

Konfigurations- und Konformationsanalyse mit Hilfe der Protonenspinresonanz – dargelegt am Beispiel der Steroide*

Von R. F. ZÜRCHER

Physikalische Laboratorien der CIBA AG, Basel

Summary

Among the physical means for the determination of the configuration and conformation of molecules proton magnetic resonance spectroscopy takes a prominent place. Steroids of known structure are in many respects ideal substances for finding the dependence of the two most important quantities in NMR spectroscopy—the chemical shift and the nuclear spin-spin coupling constant—upon the structure and geometry of a molecule. With the help of empirically determined correlations between these quantities the configuration and conformation of steroids and non-steroidal compounds of unknown structure may be determined.

The physical causes of the additional chemical shifts of the angular methyl protons due to substituents are discussed and it is shown how these shifts may be used for the elucidation of the configuration and even conformation of the steroids.

A careful determination of spin-spin coupling constants allows the evaluation of the dihedral angle between vicinal hydrogen atoms. This relationship is one of the most powerful aids in a conformational study. As an application the analysis of 11 α - and 11 β -bromo-12-ketocholanic acid is given.

In den letzten Jahren ist eine Reihe physikalischer Methoden weiter ausgebaut oder neu entwickelt worden, mit deren Hilfe die Konfiguration und manchmal sogar die Konformation ausgewählter Verbindungen bestimmt werden kann¹. Unter «Konfiguration» wird die räumliche Anordnung der Substituenten um ein Asymmetriezentrum in einer Molekel – im bekanntesten Fall um ein asymmetrisches Kohlenstoffatom – verstanden. Infolge der (mehr oder weniger gehinderten) Drehbarkeit um Einfachbindungen und einer gewissen Flexibilität der Bindungswinkel können Molekeln der gleichen Konfiguration im Raum verschiedene Gestalt annehmen. Mit dem Begriff «Konformation»² wird jede der unendlich vielen besonderen Formen oder Gestalten einer Molekel

belegt³. Ein bekanntes Beispiel für verschiedene Konformationen ein und derselben Molekel liefert das Cyclohexan, bei welchem die Sesselkonformation stabiler ist als die Twist- und Wannenkonformationen³.

Die folgenden physikalischen Methoden haben sich bei der Konfigurations- und Konformationsbestimmung auch komplizierterer Verbindungen bewährt⁴:

die Röntgenstrukturanalyse^{4a}, die besonders an bromierten und jodierten organischen Einkristallen die Ermittlung der absoluten Konfiguration ermöglicht hat; Messungen des elektrischen Dipolmoments^{4b} und des Kerr-Effekts (Doppelbrechung im elektrischen Feld)^{4c}; die optische Rotationsdispersion (Cotton-Effekt)^{4d} und der Zirkulardichroismus, die bei Vorhandensein von Chromophoren, meist Carbonylgruppen, vielfach eine rasche und sichere Aufklärung der Konfiguration, unter Umständen sogar der Konformation gestatten; in besonderen Fällen leisten die Ultraviolett-^{4e}, Infrarot-^{4f} und Raman-spektroskopie und weitere physikalische und physikalisch-chemische Techniken sehr gute Dienste.

Konfigurationsbestimmung mit der Protonenspinresonanzspektroskopie

Zu diesen physikalischen Methoden gesellt sich nun auch die magnetische Kernresonanzspektroskopie. Deren Aussagekraft sei anhand einer bekannten Stoffklasse, der Steroide, erläutert. Wir beschränken uns dabei auf die Protonenresonanzspektroskopie, die für Untersu-

³ Für eine strengere Definition der Begriffe «Konfiguration» und «Konformation» sei auf den vorangehenden Vortrag von A.S. DREIDING verwiesen (wird in *Chimia* veröffentlicht).

⁴ Im folgenden ist eine Reihe von Arbeiten aufgeführt, bei denen die betreffenden physikalischen Methoden auf Steroide angewendet wurden.

