

UNTERSCHIEDUNG VON 5 α - UND 5 β - Δ^1 -3-OXO-19-NORSTEROIDEN MITTELS
PROTONENRESONANZ- UND MASSENSPEKTROSKOPIE.

G. Schulz.

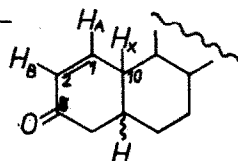
Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin
Physikalisch-Chem. Abteilung (Dr. W. Neudert)

(Received 20 February 1967)

Die Unterscheidung von 5 α - und 5 β -Steroiden (trans- bzw. cis-Verknüpfung der Ringe A und B des Steroidskeletts) ist eine, in der Steroidchemie häufig zu treffende, wichtige Entscheidung.

In vielen Fällen kann diese Unterscheidung auf Grund der Lage (1) oder der Linienbreite (2) des Protonenresonanz-Signals der 19-CH₃-Gruppe getroffen werden. Bei Δ^1 -3-Oxo-19-norsteroiden, bei denen keine 19-CH₃-Gruppe vorhanden ist, kann eine Zuordnung zur 5 α - bzw. 5 β -Reihe vorgenommen werden, mit Hilfe der unterschiedlichen, durch Spin-Spin-Kopplung bedingten, Aufspaltung der Protonenresonanz-Signale der olefinischen H-Atome an C-1 und C-2.

Die Größe der vicinalen Kopplung J_{AX} hängt, ähnlich wie bei vicinalen Protonen in aliphatischen Verbindungen, vom Diederwinkel ab. J_{AX} ist dann besonders groß, wenn der Diederwinkel 0° oder 180° beträgt, und am kleinsten bei einem Diederwinkel von 90°.



Die allylische Kopplung J_{BX} ist dagegen dann am größten, wenn H_X senkrecht zur Doppelbindungsebene angeordnet ist, und am kleinsten, wenn H_X in der Doppelbindungsebene liegt.

Eine Betrachtung der Modelle der 5α - bzw. 5β - Δ^1 -3-Oxo-19-norsterioide zeigt, daß bei den 5α -Verbindungen das H an C-10 nahezu senkrecht zur Doppelbindungsebene angeordnet ist, dagegen bei den 5β -Verbindungen fast in der Doppelbindungsebene liegt.

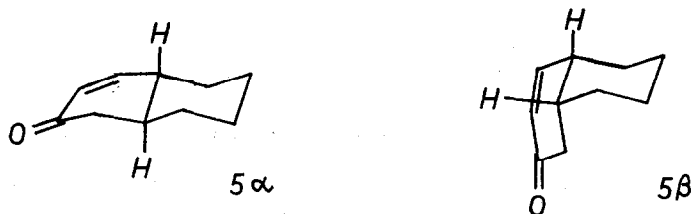


Fig. 1

In den Protonenresonanzspektren von 5α - und 5β - Δ^1 -Östren-17- β -ol-5-on-acetat (I und II) und von 5α - und 5β - Δ^1 -19-Norpregnen-17 α -ol-3.20-dion (III und IV) konnten wir die erwarteten Unterschiede in der Aufspaltung der Signale der olefinischen Protonen beobachten. Die chemischen Verschiebungen der olefinischen Protonen und die Kopplung J_{AB} sind bei allen 4 Verbindungen nahezu gleich ($H_A = 7,13$; $H_B = 6,00$; $J_{AB} = 10$ Hz). Bei den 5α -Verbindungen I und III erscheint das Signal des Protons an C-1 nur als Doublett, die Linien des Doubletts sind durch die Kopplung mit dem Proton an C-10 nur wenig verbreitert (Halbwertsbreite $W_{1/2} = 2$ Hz).

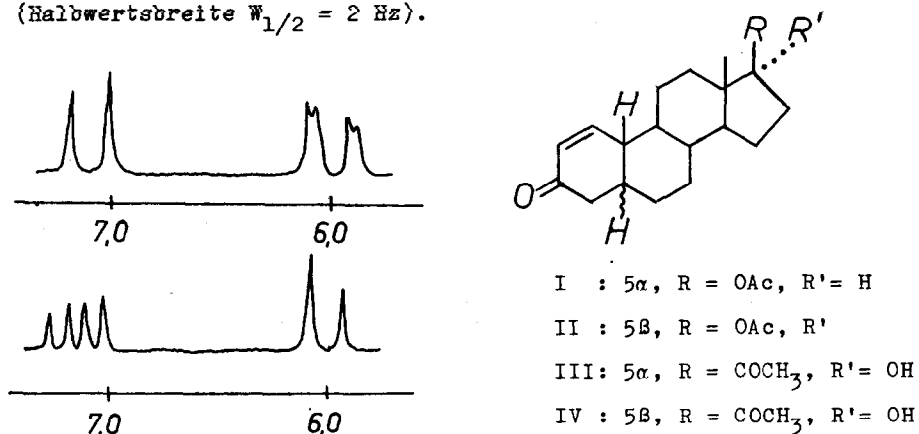


Fig. 2 Signale der Protonen an C-1 und C-2

Das Signal des Protons an C-2 besteht aus einem Doublett, das nochmals mit ca. 2 Hz aufgespalten ist, durch die Kopplung mit dem Proton an C-10. Bei den 5 β -Verbindungen II und IV erscheint das Signal des Protons an C-1 als doppeltes Doublett, die Aufspaltung durch die Kopplung mit dem Proton an C-10 beträgt 5,5 Hz. Das Signal des Protons an C-2 besteht aus einem nur wenig verbreiterten Doublett ($W_{1/2} = 1,5$ Hz).

