

DIE KERNRESONANZSPEKTREN VON STEROIDEN IN POLAREN LÖSUNGSMITTELN—II

PYRIDIN¹

VON BRUNO HAMPPEL und J. M. KRAEMER
Hauptlaboratorium der E. Merck AG, Darmstadt

(Received 24 July 1965)

Zusammenfassung—Die Kernresonanzspektren von 102 Steroiden in Deuteropyridin-Lösung werden diskutiert. Die Korrelation zwischen Spektren und Struktur ist in Deuteropyridin wesentlich differenzierter als in Chloroformlösung. Die gegenüber nichtaromatischen Lösungsmitteln auftretenden Verschiebungen lassen sich wie im Falle des Benzols durch das Modell eines Übergangskomplexes deuten.

Abstract—NMR spectra of 102 steroids in deuteropyridine are discussed. The correlation between spectra and structure is better differentiated in deuteropyridine than in chloroform solution. In contrast to nonaromatic solvents, the shifts as in benzene can be interpreted by a transition complex.

Die Bedeutung der polaren Lösungsmittel für die Kernresonanzspektroskopie (NMR) der Steroide ist in einer vorhergehenden Veröffentlichung² diskutiert worden. Die in dieser Arbeit vorgelegten NMR-Spektren von 102 Steroiden in dem Lösungsmittel Pyridin-d₅ sollen zur Erleichterung der Interpretation von NMR-Spektren beitragen. Die Ergebnisse lassen sich sicher zum Teil auch auf andere Systeme übertragen. Die Auswahl der untersuchten Verbindungen ist nicht ohne Willkür möglich gewesen und ergibt sich weitgehend aus der Arbeitsrichtung unseres Laboratoriums.

Pyridin ist ein sehr vielseitiges Lösungsmittel und in der Steroidchemie fast universell verwendbar. Unter den ca. 120 untersuchten Steroiden befand sich nur eines, das in Pyridin unlöslich war. Schwer löslich sind Verbindungen mit aromatischem Ring A und mehreren Carbonylgruppen.

Als Beispiel für die Anwendung ist in der Abb. 1 das Spektrum des Testosterons und des Prednisolons in Pyridin-d₅, 99.3% Deuterierungsgrad dargestellt. Die Konzentration der Lösungen betrug etwa 90 mg/ml. Die Restprotonen des Pyridins in α -, β - und γ -Stellung zum Stickstoff geben Signale bei 7.19, 8.68 und 7.56 ppm. Sie sind durch Spin-Kopplung mit benachbarten Deuteronen etwas verbreitert. Pyridin ist sehr hygroskopisch und nimmt beim Manipulieren an der Luft leicht Wasser auf. Auch durch die Probe können geringe Wassermengen eingeschleppt werden. Nur bei sehr sorgfältig unter Wasserausschluss (z.B. in einer Trockenbox) eingewogenen Proben können die durch eingeschlepptes Wasser hervorgerufenen Komplikationen vermieden werden. Das Signal des Wassers findet man zwischen 4 und 7 ppm, im reinen Pyridin etwa bei 4.8 ppm. Enthält die gelöste Substanz Hydroxylgruppen, so bilden diese mit dem Lösungsmittel Wasserstoffbrücken aus, ein Vorgang, an dem sich auch eventuell vorhandene Wasserspuren beteiligen. Man beobachtet in diesem Falle nur ein einzelnes Signal, das gegenüber der Lage des Wassersignals im reinen Pyridin nach kleinerem Feld verschoben und in manchen

¹ Auszugsweise vorgetragen auf der gemeinsamem Tagung der Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging und der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Eindhoven (vom 20. bis 23.5.1964).

² Die Kernresonanzspektren von Steroiden in polaren Lösungsmitteln. I. Dimethylsulfoxid. *Chem. Ber.* **98**, 3255 (1965).

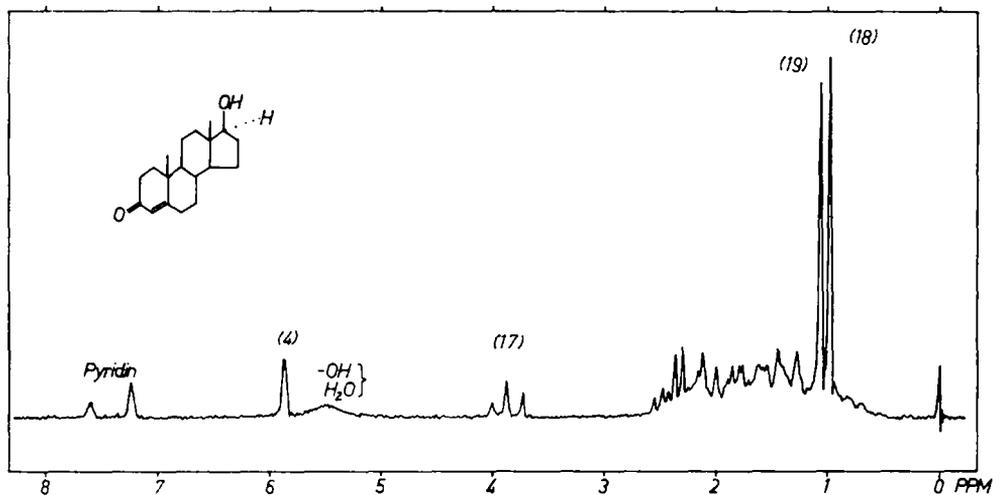


ABB. 1A. NMR-Spektrum von Testosteron in Pyridin- d_5 .