- a) C. H. CARLISLE und D. CROWFOOT, *Proc. Roy. Soc. (London) A* 184 (1945) 64; J. FRIDRICHSONS und A. McL. MATHIESON, *J. Chem. Soc. (London)* 1953, 2159; D. A. NORTON und J. M. OHRT, *Nature* 197 (1963) 450; D. A. NORTON, G. KARTHA und C. T. LU, *Acta Crystallogr.* 16 (1963) 89; J. M. OHRT und D. A. NORTON, *Nature* 199 (1963) 864.
- b) N. L. ALLINGER, H. M. BLATTER, M. A. DAROOGUE und L. A. FREIBERG, *J. Org. Chem.* 26 (1961) 2550; N. L. ALLINGER und M. A. DAROOGUE, *J. Amer. Chem. Soc.* 84 (1962) 4561.
- c) J. M. ECKERT und R. J. W. LE FÈVRE, *J. Chem. Soc. (London)* 1962, 1081.
- d) C. DJERASSI, *Tetrahedron* 13 (1961) 13; W. KLYNE, *Tetrahedron* 13 (1961) 29; C. DJERASSI, *Optical Rotatory Dispersion. Applications to Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York 1960.
- e) R. C. COOKSON, *J. Chem. Soc.* 1954, 282.
- f) R. N. JONES, D. A. RAMSAY, F. HERLING und K. DOBRINER, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 2828; E. G. CUMMINS und J. E. PAGE, *J. Chem. Soc. (London)* 1957, 3847.

* Vortrag, gehalten anlässlich der Wintertagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes am 29. Februar 1964 in Bern.

¹ Einige neuere Werke, die sich mit diesem Problembereich befassen, sind: D. H. R. BARTON und G. A. MORRISON, *Conformational Analysis of Steroids and Related Natural Products*, in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Band 19, Springer-Verlag, Wien 1961, S. 165. E. A. BRAUDE und F. C. NACHOD (Herausgeber), *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, New York 1955; LLOYD N. FERGUSON, *The Modern Structural Theory of Organic Chemistry*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs (N. J.) 1963, Kap. 3 und 5; ERNEST L. ELIEL, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York 1962; MELVIN S. NEWMAN (Herausgeber), *Steric Effects in Organic Chemistry*, John Wiley, New York 1956, besonders Kap. 1 über «Conformational Analysis» von WILLIAM G. DAUBEN und KENNETH S. PITZER; HEINZ A. STAAB, *Einführung in die theoretische organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1959.

² Statt Konformation wird (besonders im deutschen Sprachbereich) auch der Begriff Konstellation (V. PRELOG, *J. Chem. Soc. [London]* 1950, 420) gebraucht.

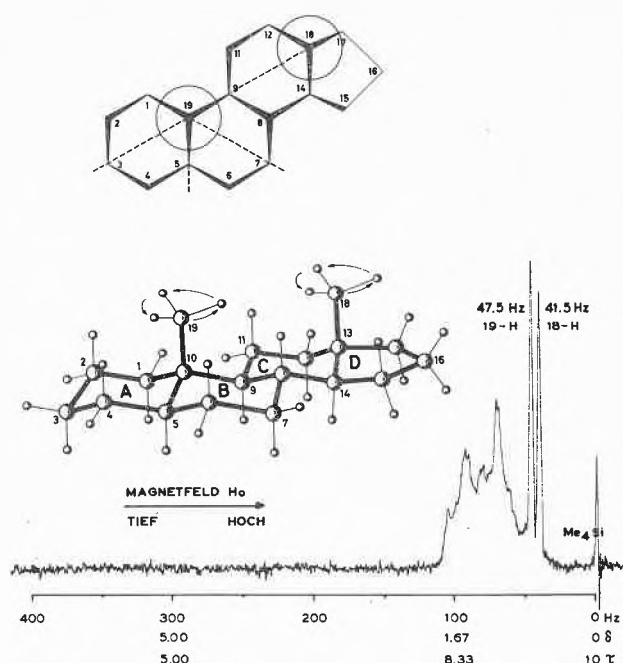


Abb.1. Das Protonenresonanzspektrum des 5 α ,14 α -Androstans in Deuteriochloroform bei 60 MHz. – Das Magnetfeld steigt von links nach rechts an. Rechts außen tritt das Signal der Referenzsubstanz Tetramethylsilan auf, das als Nullpunkt der Skala dient. Anstatt der Änderung des Magnetfeldes (in Milligauß) wird die entsprechende Änderung der Frequenz (in Hertz) angegeben, die nötig wäre, um bei gleichbleibendem Magnetfeld die Resonanzbedingung zu schaffen

chungen auf dem Gebiete der organischen Chemie weit-aus am wichtigsten ist⁵.