In einigen Fällen konnte auch eine Unterscheidung zwischen 5 α - und 5 β -Steroiden mit Hilfe der Massenspektroskopie getroffen werden. So konnten z. B. Egger und Spittler (3) zeigen, daß 3-Hydroxy-steroide der 5 β -Reihe nach der Ionisierung leichter Wasser abspalten als die entsprechenden 5 α -Verbindungen. Nach Djerassi (4) tritt in den Massenspektren von 6-Oxosteroiden ein Bruchstück auf, das durch Abspaltung der C-Atome 1 - 4 unter gleichzeitiger Wanderung eines H-Atoms an den geladenen Rest entsteht. Diese Fragmentierung ist bei 5 β -Steroiden gegenüber den entsprechenden 5 α -Verbindungen stark begünstigt (5).

In den Massenspektren von Δ^1 -3-Oxo-5 α -steroiden tritt ein meist recht intensives Ion bei der Massenzahl M-42 auf, das aus dem Molekülion durch Abspaltung von Keten entsteht.

Kürzlich beschrieb H. Egger (6), daß die Abspaltung von Keten aus dem Molekülion bei Δ^1 -3-Oxo-5 β -steroiden praktisch völlig unterdrückt sei. Um zu klären, ob dieser Unterschied auch bei Δ^1 -3-Oxo-19-norsteroiden auftritt, haben wir die Massenspektren von I bis IV aufgenommen.

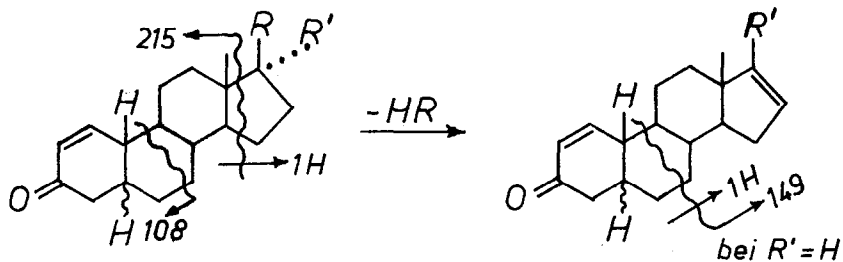
Sowohl im Spektrum von I, wie auch im Spektrum von II treten intensive Ionen bei der Massenzahl M-42 auf. Andererseits beobachtet man bei III und IV keine Abspaltung von Keten aus dem Molekülion. Aus dem Auftreten oder Fehlen eines Bruchstücks bei M-42 in den Massenspektren von Δ^1 -3-Oxo-19-norsteroiden kann demzufolge nicht auf die Zugehörigkeit der untersuchten Verbindung zur 5 α - oder 5 β -Reihe geschlossen werden.

TABELLE I

Intensive Fragmente der Massenspektren von I bis IV und ihre relativen Intensitäten

m/e	Fragment	I	II	m/e	Fragment	III	IV
316	M	100	100	316	M	100	100
				288	M-CO	14	12
274	M-COCH ₂	40	24	273	M-COCH ₃	60	88
256	M-CH ₃ COOH	72	83	255	273-H ₂ O	60	41
				215		24	28
149		39	65				
108		54	88	108		27	49
95		24	46	95		18	28

Die Ionen bei 215, 149 und 108 dürften aus den Molekülionen auf folgendem Wege entstehen:



Bei den von uns untersuchten beiden Isomerenpaaren besaßen die Bruchstücke mit den Massenzahlen 108 und 95 in der 5 β -Reihe jeweils die größere Intensität. Dieser Intensitätsunterschied könnte beim Vorliegen der Spektren bei der Verbindungen dazu benutzt werden, um eine Zuordnung zur 5 α - bzw. 5 β -Reihe zu treffen.

Die NMR-Spektren wurden in ca. 10%iger CDCl_3 -Lösung mit einem Varian A-60 Gerät gemessen mit TMS als internem Standard. Die Massenspektren wurden mit einem Atlas CH-4 Gerät aufgenommen, die Substanzen wurden dazu in der Ionenquelle bei ca. $70 - 90^\circ$ verdampft. Die Ionisierungsspannung betrug 70 eV. Die untersuchten Substanzen stammen aus der Abteilung für Steroidchemie (Dr. Wiechert) des Hauptlaboratoriums der S. hering AG. Ihre IR und UV-Spektren entsprachen den Erwartungen (I: Fp. $132 - 33,5^\circ$; UV: $\epsilon_{229} = 11200$. II: Fp. $117 - 18^\circ$; UV: $\epsilon_{231} = 9430$. III: Fp. $237,5 - 38,5^\circ$; UV: $\epsilon_{229} = 10900$. IV: Fp. $178,5 - 80^\circ$; UV: $\epsilon_{231} = 9990$).

1. R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta 44, 1380 (1961) und 46, 2071 (1963).
2. K. L. Williamson, T. Howell u. T. A. Spencer,
J. Amer. Chem. Soc. 88, 325 (1966).
3. H. Egger u. S. Spiteller, Mh. Chem. 97, 579 (1966).
4. C. Djerassi, R. H. Shapiro u. M. Vandewalle,
J. Amer. Chem. Soc. 87, 4892 (1965)
5. R. Wiechert, U. Kerb, P. Hocks, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann-
u. G. Waldvogel, Helv. Chim. Acta 49, 1581 (1966).
6. H. Egger, Mh. Chem. 97, 1290 (1966).