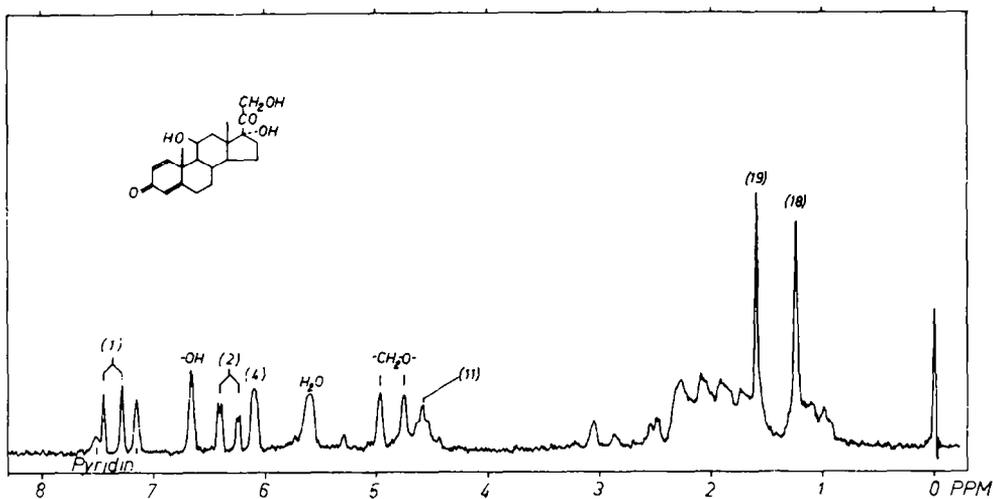


ABB. 1B. NMR-Spektrum von Prednisolon (11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-1,4-pregnen-3,20-dion) in Pyridin- d_5 .

TABELLE 1. KONZENTRATIONSABHÄNGIGKEIT VON KR-SIGNALEN IN PYRIDIN- d_5

	Konz.	$\delta(17\alpha)$	$\delta(18)$	$\delta(19)$
5 α -Androstan-3 β ,17 β -diol	10%	4.12	0.95	0.83
	4%	4.08	0.95	0.83
	2%	4.13	0.95	0.83
4-Androsten-17 β -ol	10%	3.80	0.97	1.02
	4%	3.82	0.99	1.02
	2%	3.82	1.00	1.02

Fällen auch verbreitert ist. In Abb. 1A findet man ein solches Signal bei 5.5 ppm, in Abb. 1B bei 5.6 ppm. In anderen Fällen ist es so stark verbreitert, dass es fast nicht mehr ausgemacht werden kann. Das Proton der 11 β -Hydroxy-Gruppe erscheint in der Regel als individuelles Signal, z.T. erkennt man sogar die Kopplung mit dem 11 α -Wasserstoff. In der Abb. 1B liegt es bei 6.65 ppm. In diesem Fall ist eine Kopplung nicht erkennbar. Die Lage des Wasser- bzw. OH-Gruppensignals lässt sich nicht von vornherein voraussagen, ebenso wie die Ausbildung gesonderter Signale für—OH und H₂O, die z.T. auch an Verbindungen mit nur einer OH-Gruppe beobachtet wurde.

Die Konzentrationsabhängigkeit der Signallagen wurde ebenfalls untersucht. 4-Androsten-17 β -ol und 5 α -Androstan-3 β ,17 β -diol wurden zu 50, 20 und 10 mg/0.5 ml Lösungsmittel entsprechend einer Konzentration von 10, 4 und 2% gelöst und vermessen. Wie man der Tabelle 1 entnehmen kann, ist eine Konzentrationsabhängigkeit nur im Falle der C-18-Gruppe im Androstenol nachweisbar. Alle übrigen Signale zeigen keinen systematischen Gang im Rahmen unserer Messgenauigkeit von ± 1 Hz. Immerhin sind die durch Lösungsmiteleinflüsse möglichen Verschiebungen in der Größenordnung von 0.03 ppm. Es wurde daher, falls irgend möglich, auf eine konstante Einwaage von 40 mg Steroid auf 0.4 ml Lösungsmittel geachtet.

Die Tabelle 2 enthält alle Signale der untersuchten 102 Steroide, für die eine eindeutige Zuordnung möglich war. Für die praktische Arbeit sind die Ergebnisse wieder in Strichdiagrammen zusammengefasst (Abb. 2A und 2B).

Eine Analyse derselben zeigt, dass sich die untersuchten Substanzen ganz anders als in Chloroform verhalten können (siehe Tab. 3A und B). Die Verschiebungen $\delta_{\text{CH}_1} - \delta_{\text{Py}}$ sind sowohl positiv wie negativ. Es kommen Werte von +0.22 bis -0.28 ppm vor. Das ist eine wesentlich grössere Spanne als beim Dimethylsulfoxid,² aber auch nicht so viel wie beim Benzol.^{3,7} Die auf Grund gelegentlicher älterer Messungen ausgesprochene Vermutung, dass Pyridin nicht so selektive Lösungsmittelverschiebungen wie Benzol ausübe, besteht also zu Recht.³ Ausser den dort zitierten sind in der Zwischenzeit noch zwei weitere Arbeiten mit Angaben über NMR-Spektren von Steroiden in Pyridin veröffentlicht worden. Unsere Werte (Substanz Nr. 26, 31 und 67) stimmen gut mit denen von Tori und Kondo⁵ überein, weniger gut mit den von P. J. Kutney⁶ untersuchten Sapogeninen (Substanz Nr. 94, 95 und 96). Die von Kutney angegebene Wertetabelle enthält ausserdem einige Zuordnungsfehler.

Insgesamt zeigt das Material aber eine gegenüber Chloroform und Dimethylsulfoxid verbesserte Selektivität. Die Wirkung von Hydroxyl- und zugehörigen Acetylfunktionen auf die C-Atome 18 und 19 ist wesentlich ausgeprägter. Alle epimeren 5 α - und 5 β -(3-Hydroxy)-Steroide und deren Acetate verursachen eine verschiedene Verschiebung der C-19-Signale, während in Chloroform praktisch alle an der gleichen Stelle liegen. Ähnliches gilt für Δ^5 -3 β -Hydroxy- bzw. Acetoxysteroiden.

