

## 119. Über Steroide und Sexualhormone.

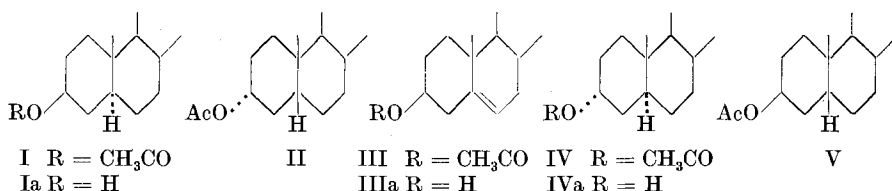
181. Mitteilung<sup>1)</sup>.

## Infrarotspektren epimerer Alkohole und Acetoxy-Verbindungen

von A. Fürst, H. H. Kuhn, R. Scotoni jr. und Hs. H. Günthard.

(14. III. 52.)

R. N. Jones, P. Humphries, F. Herling & K. Dobriner haben vor kurzem in einer systematischen Untersuchung die IR.-Spektren einer grösseren Anzahl an den Kohlenstoffatomen 3 und 5 isomerer Steroide ausgewertet<sup>2)</sup>. Dabei wurde festgestellt, dass die 1250  $\text{cm}^{-1}$ -Acetoxy-Bande von Steroiden mit den Konfigurationen I, II und III einfache Konturen besitzt; demgegenüber ist die entsprechende Bande von Verbindungen mit den Teilformeln IV und V aufgespalten (komplex). Die Kombination dieser deutlichen und leicht erkennbaren Merkmale mit der Fällbarkeit durch Digitonin erlaubt Fragen der Konfiguration an den C-Atomen 3 und 5 zu entscheiden.



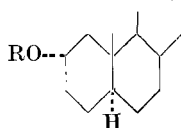
Im Zusammenhang mit stereochemischen Untersuchungen haben wir die IR.-Spektren einiger Steroidalkohole und ihrer Acetyl-Derivate mit bekannter räumlicher Lage der funktionellen Gruppen aufgenommen. Die Frage, ob bei 2- und 4-ständigen Gruppen ebenfalls Merkmale für die Konfiguration in den IR.-Spektren auftreten, beansprucht ein allgemeines Interesse. Ferner haben wir versucht, auch die Spektren der freien Alkohole in dieser Richtung auszuwerten. Um feststellen zu können, ob der Aggregatzustand einen Einfluss auf die charakteristischen Banden ausübt, haben wir die Spektren der festen und der gelösten Substanzen bestimmt.

Für die Untersuchung wurden folgende Substanzen herangezogen<sup>3)</sup>:

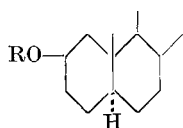
1. 2 $\alpha$ -Oxy-(VIa) und 2 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (VI)<sup>4)</sup><sup>5)</sup>
2. 2 $\beta$ -Oxy-(VIIa) und 2 $\beta$ -Acetoxy-cholestan (VII)<sup>4)</sup><sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 180. Mitt. Helv. **35**, 936 (1952).<sup>2)</sup> Am. Soc. **73**, 3215 (1951).<sup>3)</sup> Im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknete, analysenreine Präparate.<sup>4)</sup> A. Fürst & Pl. A. Plattner, Helv. **32**, 275 (1949).<sup>5)</sup> L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & M. Furrer, Helv. **27**, 524 (1944).

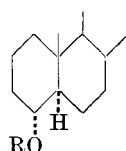
3. 3 $\alpha$ -Oxy-(IVa) und 3 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (IV)<sup>1)</sup>
4. 4 $\alpha$ -Oxy-(VIIIa) und 4 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (VIII)<sup>2)3)4)</sup>
5. 4 $\beta$ -Oxy-(IXa) und 4 $\beta$ -Acetoxy-cholestan (IX)<sup>2)3)4)</sup>
6. 3 $\alpha$ -Oxy-(Xa) und 3 $\alpha$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -cholesten (X)<sup>5)</sup>