Wasserstoffhaltige Verbindungen enthalten Wasserstoffatomkerne (Protonen). Diese Protonen besitzen einen Kernspin $I = \frac{1}{2}$ und ein magnetisches Moment. Werden solche Verbindungen in ein starkes Magnetfeld \vec{H}_0 gebracht, so nehmen die Kernspins zwei Vorzugsrichtungen bezüglich dieses Magnetfeldes \vec{H}_0 ein: die parallele und die antiparallele. In diesen beiden Lagen präzedieren die Kernspins um die Richtung des Magnetfeldes \vec{H}_0 mit der sogenannten Larmor-Frequenz, die u. a. der Magnetfeldstärke proportional ist. Diese Protonen absorbieren elektromagnetische Strahlung der gleichen Frequenz und geben damit Anlaß zu einem magnetischen Protonenresonanzspektrum.

Spürten alle Protonen einer Molekel das gleiche, nämlich das von außen angelegte Magnetfeld, dann träte nur ein einziges Signal auf. Da sich im allgemeinen aber jedes einzelne Proton einer Molekel in einer anderen «chemischen» Umgebung befindet, wird es auch unterschiedlich abgeschirmt, erfährt also nicht die volle, von außen angelegte Magnetfeldstärke. Diese unterschiedliche Abschirmung wird die «chemische Verschiebung» der Wasserstoffatomkerne genannt.

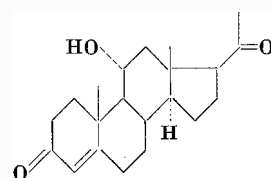
In der Praxis ist es üblich, die Sendefrequenz konstant zu halten und die Magnetfeldstärke zu variieren. Durch eine sukzessive Erhöhung derselben (Zunahme von links nach rechts

⁵ Einführungen in die magnetische Kernresonanzspektroskopie geben u. a.: L. M. JACKMAN, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London 1959; J. A. POPLÉ, W. G. SCHNEIDER und H. J. BERNSTEIN, *High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance*, McGraw-Hill, New York 1959; JOHN D. ROBERTS, *Nuclear Magnetic Resonance*, McGraw-Hill, New York 1959; H. STREHLOW, *Magnetische Kernresonanz und chemische Struktur*, Verlag Steinkopff, Darmstadt 1962; Kurze Übersicht: R. F. ZÜRCHER, *Chimia* 17 (1964) 175–84.

im Spektrum) wird aber für alle Protonen einmal die Resonanzbedingung geschaffen.

Warum sind nun die Protonenresonanzspektren von Steroiden besonders interessant? Alle Steroide haben das gleiche Grundgerüst, das aus drei anellierten Sechsringen und einem Fünfring besteht (Abb.1). Das 5 α ,14 α -Androstan kann als Grundkörper für die weitere Diskussion angesehen werden. Es enthält nur Kohlenstoff- und Wasserstoffatome und die Ringe sind alle *trans*-verknüpft, d. h. sie liegen alle ungefähr in einer Ebene. Über dieser Ebene sitzen die beiden tertiären Methylgruppen. Die Wasserstoffatomkerne der beiden rotierenden tertiären Methylgruppen, die 18- und 19-Wasserstoffatome, geben Anlaß zu zwei scharfen Signalen, die sich deutlich aus dem breiten Untergrund der Signale aller übrigen Protonen herausheben. *Diese Methylwasserstoffatome sind daher dazu prädestiniert, gleichsam als Meßsonden ihre Umgebung auszukundschaften.*

Die Ausmessung der Spektren von mehreren hundert ganz verschieden, ein- und mehrfach substituierten Steroiden ergab nun, daß der *Einfluß jedes Substituenten in einer bestimmten Stellung auf die beiden Methylgruppen von signifikanten Ausnahmen abgesehen eine Konstante ist* und daß die totale chemische Verschiebung der 18- und 19-Wasserstoffatomkerne durch eine einfache Summierung der Einflüsse der einzelnen Substituenten erhalten werden kann. Dies soll am Beispiel des 3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^4 -pregnens erläutert werden.