Δ^4 -3- und $\Delta^{1,4}$ -3-Ketone haben dagegen die gleiche Wirkung auf C-19.

Wenn hier kurz auf theoretische Vorstellungen eingegangen wird, so müssen diese

³ N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry: Illustrations from the Steroid Field*. Holden Day, San Francisco (1964).

⁴ G. Slomp, F. McKellar, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 999 (1960).

⁵ K. Tori und E. Kondo, *Steroids* **4**, 713 (1964).

⁶ J. P. Kutney, *Steroids* **2**, 225 (1963).

⁷ N. Bhacca und D. H. Williams, *Tetrahedron Letters* 3127 (1964).

TABELLE 2. KERNRESONANZSIGNALE VON 102 STEROIDEN IN PENTADEUTEROPYRIDINLÖSUNG. B = BREIT; S = SCHARF; D = DURLETT; T = TRIPLETT; Q = QUARTETT; M = MULTIPELIT IN KLAMMERN IST—FALLS NOTWENDIG—DAS C-ATOM ANGEBEN, AN DEM DIE BETREFFENDE PROTONENGRUPPIERUNG STEHT. KOPPLUNGSKONSTANTEN J SIND IN HERTZ ANGEGEBEN.

LFD.NR.	Verbindung	Protonen am C-atom				Acetyl	Sonstige
		(18)	(19)	(3)	(4) (6)		
1	4-androsten-3-on	0.70	1.04				0.88 (26,27; D; J=6)
2	5 α -cholestan	0.65	0.77		5.85		0.90 (26,27; D; J=6)
3	5 α -cholestan-3 β -ol	0.69	0.85	3.75 b		2.02 (3)	0.88 (26,27; D; J=6)
4	3 β -acetoxy-5 β -chlor-	0.67	0.77	4.87 b			0.91 (26,27; D; J=6)
5	5 α -sitostan	0.68	0.75	3.92 b			0.88 (26,27; D; J=6)
6	5 α -sitostan-3-on	0.69	0.93				0.94 (26,27; D; J=6)
7	5 α -cholestan-3-on	0.73	0.94				0.92 (26,27; D; J=6)
8	5 α -cholestan-3,6-dion	0.64	0.93				0.94 (26,27; D; J=6)
9	3 β -acetoxy-5-cholesten	0.68	1.00	4.71 b	5.38	2.02 (3)	0.94 (26,27; D; J=6)
10	5-stigmasten-3 β -ol	0.71	1.08	3.8 b	5.39		0.88 (26,27; D; J=6)
11	5,22-stigmastadien-3 β -ol	0.71	1.05	3.71 b	5.35(M)		0.91 (26,27; D; J=6)
12	5 α (7,22-ergostadien-3 β -ol)	0.62	0.85	3.82 b			5.13 (22; M)
							0.88 (26,27; D; J=6)
13	3 β -acetoxy-5,7-cholestadien	0.68	1.00	4.86 b		2.02 (3)	5.27 (22,23,7)
14	3 β -acetoxy-5-cholesten	0.67	1.04	4.76 b		2.03 (3)	5.57 (6,7; Q; J=6)
15	3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholansäure	0.79	0.99	3.75 b			0.92 (26,27; D; J=6)
16	3 α -acetoxy-5 α -cholansäure-methylester	0.62	0.74	5.13 s		2.08 (3)	4.05; 4.20 (7,12)
17	3 α -acetoxy-5 β -cholansäure-methylester	0.62	0.89	4.86 b		2.09 (3)	3.64 (24-OCH ₃)
18	3 α -hydroxy-5 β [(8,14), 11-choladiensäure]-methylester	0.87	0.98	3.9 b			3.66 (24-OCH ₃)
19	3 β -hydroxy-5-Ätiensäure	0.94	1.05	3.8 b	5.43		5.01; 6.15 (11,12; D; J=10)
20	lanosterin	0.78	1.02	3.39 (T; J = 7)			1.00 (26,27; D; J=6)
21	3 β -acetoxy-16 α -methyl-3-pregnen-	0.63	0.95	4.72 b	5.34	2.12	1.20 (4-CH ₃)
22	3 β -acetoxy-6 β -methyl-4-pregnen-	0.65	0.98	4.7 b		2.08	0.94 (16-CH ₃ ; D; J=6)
23	21-acetoxy-1 α -ol-3,20-dion	0.70	1.31		5.89	2.06	1.63 (6-CH ₃)
24	21-acetoxy-3,20-dion	0.72	1.00		5.79	4.78 (Q)	4.12 b (11)
25	4-pregnen-21-ol-3,20-dion	0.66	0.99		5.80	2.07	
26	4-pregnen-3,20-dion	0.63	1.02		5.80	2.07	
27	5-pregnen-3 β -ol-20-on	0.63	1.02	3.75 b		2.08	
28	5 β -pregnan-21-ol-3,20-dion	0.63	0.89		5.37(M)	4.34	
29	5 β -pregnan-3 α ,20 α -diol	0.68	0.90	3.75 b		1.31 (D; J=6)	4.28 (20)
30	3 α ,20 α -diacetoxy-5 β -pregnan-	0.60	0.85	4.85 b		1.24 (D; J=6)	1.99 (20) 5.05 (20) 2.03 (3)

TABELLE 2. (Contd.)