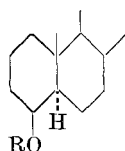
VI R = CH<sub>3</sub>CO  
VIa R = H



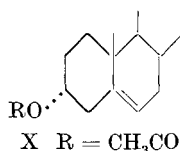
VII R = CH<sub>3</sub>CO  
VIIa R = H



VIII R = CH<sub>3</sub>CO  
VIIIa R = H



IX R = CH<sub>3</sub>CO  
IXa R = H



X R = CH<sub>3</sub>CO  
Xa R = H

Die Messungen an den gelösten Verbindungen wurden in 5-proz. Lösung in Schwefelkohlenstoff in Schichtdicken von 0,1 mm durchgeführt (*Baird*-Infrarot-Spektrophotometer). Die Untersuchungen an festen Substanzen (1—2 mg pro cm<sup>2</sup> Zellenfläche) haben wir in 50-proz. Suspensionen in Nujol vorgenommen (*Perkin-Elmer*-Infrarot-Spektrograph Modell 12 BC).

Die Spektren der untersuchten Alkohole und der Acetoxy-Verbindungen sind in den Fig. 1, 2, 3 und 4 wiedergegeben. Die Frequenzen der wichtigsten Absorptionsbanden der funktionellen Gruppen sind in der folgenden Tab. A zusammengestellt. Dabei bedeutet „einfach“, bzw. „komplex“ eine einfache, bzw. komplexe Kontur der Acetoxy-Bande in der 1250 cm<sup>-1</sup>-Region.

### Diskussion der Resultate.

1. Acetoxy-Verbindungen. Durch die Messung der Temperaturabhängigkeit der Intensität einzelner Zweige der (komplexen) Acetoxy-Bande haben *Jones & Mitarbeiter*<sup>6)</sup> gezeigt, dass diese wahrscheinlich von Rotationsisomeren (mit Drehung um die Bindung C3—O) herrühren. Den Grund für die energetische Verschiedenheit haben die Autoren<sup>6)</sup> in einer Wechselwirkung der 3-ständigen Acetoxy-Gruppe mit dem Wasserstoffatom am C5 des Steroid-Gerüsts gesucht.

<sup>1)</sup> Die Spektren wurden zum Vergleich mit den von den amerikanischen Autoren (l. c.) aufgenommenen IR.-Spektren bestimmt.

<sup>2)</sup> *R. Tschesche & A. Hagedorn*, B. **68**, 2247 (1935).

<sup>3)</sup> Der Konfigurationsbeweis wurde an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft bekanntgegeben; Bern 25. 2. 1951; vgl. auch *Angew. Ch.* **63**, 196 (1951).

<sup>4)</sup> *D. H. R. Barton & W. J. Rosenfelder*, Soc. **1951**, 1048.

<sup>5)</sup> Vgl. *Pl. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller & W. Lang*, Helv. **31**, 1455 (1948).

<sup>6)</sup> *R. N. Jones, P. Humphries, F. Herling & K. Dobriner*, Am. Soc. **73**, 3215 (1951).

Mit Hilfe des von *Barton* in die Steroid-Reihe übernommenen Begriffes der polaren und äquatorialen Stellung von Substituenten<sup>1)2)3)</sup> am sesselförmigen Ring A liess sich dies anschaulich geometrisch interpretieren.

