

UNTERSUCHUNG DER A/B-RINGVERKNÜPFUNG BEI 3,6-DIKETO- UND 6-KETOSTEROIDEN DURCH CD-, MS- UND NMR-MESSUNGEN

G. CLEVE und G.-A. HOYER

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen

(Received in Germany 27 December 1971; Received in the UK for publication 14 January 1972)

Zusammenfassung—Eine Anzahl neuer 3,6-Diketo- und 6-Ketosteroide wurde mittels CD, NMR und MS zur Feststellung der A/B-Ringverknüpfung untersucht. Alle 3 Methoden können angewandt werden, jedoch ist hier der CD die brauchbarste Methode. Es wird gezeigt, dass die Addition der CD-Spektren der 3- und 6-Keto-5 α -Steroide zu den Kurven der 3,6-Diketo-5 α -Steroide führt. Im Prinzip kann diese Addition auch in der 5 β -Reihe durchgeführt werden, hier ist aber die Wechselwirkung der beiden Keto-Gruppen stärker. Die Massenspektren erlauben eine Aufklärung der A/B-Ringverknüpfung bei den 3,6-Diketosteroiden, die NMR-Daten bei den 6-Ketosteroiden.

Abstract—A number of new 3,6-diketo- and 6-ketosteroids were investigated with CD, NMR, and MS in order to elucidate the A/B-ring annelation. All 3 methods are successful, but the CD method proves to be the best. It is demonstrated that the addition of the CD spectra of the 3- and 6-keto-5 α -steroids leads to the curves of the 3,6-diketo-5 α -steroids. In principle the same addition is possible in the 5 β series, but the interaction between the two keto groups is stronger. The mass spectra allow the elucidation of A/B-ring annelation with the 3,6-diketosteroids, while the NMR data are useful with the 6-ketosteroids.

BEI SYNTHESEN WERDEN häufig 3,6-Diketo- oder 6-Ketosteroide erhalten, deren Zugehörigkeit zur 5 α -H- oder 5 β -H-Reihe IR- und UV-spektroskopisch nicht ermittelt werden kann. Wertvoll sind jedoch für diese Zuordnung die kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR),¹⁻⁴ die Massenspektrometrie (MS)^{5,6} und ganz besonders die Messung des Circular dichroismus (CD).^{7,8,10}

In der vorliegenden Arbeit wird die Brauchbarkeit der letzteren 3 Methoden zur Klärung der A/B-Ringverknüpfung bei 3,6-Diketo- und 6-Ketosteroiden untersucht.

Bei einer Anzahl neu untersuchter Verbindungen mit 3,6-Diketo- oder 6-Ketostruktur weisen die CD-Daten Übereinstimmung mit Literaturwerten (Tab. 1-4) auf. Im Gegensatz zu den Befunden verschiedener Autoren^{7-9,11} lässt sich zeigen, dass die CD-Spektren der 3,6-Diketo-5 α -Steroide eine Addition der Spektren von 3- und 6-Keton darstellen. In der 5 β -Reihe ist Ähnlichkeit zwischen der Additionskurve und der 3,6-Diketokurve vorhanden, die Wechselwirkung zwischen den beiden Keto-Gruppen ist jedoch stärker. Die Massenspektren gestatten eine Zuordnung



TABELLE I. CD-MAXIMA VON 3,6-DIKETO-5 α -STEROIDEN^a

Nr.	Subst. an Ring D ^b	λ_1 (nm)	$\Delta\epsilon$	λ_2 (nm)	$\Delta\epsilon$	λ_3 (nm)	$\Delta\epsilon$	λ_4 (nm)	$\Delta\epsilon$	λ_5 (nm)	$\Delta\epsilon$	λ_6 (nm)	$\Delta\epsilon$	Lit.
1	17 β -COCH ₃	280	+0.17			297	-0.01	302	-0.31	311	-0.27	320	+0.16	
2	17 β -OH	280	+0.36	287	+0.37	295 ^c	+0.22	303	-0.05	312	-0.14	319	+0.08	
3	"BMD"	280	+0.32	287	+0.30	296	+0.13	303	-0.18	312	-0.23	320	+0.11	
4	17=O	280	+0.49	287	+0.59	296	+0.35	303	-0.02	312	-0.12	320	+0.25	
	$\begin{array}{c} \\ 17\beta\text{-CH}_3\text{-CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-O} \\ \\ \text{CH}_2\text{-COOH} \end{array}$	280	+0.38	286	+0.37	296	+0.19	303	-0.13	312	-0.20	320	+0.15	
5	17 β -C ₈ H ₁₇	279	+0.23	286 ^c	+0.17	296	-0.06	303	-0.39	312	-0.38	321	+0.05	
6	17 β -C ₈ H ₁₇					295 ^c		302	-0.30	312	-0.29	320	+0.13	8
6	17 β -C ₈ H ₁₇	278	+0.213					302	-0.398	311	-0.376	320	+0.044	14
6	17 β -C ₈ H ₁₇							304 ^d	-1.4					9
7	17 β -COOH							291 ^d	-0.71					13