LFD.NR.	Verbindung	Protonen am C-atom					Acetyl	Sonstige
		(18)	(19)	(4)	(21)	(2)		
31	4-pregnen-17 α ,21-diol-3,20-dion	0.77	1.02	5.78	4.98 (Q)	2.12 (21)		
32	21-acetoxy-17 α -ol-3,20-dion	0.84	1.03	5.80	5.38 (Q)	2.09 (21)		
33	21-acetoxy-17 α -ol-3,11,20-trion	0.86	1.40	5.84	5.32 (Q)		5.57 (11; D; J=6)	
34	16-methylen-4,9-pregnadien-17 α -ol-3,20-dion	0.76	1.30	5.83	2.47		5.32 (16=CH ₂) 5.28 (16=CH ₂)	
35	16-methylen-17 α -ol-3,20-dion	0.81	1.02	5.81	2.45		6.28 (16=CHF)	
36	21-acetoxy-16-fluormethylen-17 α -ol-3,20-dion	0.89	1.03	5.83	5.44 (Q)	2.16 (21)	\approx 7.6	
37	21-acetoxy-11 β ,17 α -diol-3,20-dion	1.34	1.58	5.84	5.42 (Q)	2.09 (21)	4.67 s(11)	
38	16-chlormethylen-17 α -ol-3,20-dion	0.77	1.05	5.84	2.47		6.50 (16)	
39	4-pregnen-17 α -ol-3,20-dion	0.74	1.05	5.80	2.36			
40	4-pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trion	0.75	1.38	5.80	4.93 (Q)		6.30 (2,D; J=10)	
41	1,4-pregnadien-17 α ,21-diol-3,11,20-trion	0.77	1.41	6.20	4.92 (Q)		7.73 (1,D; J=10)	
42	11 β ,17 α ,21-triacetoxy-3,20-dion	1.09	1.19	5.83	5.00	2.02(11) 2.06(17)	5.65s(11)	
43	21-acetoxy-11 β -ol-3,20-dion	1.28	1.59	5.84	4.83	2.17(21)	4.50s(11)	
44	4-pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion	1.28	1.58	5.92	4.99 (Q)	2.12 (21)	4.59s(11)	
45	1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion	1.24	1.60	6.14	4.89 (Q)		4.63s(11) 6.37 (2,D; J=10) 7.42 (1,D; J=10)	
46	4-androsten-17 β -ol	0.97	1.01	5.34	3.84 (T)			
47	5 β -androstan-17 β -ol-3-on	0.98	0.94		3.90 (T)			
48	2-methylthio-1-androsten-17 β -ol-3-on	0.95	0.92		3.90 (T)		2.18 (2-SMe) 2.34 (4; M) 6.72 (1)	
49	4-androsten-17 β -ol-3-on	0.97	1.05	5.85	3.87 b			
50	5-androsten-3 β ,17 β -diol	0.99	1.09	3.85 b	3.86 (T)		5.40 (6)	
51	5 α -androstan-3 β ,17 β -diol	0.97	0.85	3.8 b	3.86 (T)			
52	5 α -androstan-17 β -ol-3-on	0.93	0.93		3.81 (T)			
53	17 β -acetoxy-5 α -androstan-3-on	0.81	0.90		4.75 b	2.05 (17)		
54	17 β -acetoxy-2 α -acetylthio-5 α -androstan-3-on	0.81	1.08		4.74 (T)	2.02(17) 2.32(2)	4.58 (2; Q)	
55	17 β -acetoxy-2 α -brom-5 α -androstan-3-on	0.78	1.00		4.67 (T)	2.00 (17)	5.09 (2; Q)	
56	17 β -acetoxy-2 α -chlor-5 α -androstan-3-on	0.80	1.02		4.69 (T)	2.01 (17)	4.93 (2; Q)	

TABELLE 2. (Contd.)

LFD.NR.	Verbindung	Protonen am C-atom				Acetyl		Sonstige
		(18) (19) (1)	(4)	(17)	S-Acetyl			
57	17 β -acetoxy-2 α ,4 α -dibrom-5 α -androstano-	3-on	0-80 1-18 s	4-70 (T)	2-06 (17)	2-62 (5 α ; O)		
58	17 β -acetoxy-1 α -methylthio-4-androsten-	3-on	0-85 1-25 2-98	5-90	4-76 (T)	2-03 (1-S-CH ₃)		
59	17 β -acetoxy-4-acetylthio-4-androsten-	3-on	0-84 1-15	4-75 (T)	2-05 (17)	2-98 (2)		
60	17 β -acetoxy-1,4-androstadien-	3-on	0-82 1-07	6-23	4-77 (T)	2-05 (17)	6-36 (2-D); J=10 6-98 (1-D)	
			(18) (19) (3)	(4)	(6)	Acetyl	Sonstige	
61	5 α -androstano-	3 β -ol-17-on	0-78 0-78 3-83 b					
62	5 α -androstano-	3 α -ol-17-on	0-80 0-80 4-29 s					
63	5 α -androstano-	3,17-dion	0-79 0-89					
64	5 β -androstano-	3,17-dion	0-79 0-89					
65	3 β -acetoxy-5-androsten-	17-on	0-78 0-97 4-72 b	5-34	2-02 (3)			
66	7 β -methoxy-5-androsten-	3 β -ol-17-on	0-81 s 1-06 ~4-0 b	5-65			3-32 (7-OCH ₃) 3-55 (7; D; J=8)	
67	4-androsten-	3,17-dion	0-80 1-01	5-82				
68	4,9-androstadien-	3,17-dion	0-80 1-23	5-79				
69	4-androsten-	3,11,17-trion	0-81 1-39	5-88			5-43 (11)	
			(18) (19)	(4)	(11)	Acetyl	Sonstige	
70	9 α -fluor-4-androsten-	11 β -ol-3-17-dion	1-32 1-69	5-95	4-48 (D; J=9)			
71	4-androsten-	11 β -ol-3-17-dion	1-33 1-58	5-78	4-50 s			
72	16-methylen-4-androsten-	11 β -ol-3-17-dion	1-42 1-59	5-85	4-52 s		5-40; 6-23 (16=CH ₂)	
73	9 α -fluor-1,4-androstadien-	11 β -ol-3-17-dion	1-36 1-73	6-32	4-58 (D; J=10)		6-49 (2-D; J=10) 7-45 (1-D; J=10)	
			(18) (19) (6)	(4)	(20)	Acetyl	Sonstige	
74	17 α -methyl-4-methoxy-4-androsten-	17 β -ol-3-on	1-08 1-12	1-43			3-73 (4-OCH ₃) 2-4 (2)	
75	17 α -methyl-4-methyl-4-androsten-	17 β -ol-3-ethylthio-4-androsten-	1-09 1-01	1-42			3-28 (3-S-ketal) 2-09 (4-CH ₃)	
76	17 α -methyl-4-acetylthio-4-androsten-	17 β -ol-3-on	1-10 1-19	1-39	2-33 (4)			
77	17 α -methyl-1 α -acetylthio-4-androsten-	17 β -ol-3-on	1-13 1-34	5-93	2-23 (1)		4-26 (1) 2-98 (2-D; J=8)	
78	17 α -methyl-7 α -methylthio-4-androsten-	17 β -ol-3-on	1-15 1-23 2-63	5-98	1-38		2-00 (7-SMe) 2-95 (7-T)	
79	17 α -methyl-1 α ,7 α -acetylthio-4-androsten-	17 β -ol-3-on	1-09 1-32	5-98	1-36		4-21 (1,7) 2-35 (7)	