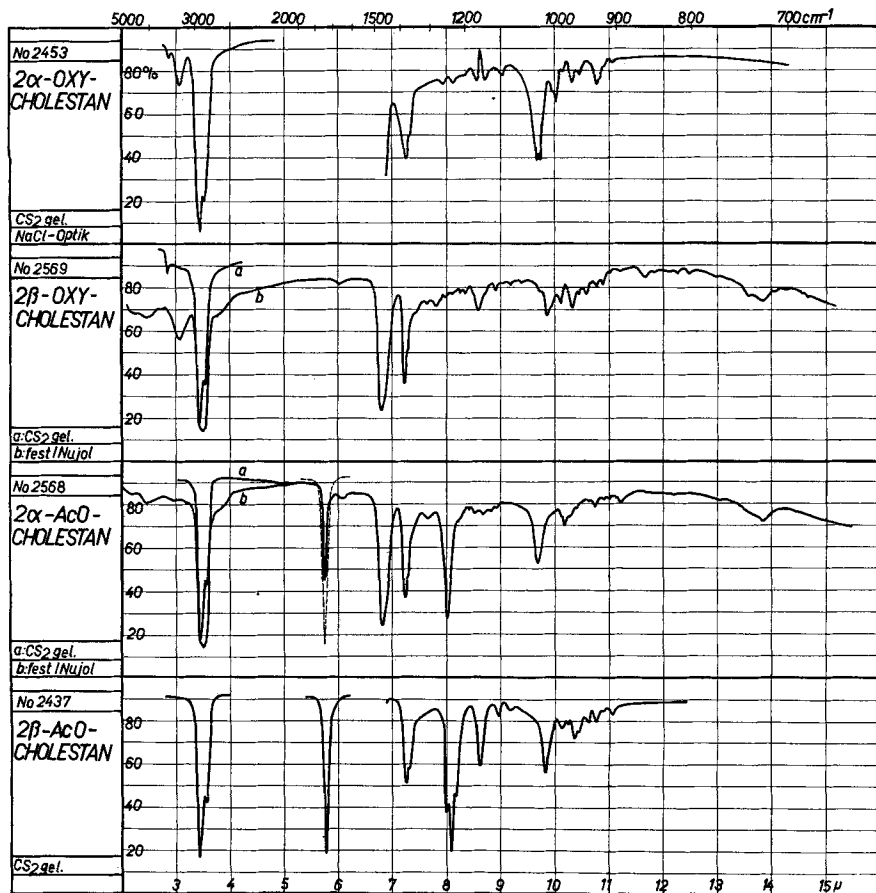


Fig. 1.

Nach unseren Ergebnissen scheint es jedoch schwierig, diese Deutung aufrecht zu erhalten, da im Falle des 2 $\beta$ -Acetoxy-cholestans (VII), das eine komplexe Acetoxy-Bande zeigt (Fig. 1), eine solche Wechselwirkung zwischen der Acetoxy-Gruppe und dem 5 $\alpha$ -H-Atom in der angenommenen Weise nicht ohne weiteres möglich scheint.

<sup>1)</sup> O. Hassel & B. Ottar, Act. Chem. Scand. **1**, 929 (1947).

<sup>2)</sup> C. W. Beckett, K. S. Pitzer & R. Spitzer, Am. Soc. **69**, 2488 (1947).

<sup>3)</sup> D. H. R. Barton, Exper. **6**, 316 (1950).

Ebensowenig scheint es möglich, auf Grund jener Deutung die beobachtete Aufspaltung der Acetoxy-Bande im  $\Delta^5$ -3 $\alpha$ -Acetoxy-cholesten (epi-Cholesterin-acetat, X) (Fig. 4) zu erklären.