3,20-Dioxo-11 α -hydroxy- Δ^4 -pregnen

	19-H	18-H
5 α ,14 α -Androstan	Hz ⁶ : 47,5 δ^6 : 0,792	Hz ⁶ : 41,5 δ^6 : 0,692
Δ^4 -3-Keton	25,0 0,417	4,5 0,075
11 α -OH	7,0 0,117	1,5 0,025
17 β -COCH ₃	-0,5 -0,008	-5,0 -0,083
Berechnet	79,0 1,318	42,5 0,709
Gemessen	79,8 1,330	42,5 0,708

Die chemische Verschiebung der 18- und 19-Wasserstoffatomkerne kann einfach berechnet werden. Sie setzt sich zusammen aus der chemischen Verschiebung (gegenüber internem Tetramethylsilan), wie sie im Grundkörper, dem 5 α ,14 α -Androstan, vorliegt. Zu dieser werden die zusätzlichen chemischen Verschiebungen hinzugezählt, die durch die einzelnen Substituenten verur-

⁶ Die Angaben in HERTZ beziehen sich auf eine Resonanzfrequenz von 60 Megahertz. δ : chemische Verschiebung in p.p.m. auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) bezogen.

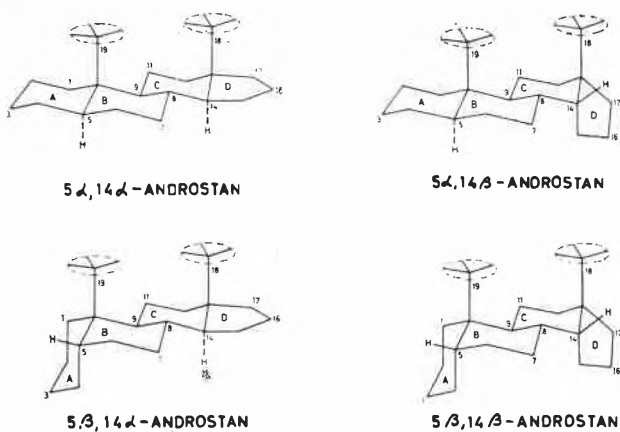


Abb. 2. Isomere Androstane

sacht werden. Diese Werte können Tabellen entnommen werden⁷. Die Abweichungen zwischen berechneten und gemessenen Werten betragen im Normalfall nicht mehr als $\pm 1,0$ Hz. Übereinstimmung mit den für einen bestimmten Strukturvorschlag berechneten Werten ist vielfach ein rasches und scharfes Kriterium für seine Richtigkeit. Wenn axiale und äquatoriale Substituenten am gleichen Kohlenstoffatom wesentlich verschiedene Beiträge zur chemischen Verschiebung der 18- und 19-Wasserstoffatome liefern, was oft der Fall ist, kann gut zwischen den beiden Konfigurationen unterschieden werden.

Bemerkenswert ist auch die Verschiebung der Signale der beiden tertiären Methylgruppen bei den verschiedenen Androstanen, die sich nur durch eine Änderung der Verknüpfung der Ringe A/B bzw. C/D voneinander unterscheiden (Abb. 2). Von einfachen Cyclohexanderivaten und von Zuckern⁸, aber auch von Steroiden⁹ her ist die Regel bekannt, daß die Signale axialer, d.h. über oder unter der Ringebene liegender Wasserstoffatome bei höherer magnetischer Feldstärke auftreten als diejenigen der äquatorialen d.h. ungefähr in der Ringebene liegenden Wasserstoffatome. Entsprechend dieser Regel wird beim $5\beta,14\alpha$ -Androstan das Signal der 19-Wasserstoffatome, die nun mehr oder weniger in der Ebene des Ringes A liegen gegenüber dem $5\alpha,14\alpha$ -Androstan, wo sie über dieser Ebene sind, bei tieferer Magnetfeldstärke erwartet.

Tatsächlich ist das Signal um 8 Hz (0,133 p.p.m.) in dieser Richtung verschoben. Bei den 14β -Androstanen, wo die Ringe C und D im Gegensatz zu den 14α -Androstanen cis-verknüpft sind, tritt sogar eine Verschiebung des Signals der 18-Wasserstoffatome um 18 Hz (0,300 p.p.m.) nach tieferer Magnetfeldstärke ein. Diese Verschiebungen bestätigen daher die Konfiguration der verschiedenen Androstane auf das beste.