TABELLE 2 (Contd.)

LFD.NR.	Verbindung	Protonen am C-atom				Sonstige
		(18) (19)	(4)	(20)	(6)	
80	17 α -methyl-4-androsten-	1-03	1-12	6-10	1-38	2-59 (J; N-CH ₃)
81	17 α -methyl-17 β -ol-3-on	1-02	1-19		1-52	7-17 (I; D; J=10) 6-08 (2; D; J=10) 3-79 b (3) 3-32 (21)
82	17 α -äthynyl-3 β ,17 β -diol	1-08	1-08	5-39		3-73 b (3)
83	17 α -methyl-17 β -ol-3-on	1-10	1-08	5-88	1-41	
84	17 α -methyl-3 β ,17 β -diol	1-08	1-08	2-55 (M)	5-39 (M)	1-38
85	3 β -acetoxy-5 β (16-pregnen)-20-on	(18) (19)	(3)	(16)	(21)	Acetyl Sonstige
86	3 β -acetoxy-5 α (16-pregnen)-20-on	0-91	0-94	5-19 s	6-63 (T)	2-21
87	3 β -acetoxy-5 α (16-pregnen)-20-on	0-93	1-02	4-28 s	6-60	2-24
88	6-methyl-5,16-pregnadien-3 β -ol-20-on	0-89	0-78	~4-65 b	6-58 (T)	2-20
		0-96	1-06	3-7 b	6-64 (T)	2-22
89	3 β -acetoxy-16 α ,17 α -epoxy-5-pregnen-20-on	(18) (19)	(4)	(16)	(21)	Acetyl Sonstige
90	16 α ,17 α -epoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	1-08	0-94	3-73	2-02	2-02 (3)
91	21-acetoxy-16-methylen-9 β ,11 β -epoxy-4-pregnen-17 α -ol-3,20-dion	1-08	1-05	6-16	2-00	5-32 (6) 4-8 b (3) 6-87 (1, D; J=10) 6-32 (2, D; J=10) 3-49 (11) 5-26 (16=CH ₃)
		1-17	1-38	5-85	5-39 (Q)	2-13 (21)
92	16 α ,17 α -methylen-4-pregnen-3,20-dion	(18) (19)	(3)	(4)	(21)	Acetyl Sonstige
93	3 β -acetoxy-16 α ,17 α -methylen-5-pregnen-20-on	1-00	1-00	5-79	1-89	2-28 (2,6; M) 0-74 (16,17-CH ₃) 5-28 (6)
94	diosgenin	1-04	0-94	4-65 b	1-86	2-02 (3) 0-76 (16,17-CH ₃) 0-71 (27-CH ₃ , D) 3-52 (2,6-CH ₃ , O) 4-49 (16-CHO-); 5-40 (6)
95	tigogenin	0-85	1-02	~3-9 b	1-12 (CH ₃ , D; J=7)	0-71 (27-CH ₃ , D) 3-55 (2,6-CH ₃ , O) 4-56 (16-CHO-)
96	hecogeninacetat	0-85	0-82	3-8 b	1-16 (CH ₃ , D; J=6)	0-70 (27, D; J=6) 3-48 (2,6-CH ₃ , O) 4-44 (16-CHO)
		1-06	0-79	~4-5 b	1-17 (CH ₃ , D; J=7)	2-01 (3)

TABELLE 2 (Cont'd.)

LFD.NR.	Verbindung	(18)	Protonen am C-atom (19) (4) (6)	(17)	Acetyl S-Acetyl	Sonstige
97	1,3,5-oestratrien- 3 β ,17 β -diol	0.98	6.93	3.90 (T)		7.00 (2; D; J=8) 7.28 (1; D; J=8)
98	3-acetoxy- 7 α -acetylthio-1-methyl-	0.89	3.08		2.30 (3) 2.33 (7)	2.33 (1-CH ₃); 3.81 (7) 6.89 (2.4)
99	1,3,5-oestratrien-	0.83				7.1 (2.4)
100	1,3,5-oestratrien- 3-ol-17-on oestratrien	1.05		4.8 b	2.02 (17) 2.22 (11) 2.40 (3)	6.92 (2.4) 1.69 (1-CH ₃) 6.18 (11)
101	17,20 α -20 β ,21-bismethylenedioxy- 4-pregnen-	0.89	1.02	5.82		4.14 (21-CH ₃ O) 5.15 } (17,20 α - OCH ₃ O-) 5.23 (O) (20 β ,21- OCH ₃ O-)
102	17,17-dimethyl-18-nor- 4,13-androstadien-					
	7 α -ol-3-on	1.07	5.98		0.97 1.03	(17-CH ₃) 4.36 (7) 5.57 (1.5)