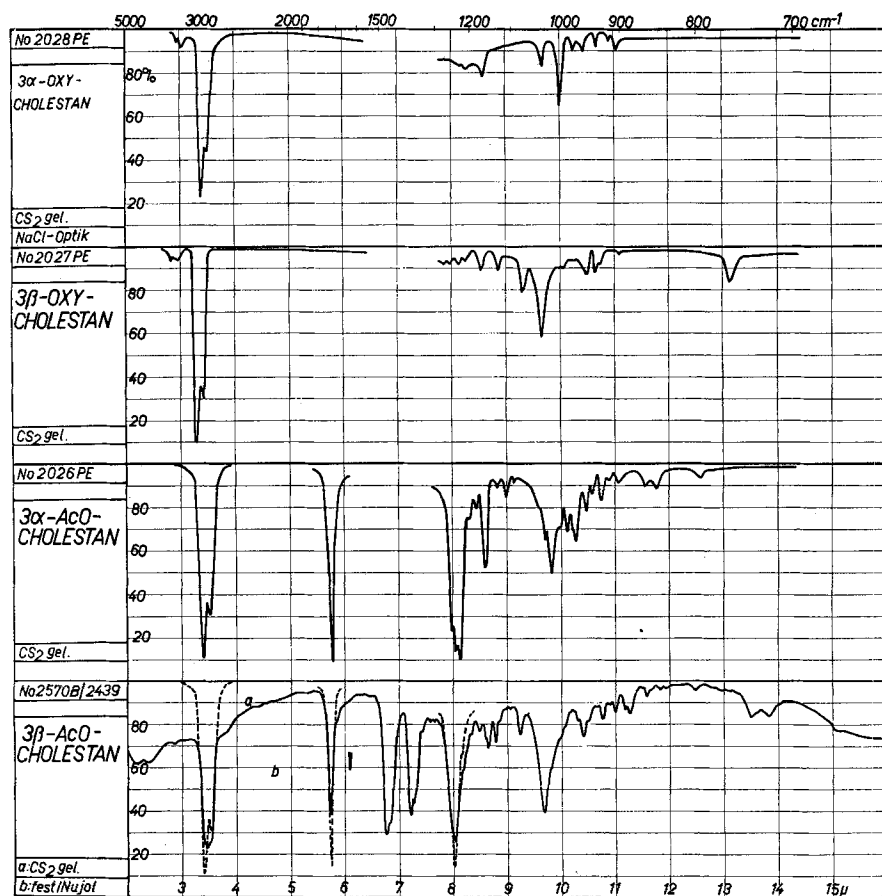


Fig. 2.

Im speziellen Falle der 3-Acetoxy-Verbindungen wurde von Jones & Mitarbeitern der Aufspaltungseffekt mit der polaren Lage der funktionellen Gruppe in Zusammenhang gebracht<sup>1)</sup>. In der Folge haben wir die Frage geprüft, ob dieser Effekt auch von den anderen Acetoxy-Gruppen am Ring A mit polarer Lage hervorgerufen wird. Bei Annahme einer Sesselform für diesen Ring bestünde in Abhängigkeit von der räumlichen Lage der Substituenten folgender Zusammenhang (s. Tab. B, Seite 957).

<sup>1)</sup> R. N. Jones, P. Humphries, F. Herling & K. Dobriner, Am. Soc. **73**, 3215 (1951).

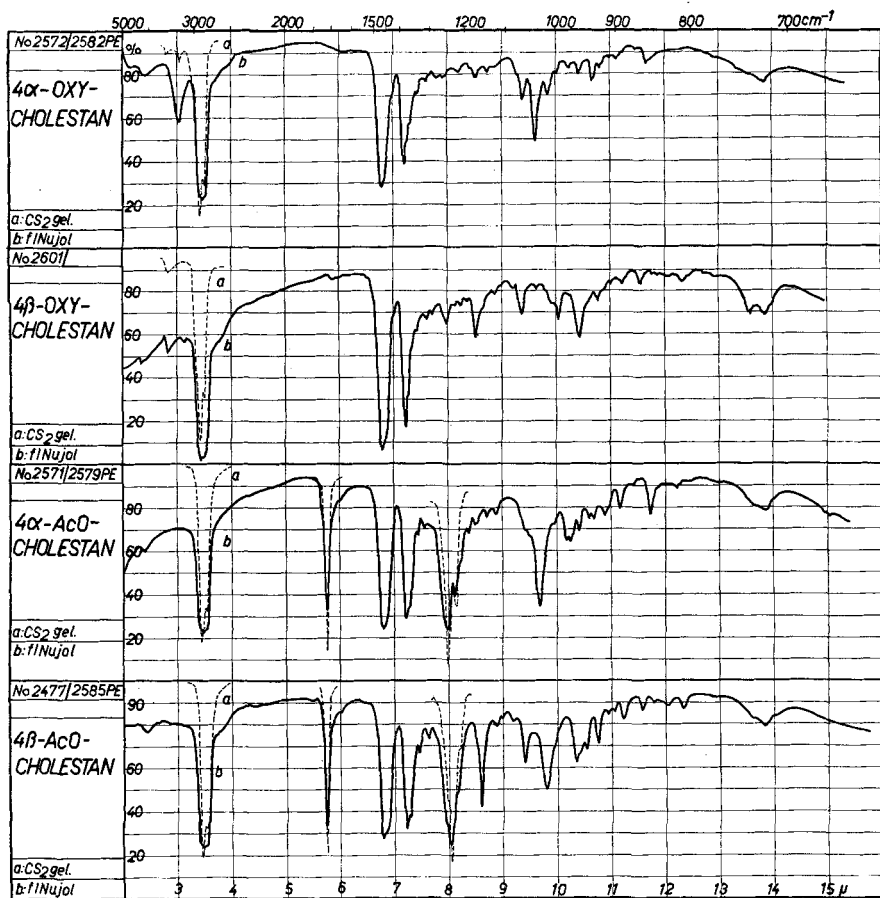


Fig. 3.

