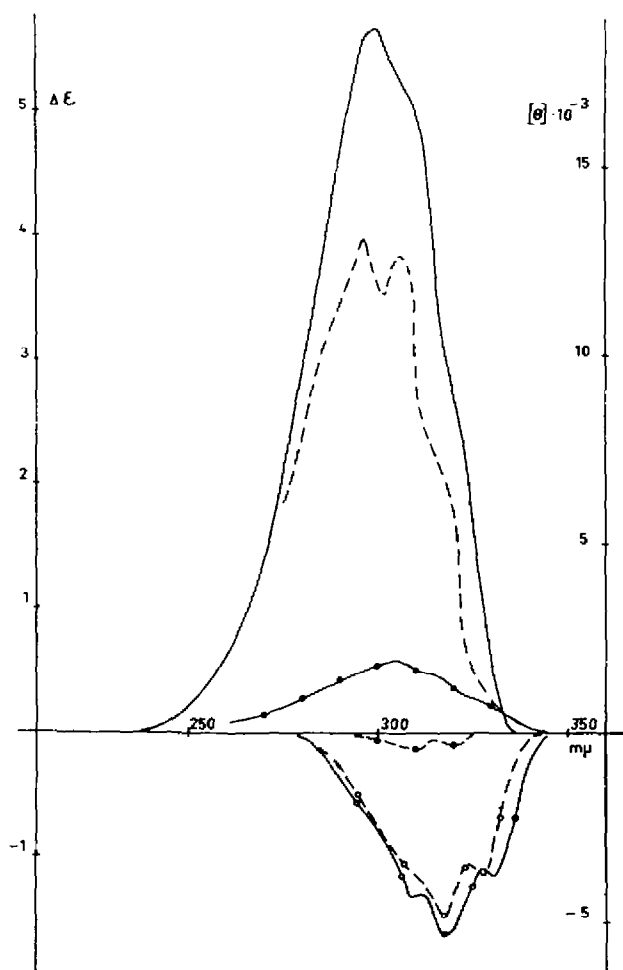


FIG. 2.

- 3β -Acetoxy-11-keto-lanostan (V) bei $+22^\circ$
- 3β -Acetoxy-11-keto-lanostan (V) bei -188°
- Gratiogenin-diacetat (VI) bei $+22^\circ$
- Gratiogenin-diacetat (VI) bei -188°
- C-Nor-pregnan-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal bei $+22^\circ$
- C-Nor-pregnan-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal bei -188°

TABELLE 1. CIRCULARDICHROISMUS VON 11-KETOSTEROIDEN BEI ZIMMERTEMPORATUR UND BEI -188°

	+ 22°			- 188°			$\Delta[\theta']$ $\times 10^{-3}$
	λ_{\max} (m μ)	$\Delta\epsilon$	$[\theta]$ $\times 10^{-3}$	λ_{\max} (m μ)	$\Delta\epsilon'$	$[\theta']$ $\times 10^{-3}$	
I 5 α -Pregnan-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal ²³	308	+ 0.24	+ 0.79	310	- 0.22	- 0.74	- 1.53
II 4,4-Dimethyl-5 α -pregnan-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal ²³	304	+ 1.27	+ 4.19	302	+ 1.09	+ 3.58	- 0.61
III Δ^5 -Pregnen-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal ²⁴	304	+ 1.50	+ 4.96	302	+ 1.03	+ 3.40	- 1.56
IV 4,4-Dimethyl- Δ^5 -pregnen-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal ²³	305	+ 1.36	+ 4.48	302	+ 1.22	+ 4.02	- 0.46
V 3 β -Acetoxy-11-ketolanostan ²⁵	304	+ 0.59	+ 1.94	310	- 0.15	- 0.50	- 2.44
VI Gratiogenin-diacetat ¹⁶	297	+ 5.65	+ 18.66	300	+ 3.94	+ 13.01	- 5.65
VII C-Nor-pregnan-3,11,20-trion-3,20-bisäthylenketal ²⁵	319	- 1.64	- 5.36	317	- 1.47	- 4.86	+ 0.50

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sehr für die Gewährung eines Stipendiums und Herrn Prof. Dr. R. Tschesche für stete Förderung unserer Arbeit.

²³ H. Wehrli, M. S. Heller, K. Schaffner und O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **44**, 2162 (1961).

²³ J. Iriarte, K. Schaffner und O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **46**, 1599 (1963).

²⁴ M. S. Heller, H. Wehrli, K. Schaffner und O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **45**, 1261 (1962).

²⁵ J. Iriarte, K. Schaffner und O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **47**, im Druck.