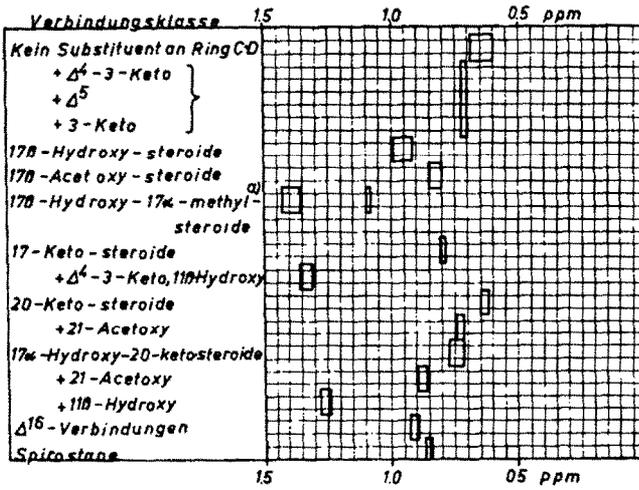


ABB. 2A. NMR-Signale der Protonen an C-18.

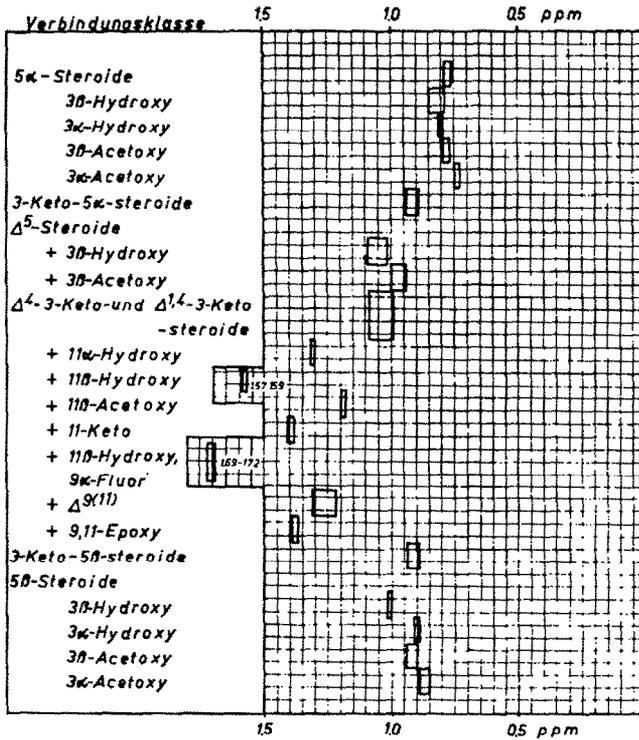


ABB. 2B. NMR-Signale der Protonen an C-19.

* Sämtlich mit Δ^4 -3-Keto-Gruppierung.

mit der entsprechenden Vorsicht angewandt werden. Von Bhacca und Williams⁷ ist die Vorstellung eines lockeren Komplexes (collision complex) zwischen Benzol und partiellen positiven Ladungen propagiert worden. Als Träger solcher Ladungen treten vorzugsweise Carbonylfunktionen auf. Die gegenüber Chloroform zusätzlich eintretenden chemischen Verschiebungen sind in diesem Falle (des Vorliegens von Carbonylgruppen) im wesentlichen positiv entsprechend einer zusätzlichen Abschir-

TABELLE 3A. NMR-SIGNALE (IN PPM VON TETRAMETHYLSILAN) DER PROTONEN AN C-18 IN PYRIDIN-D₅ UND CDCl₃

Verbindungsklasse	Pyridin-d ₅	CDCl ₃ ^a	$\delta_{\text{CH}_1} - \delta_{\text{PYR}}$
5 α ,14 α -Androstan	0.65	0.69	+0.04
Δ^5 -Steroide	0.71	0.73	+0.02
Δ^4 -3-Ketone	0.71	0.77	+0.06
3-Keto-steroide	0.71	0.73	+0.02
17 β -Hydroxy-steroide	0.96	0.73	-0.23
17 β -Acetoxy-steroide	0.82	0.78	-0.04
17 β -Hydroxy-17 α -methyl-steroid	1.09	0.92	-0.17
17-Keto-steroide	0.79	0.86	+0.07
Δ^4 -3-Keto, 11 β -Hydroxy-	1.33	1.18	+0.15
20-Keto-steroide	0.64	0.61	-0.03
21-Acetoxy-	0.73	0.65	-0.08
17 α -Hydroxy-20-ketone	0.76	0.69	-0.07
21-Acetoxy-	0.86	0.65	-0.21
11 β -Hydroxy-	1.25	0.97	-0.28
Δ^{16} -20-Keto-steroide	0.91	0.87	-0.04
16 α ,17 α -Epoxy-steroide	1.08	1.11	+0.03
16 α ,17 α -Methylen-steroide	1.01	0.99	-0.02
Spirostane	0.85	0.79 ^b	-0.06

^a Werte nach Zürcher⁸

^b nach eigenen Messungen

mung, wenn bei dem Uebergangskomplex das Benzol so angelagert wird, dass die in Frage stehende Protonengruppierung in der Nähe der Hauptachse des Benzols liegt. Umgekehrt beobachtet man eine zusätzliche Abschirmung, wenn die in Frage stehende Protonengruppierung in der Nähe der Benzolring-Ebene liegt.