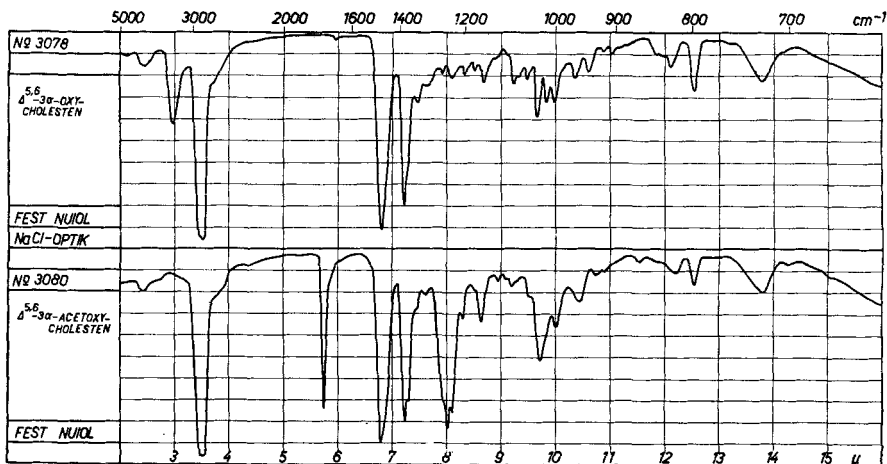


Fig. 4.

Tabelle A.

Verbindung	Aggregatzustand	$\delta$ (OH) $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ (OH) $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ (CO) $\text{cm}^{-1}$	$\nu$ (CO—O) $\text{cm}^{-1}$	Struktur der Acetoxy-Bande bei 1250 $\text{cm}^{-1}$
2 $\alpha$ -Oxy-cholestan (VIa) Fig. 1	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	3580/3280 3380	—	—	—
2 $\beta$ -Oxy-cholestan (VIIa) Fig. 1	CS <sub>2</sub> gel. fest	1030/35	3580 3350	—	—	—
2 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (VI) Fig. 1	CS <sub>2</sub> gel. fest	1010	—	1737 1740	1248 1248	einfach einfach
2 $\beta$ -Acetoxy-cholestan (VII) Fig. 1	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	—	1736 1739	1252/36/29 1254/36/24	komplex komplex
3 $\alpha$ -Oxy-cholestan (IVa) Fig. 2	CS <sub>2</sub> gel.	1000	3550/3280	—	—	—
3 $\beta$ -Oxy-cholestan (Ia) Fig. 2	CS <sub>2</sub> gel.	1040	3580/3300	—	—	—
3 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (IV) Fig. 2	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	—	1736 1736	1256/46/36 1253/45/35	komplex <sup>1)</sup> komplex
3 $\beta$ -Acetoxy-cholestan (I) Fig. 2	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	—	1738 1740	1242 1240	einfach <sup>1)</sup> einfach
4 $\alpha$ -Oxy-cholestan (VIIIa) Fig. 3	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	3580/3280 3380	—	—	—
4 $\beta$ -Oxy-cholestan (IXa) Fig. 3	CS <sub>2</sub> gel. fest	1040 1000 (960!)	3580	—	—	—
4 $\alpha$ -Acetoxy-cholestan (VIII) Fig. 3	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	—	1734 1736	1247/36 1250/39	komplex komplex
4 $\beta$ -Acetoxy-cholestan (IX) Fig. 3	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	—	1736 1739	1257/43/36 1258/43/26	komplex komplex
3 $\alpha$ -Oxy- $\Delta^5$ -cholesten (Xa) (epi-Cholesterin) Fig. 4	CS <sub>2</sub> gel. fest	1034 (1016, 1002!)	3420	—	—	—
3 $\alpha$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -cholesten (X) Fig. 4	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	—	1736	1256/47/35	komplex
3 $\beta$ -Oxy- $\Delta^5$ -cholesten (IIIa) (Cholesterin)	CS <sub>2</sub> gel. fest	1064 (1031)	3400	—	—	—
3 $\beta$ -Acetoxy- $\Delta^5$ -cholesten (III) Fig. 4	CS <sub>2</sub> gel. fest	—	—	1736	1238	einfach

<sup>1)</sup> R. N. Jones und Mitarb., Am. Soc. 73, 3215 (1951), geben ganz ähnliche Werte für die Acetoxy-Bande bei 1250  $\text{cm}^{-1}$  an. Es ist bemerkenswert, dass die  $\nu$ (CO)-Frequenz der Acetat-Gruppe im festen Zustand größeren Schwankungen unterworfen ist als im gelösten.