^a in Dioxan, wenn nichts anderes vermerkt ist. Die Werte von Nr. 1 und Nr. 4 wurden nach Abzug der 20- bzw. 17-Ketogruppe erhalten.

^b keine weiteren Substituenten an den Ringen A, B und C.

^c Schulter.

^d in MeOH: aus ORD-Werten berechnet.

der A/B-Ringverknüpfung bei den 3,6-Diketosteroiden, während die NMR-Daten diese in der 6-Ketoreihe erlauben.

CD-Untersuchungen. Die Diketosteroide werden von Velluz und Legrand⁷ in drei Klassen eingeteilt: (a) mit starker, (b) mit schwacher gegenseitiger Beeinflussung der beiden Carbonylgruppen und (c) ohne Beeinflussung. Mit neu untersuchten 3,6-Diketonen (Tab. 1 und 2) lässt sich zeigen, dass die 5 α - zur Klasse b, die 5 β -Verbindungen zur Klasse a gehören.

TABELLE 2. CD-MAXIMA VON 3,6-DIKETO-5 β -STEROIDEN^a

Nr.	Subst. an Ring C u. D ^b	λ_1 (nm)	$\Delta\epsilon$	λ_2 (nm)	$\Delta\epsilon$	λ_3 (nm)	$\Delta\epsilon$	Lit.
8	16 α -CH ₃ 17 β -CO—CH ₂ OH	300	-6.84	307	-6.84	316 ^c	-4.61	
9	17=O 11 β -OH	301	-6.26	308	-6.24	318 ^c	-3.9	
10	16,17 α -Oxido 17 β -CO—CH ₃	300	-5.83	308	-6.18	316 ^c	-4.22	
11	16 α -CH ₃ 17 β -CO—CH ₃	299	-7.25	307	-7.26	317 ^c	-4.63	
12	17 β -C ₈ H ₁₇	298	-6.407	307	-6.503			14

^a alle in Dioxan. Die Werte von Nr. 8–11 wurden nach Abzug der 20- bzw. 17-Ketogruppe erhalten.

^b keine weiteren Substituenten an den Ringen A und B

^c Schulter

Um die Spektren der 3,6-Diketone mit denen der 3- und 6-Ketone vergleichen zu können, wurde das Verfahren von Velluz und Legrand⁷ angewandt. Dazu wurden aus den Spektren von 3,6-Diketo-5 α - (Tab. 1) und -5 β -steroiden (Tab. 2) die normalisierten Kurven berechnet und durch Mittelwertbildung der einzelnen Ordinatenwerte die mittleren Kurven für die 5 α - und die 5 β -Reihe erhalten.* Durch Multiplikation mit dem mittleren $\Delta\epsilon$ -Wert des Hauptmaximums ergaben sich die wahren Kurven (Abb. 1¹² und 2 und Tab. 5), die als Mittelwerte der gemessenen Kurven aufzufassen sind. Nach demselben Verfahren wurden auch für die 3- und die 6-Ketone die normalisierten, die mittleren und die wahren Kurven ermittelt. Diese stimmen mit Literaturkurven^{7,8} überein. Addiert man die wahren Kurven der 3- und 6-Ketone in der 5 α - und in der 5 β -Reihe, dann erhält man Additionskurven (Abb. 1 und 2, gestrichelte Kurven), deren Ähnlichkeit mit denen der 3,6-Diketone unverkennbar ist.

Bei den 5 α -Verbindungen (Abb. 1) liegen die meisten Maxima und Minima der Additions- und der Diketokurve bei gleichen Wellenlängen. Die Zugehörigkeit zur Klasse b oder c ergibt sich nach Velluz und Legrand⁷ daraus, dass mit der Regressionsgleichung

$$\Delta\epsilon_{(\lambda_j)} = mf_{1(\lambda_j)} + nf_{2(\lambda_j)} + e_j \quad (1)$$

eine gute Annäherung erreicht wird.

* Ordinatenwerte wurden in Abständen von 2.5 oder 5 nm aus den gemessenen Kurven entnommen.