Es scheint so, als ob beim Pyridin als Lösungsmittel ein grosser Teil der gefundenen Regeln ebenfalls durch dieses Modell erklärt werden kann. Man findet positive Werte für $\Delta = \delta_{\text{CH}_1} - \delta_{\text{PYR}}$, d.h. zusätzliche Abschirmung der angulären Methylgruppen beim Vorliegen von Carbonylfunktionen. Für die Δ^4 -3-Ketone sind die Verhältnisse in der Abb. 3 dargestellt:

Die anguläre Methylgruppe erhält eine kräftige zusätzliche Abschirmung, da sie in die Nähe der Hauptachse des Pyridinringes kommt. Das Proton an der Doppelbindung liegt in der Nähe der Hauptebene des Benzols und wird also zusätzlich

⁸ R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).

entschirmt. Die Entschirmung der Protonen am Δ^4 -3-Keton-bzw. $\Delta^{1,4}$ -3-Keton-system liegt zwischen 0.1 bis 0.37 ppm (vgl. Tab. 6).

Vollkommen anders als nach dem Modell des "Collision-Complex" zu erwarten ist, verhalten sich einige halogenierte Ketone.

TABELLE 3B. NMR-SIGNALE (IN PPM VON TETRAMETHYLSILAN) DER PROTONEN AN C-19 IN PYRIDIN- d_5 UND $CDCl_3$

Verbindungsklasse	Pyridin- d_5	$CDCl_3$ ^a	$\delta_{OH1}-\delta_{PYR}$
5 α -Steroide	0.77	0.79	+0.02
3 β -Hydroxy-	0.83	0.82	-0.01
3 α -Hydroxy-	0.80	0.79	-0.01
3 β -Acetoxy-	0.78	0.84	+0.06
3 α -Acetoxy-	0.74	0.82	+0.08
3-Keto-5 α -steroide	0.92	1.03	+0.11
Δ^4 -steroide			
3 β -Hydroxy	1.06	1.03	-0.03
3 β -Acetoxy-	0.97	1.04	+0.07
Δ^4 -3-Ketone	1.03	1.21	+0.18
11 β -Hydroxy-	1.58	1.47	-0.11
11 β -Acetoxy-	1.19	1.28	+0.09
11-Keto-	1.40	1.43	+0.03
11 β -OH, 9 α -Fluor-	1.71	1.60 ^b	-0.11
$\Delta^9(11)$ -	1.27	1.35	+0.08
9 β , 11 β -Epoxy-	1.38	1.33	-0.05
$\Delta^{1,4}$ -3-Ketone	1.03	1.25	+0.22
3-Keto-5 β -steroide	0.91	1.04	+0.13
5 β -Steroide			
3 β -Hydroxy-	1.01	0.98	-0.03
4 α -Hydroxy-	0.90	0.93	+0.03
3 β -Acetoxy-	0.92	0.98	+0.06
3 α -Acetoxy-	0.87	0.95	+0.08

^a Werte nach Zürcher⁸

^b nach eigenen Messungen

Die dem Carbonyl benachbarten axialen Protonen der halogenierten 3-Ketosteroide sollten hiernach eine kräftige Abschirmung erleiden. Diese wurde in Benzol⁹ auch beobachtet. Da man in Pyridin jedoch eine starke Entschirmung findet, haben wir die von uns untersuchten halogenierten 3-Ketosteroide auch in Benzol gemessen. Tabelle 4 zeigt, dass sie den Ergebnissen von Bhacca und Williams⁹ entsprechen, d.h. die 2 β - bzw. 4 β -Protonen erleiden in Benzol eine zusätzliche Abschirmung, die zwischen 0.28 und 0.54 ppm beträgt. Demgegenüber stehen in Pyridin zusätzliche Entschirmungen von von 0.35 bis 0.69 ppm. Die Differenz der Verschiebungen des 4 β -Protonensignals des 2 α ,4 α -Dibrom-17 β -acetoxy-androstan-3-ons in Pyridin- d_5 und Benzol ist danach 1.23 ppm.

Hydroxyfunktionen verursachen fast ohne Ausnahme negative zusätzliche Verschiebungen der Protonensignale der Methylgruppen, während Acetoxygruppen

⁹ siehe 3, S.172.

TABELLE 4. NMR SIGNALE EINIGER HALOGENIERTER 3-KETOSTEROIDE IN PYRIDIN- d_5 , DEUTERO-CHLOROFORM UND BENZOL ALS LÖSUNGSMITTEL (VON TETRAMETHYLSILAN AUS GEMESSEN).

		Pyridin- d_5	$CDCl_3$	Benzol
2 α -Brom-17 β -acetoxy-	(2)	5.09	4.56	4.28
androstan-3-on	(19)	1.00	1.10	0.70
2 α -Chlor-17 β -acetoxy-	(2)	4.93	4.58	4.12
androstan-3-on	(19)	1.02	1.11	0.71
2 α ,4 α -Dibrom-17 β -	(2)	5.39	4.8	4.32
acetoxyandrostan-	(4)	5.39	4.7	4.16
3-on	(19)	1.18	1.16	0.69

positive Δ -Werte bringen. Man wird hieraus wohl auf einen grundsätzlich anderen Wirkungsmechanismus schliessen können, der mit der Fähigkeit des Pyridins, als Protonen-Akzeptor zu wirken, zusammenhängt.

Die Signallagen der sonstigen Methylgruppen sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Acetoxygruppen erleiden beim Uebergang Chloroform-Pyridin nur unwesentliche Verschiebungen, während die Methingruppen des Steroidkerns z.T. starke negative Δ -Werte zeigen (siehe Tab. 7). Es ergibt sich also wieder eine Analogie zu den in Benzol gefundenen Werten insofern, als die Methingruppen stärker entschirmt werden. Die Δ -Werte der 17 β -Acetyl-Seitenkette werden durch Substituenten in C-16 und C-17 besonders stark beeinflusst. Sie sind positiv für das unsubstituierte System und unpolare Substituenten und stark negativ für 17 α -Hydroxy-17 β -acetylverbindungen. Ebenfalls stark negativ sind die Δ -Werte für das 17 α -Methyl-17 β -hydroxy-System mit -0.17 ppm. Bei den olefinischen Verbindungen, die in Tabelle 6 zusammengestellt sind, überwiegen ebenfalls negative Werte, deren Zustandekommen z.T. bereits diskutiert ist.