Tabelle B.

Acetoxy-cholestane	2 $\alpha$ -(e) <sup>1)</sup>	2 $\beta$ -(p) <sup>1)</sup>	3 $\alpha$ -(p)	3 $\beta$ -(e)	4 $\alpha$ -(e)	4 $\beta$ -(p)
Struktur der Acetoxy-Bande	einfach	komplex	komplex	einfach	einfach	komplex
erwartet	einfach	komplex	komplex	einfach	einfach	komplex
beobacht.	einfach	komplex	komplex	einfach	komplex	komplex

Der in der Zeile 2 (Tab. B) angegebene Zusammenhang ist jedoch bei den 4-Acetoxy-cholestanen nicht vorhanden (Zeile 3).

Wir neigen deshalb zur Annahme, dass die beobachtete Aufspaltung von komplizierteren Wechselwirkungen mit benachbarten und evtl. nicht benachbarten C-H-Bindungen<sup>2)</sup> und von rein mechanischen Gründen (verschiedene Frequenzen infolge verschiedener Kopplungsgrade) herrühren. Die Persistenz der Aufspaltung beim Übergang vom festen zum gelösten Zustand ist auffallend und scheint auch — was im Hinblick auf die praktische Anwendung der Unterscheidungsmöglichkeit wichtig ist — durchwegs vorhanden zu sein<sup>3)</sup>.

2. Alkohole. Die charakteristischen Banden der OH-Gruppen scheinen von der Konfiguration ganz verschieden beeinflusst zu werden. In der  $\nu(\text{OH})$ -Region treten bei den meisten dieser Verbindungen 2 Banden auf. Es lässt sich jedoch keine Regelmässigkeit in bezug auf die Konfiguration am substituierten C-Atom finden. Dagegen scheint in der  $\delta(\text{OH})$ -Region bei 1000  $\text{cm}^{-1}$  eine derartige Abhängigkeit zu bestehen, indem bei äquatorialer Stellung die [z. Zt. als  $\delta(\text{OH})$ -Bande nur zu vermutende] Hydroxylbande (bei 10 $\mu$ ) durchwegs bei höherer Frequenz als bei polarer Stellung vorzufinden ist<sup>4)</sup>.

Diese Arbeit wurde aus Mitteln des *Arbeitsbeschaffungskredites* des Bundes sowie durch die *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel unterstützt, wofür wir bestens danken.

### Zusammenfassung.

Der Einfluss der Konfiguration auf das IR.-Spektrum wurde an einigen Alkoholen und Acetoxy-Verbindungen der Steroid-Reihe untersucht. Dabei wurde gefunden, dass auch bei 2- und 4-epimeren Verbindungen die Konfiguration die charakteristischen Banden der funktionellen Gruppen beeinflusst.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> e = äquatorial, p = polar; vgl. *D. H. R. Barton*, *Exper.* **6**, 316 (1950).

<sup>2)</sup> Der zu erwartende Einfluss des Aggregatzustandes auf die Struktur der Acetoxy-Bande — wie die Spektren durchwegs zeigen — ist gering. Daraus scheint hervorzugehen, dass die Aufspaltung der  $\nu(\text{CO})$ -Schwingung der Acetoxy-Gruppe nicht durch intermolekulare Kräfte bewirkt wird.

<sup>3)</sup> Wie schon bemerkt, wird dagegen die  $\nu(\text{CO})$ Frequenz beim Übergang fest  $\rightarrow$  gelöst merklich beeinflusst (s. Tab. A).

<sup>4)</sup> Für einen sicheren statistischen Entscheid reicht natürlich die Anzahl der in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen nicht aus; auch wären die OH-Banden noch mittels Deuterierung zu identifizieren.