Die Tabelle 7 gibt die Messungen an Protonen neben Sauerstofffunktionen wieder. Auch hier herrschen negative Verschiebungen $\Delta = \delta_{CH} - \delta_{PY}$ vor. Die für Lösungen

TABELLE 5. NMR-SIGNALE SONSTIGER METHYLGRUPPEN IN PYRIDIN- d_5 UND $CDCl_3$ (IN PPM VON TETRAMETHYLSILAN)

Gruppierung	Pyridin- d_5	$CDCl_3^a$	$\delta_{OH} - \delta_{PYR}$
3 α und 3 β -Acetoxy-steroid (5 α und 5 β)	2.04	2.03	-0.01
3 β Acetoxy- Δ^4 -steroid	2.03	2.03	—
17 β -Acetoxy-steroid	2.04	2.03	-0.01
21-Acetoxy-steroid	2.14	2.16	+0.02
20 α -Acetoxy-steroid	1.99		
17 β -Acetyl-steroid	2.07	2.12	+0.05
16-Methyl-	2.12	2.12	—
17 α -Hydroxy-	2.36	2.15	-0.21
17 α -OH, 16=CH $_2$ -	2.46	2.29	-0.17
Δ^{16} .	2.21	2.25	+0.04
16 α , 17 α -Epoxy-	2.01	2.02	+0.01
16 α , 17 α -Methylen-	1.88	1.93	+0.05
17 α -Methylen-17 β -Hydroxy-steroid	1.39	1.22	-0.17

^a nach eigenen Messungen

TABELLE 6. NMR-SIGNALE VON OLEFINISCHEN PROTONEN IN PYRIDIN-D₅ UND CDCl₃, (IN PPM VON TETRAMETHYLSILAN) S = SINGULETT; D = DUBLETT

Gruppierung	Pyridin-d ₅	CDCl ₃ ^a	$\delta_{\text{CH}_1} - \delta_{\text{PYR}}$
Δ^4 -Steroide	5.34	5.30	-0.04
Δ^5 -Steroide	5.38	5.36	-0.02
$\Delta^9(11)$ -Steroide	5.50	5.62	+0.12
Δ^4 -3-Ketone	5.85	5.75	-0.10
$\Delta^{1,4}$ -3-Ketone	6.21	6.03	-0.18
	6.35(D)	6.13(D)	-0.22
	7.38(D)	7.01(D)	-0.37
Δ^{16} -20-Ketone	6.61	6.71	+0.10
16-Methylen	5.29(S)	5.19(D)	-0.10

^a nach eigenen Messungen

in CDCl₃ und Dimethylsulfoxid-d₆ erarbeiteten Gesetzmässigkeiten über die Lage der Signale axialer und äquatorialer Protonen sowie über die Verschiebung von Signalen der Protonen neben Hydroxylgruppen bei der Acetylierung^{2,10} bleiben in Pyridin-d₅ ebenfalls erhalten. Die Acetylierungsverschiebung ist im Mittel aber deutlich kleiner als in DMS-d₆ und CDCl₃. Besonders auffällig ist dies bei den Protonen an C-21. Die Acetylierungsverschiebung ist hier nur 0.4 bis 0.45 ppm gegenüber 0.5 in Chloroform und 0.63 bis 0.7 in Dimethylsulfoxid.²

TABELLE 7. NMR-SIGNALE (IN PPM VON TETRAMETHYLSILAN) VON PROTONEN NEBEN SAUERSTOFFFUNKTIONEN IN PYRIDIN-D₅ UND CDCl₃ ALS LÖSUNGSMITTEL S = SCHARF; B = BREIT ΔOAc IST DIE VERSCHIEBUNG DURCH ACETYLIERUNG IN PYRIDIN-D₅

Gruppierung	Pyridin-d ₅	CDCl ₃ ^a	$\delta_{\text{CH}_1} - \delta_{\text{PYR}}$	ΔOAc
Δ^5 -3 β -OH	3.80b	3.48	-0.32	0.93
5 α , 3 α -OH	4.29s	4.03	-0.26	0.84
5 α , 3 β -OH	3.80b	3.55	-0.25	0.96
5 β , 3 α -OH	3.80b	3.64	-0.16	1.05
5 β , 3 β -OH	4.28	4.04	-0.24	0.91
11 α -OH	4.12b	4.05	-0.07	
17 β -OH	3.87	3.66	-0.21	0.88
11 β -OH	4.58s	4.42	-0.15	1.07
21-OAc	4.38	4.16	-0.22	0.40
+17 α OH	4.94	4.54	-0.40	0.45

^a nach eigenen Messungen

EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian A 60 Kernresonanzgerät aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Pentadeuteropyridin der Firma E. Merck AG, Darmstadt. Die chemischen Verschiebungen wurden von Tetramethylsilan aus gemessen. Etwa 40 mg der Steroide wurden in 0.4 ml des Lösungsmittels gelöst und anschliessend vermessen. Eine Ueberprüfung der Frequenzskala erfolgte mit der von Jungnickel¹¹ angegebenen Eichlösung. Die Abweichungen unseres Instrumentes von den dort angegebenen Werten waren kleiner als 0.01 ppm.

¹⁰ Y. Kawazoa, Y. Sato, T. Okamoto und K. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull. Japan* **11**, 328 (1963).¹¹ J. L. Jungnickel, *Analyt. Chem.* **35**, 1985 (1963).