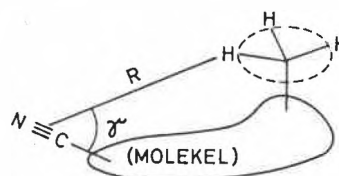
Die Messungen an zahlreichen Spektren von ganz verschiedenen substituierten Steroiden ermöglichten es, eine Tabelle aufzustellen, worin der Einfluß von Hydroxyl- und Acetoxygruppen, von Ketonen und Doppelbindungen, von Epoxiden, inneren Äthern und Lactonen, von Halogenen und weiteren Substituenten in vielen Stellungen am Steroidgerüst, dann auch von ganz verschiedenen Substituenten in Stellung 17 auf die Lage der Signale der 18- und 19-Wasserstoffatome festgehalten ist. Diese Tabelle leistet bei der Strukturaufklärung gute Dienste. Der Vergleich zwischen berechneter und gemessener chemischer Verschiebung der 18- und 19-Wasserstoffatome ist nämlich eines der empfindlichsten Kriterien für die Richtigkeit einer Struktur, inklusive der Konfiguration, immer vorausgesetzt natürlich, daß sich im übrigen Teil des Spektrums nicht schon grobe Widersprüche finden.

Physikalische Ursache der chemischen Verschiebungen

In den bisherigen Ausführungen wurde rein empirisch festgestellt, daß sich die Einflüsse der einzelnen Substituenten auf die beiden tertiären Methylgruppen additiv verhalten. Wir wollen uns nun noch kurz mit der physikalischen Ursache dieser Einflüsse befassen. Zwei Größen scheinen vor allem eine Rolle zu spielen: die Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität eines Substituenten (dazu werden auch Doppelbindungen gezählt)¹⁰ und sein elektrisches Dipolmoment¹¹.

Ein Substituent oder eine Bindung hat im allgemeinen eine anisotrope magnetische Suszeptibilität. Am Beispiel der Nitrilbindung erläutert (Abb. 3), besagt das, daß je nach dem, ob die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Bindung parallel oder senkrecht zum äußeren Magnetfeld liegt, ein anderer magnetischer Dipol in dieser Bindung in der Richtung des Magnetfeldes induziert wird. Dieser induzierte magnetische Dipol erzeugt ein magnetisches Feld, das z. B. am Orte eines Protons der Methylgruppe eine Zusatz- oder Gegenkomponente zum von außen angelegten Magnetfeld hat. Die so verursachte zusätzliche chemische Verschiebung $\Delta\delta$ beträgt unter Berücksichtigung der Taumelbewegung der Molekel in Lösung

$$\Delta\delta = (3 \cos^2 \gamma - 1) \cdot \Delta\chi / 3 R^3$$



$$\Delta\delta = \frac{1}{3 R^3} \cdot (3 \cos^2 \gamma - 1) \cdot \Delta\chi.$$

- $\Delta\delta$: zusätzliche chemische Verschiebung
 R: Abstand Substituent-Atomkern
 γ : Winkel zwischen Bindungsachse und R
 $\Delta\chi$: Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität der Bindung oder des Substituenten

Abb. 3. Zusätzliche chemische Verschiebung zufolge der Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität eines Substituenten

⁷ Für Einzelheiten sei auf *Helv. Chim. Acta* 46 (1963) 2054 verwiesen.

⁸ R. U. LEMIEUX, R. K. KULLNIG, H. J. BERNSTEIN und W. G. SCHNEIDER, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 6098.

⁹ J. N. SHOOLERY und M. T. ROGERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 5121.

¹⁰ J. A. POPE, *Proc. Roy. Soc. (London)* A 239 (1957) 541, 550; H. M. MCCONNELL, *J. Chem. Physics* 27 (1957) 226.

¹¹ A. D. BUCKINGHAM, *Can. J. Chem.* 38 (1960) 300.

Wir entnehmen der Abb. 3 und der Formel, daß die Größe der chemischen Verschiebung $\Delta\delta$ u. a. von der *relativen* Lage von Substituent zu Proton, ausgedrückt durch den Winkel γ und den Abstand R , abhängt.

Besitzt ein Substituent ein elektrisches Dipolmoment, wie dies im erwähnten Beispiel der Nitrilgruppe der Fall ist, so ist mit diesem Moment ein elektrisches Feld verbunden. Die Komponente dieses Feldes in Richtung der C-H-Bindung am Orte z. B. wiederum eines Protons der Methylgruppe verschiebt die an dieser Bindung beteiligten Elektronen gegen das Proton hin (verstärkte Abschirmung) oder von diesem weg (geschwächte Abschirmung) und beeinflusst damit die chemische Verschiebung – in diesem Fall der Wasserstoffatome der Methylgruppe. Für die chemische Verschiebung zufolge des elektrischen Dipolmomentes eines Substituenten gilt eine ähnliche Abhängigkeit von der *relativen* Lage von Substituent zu Wasserstoffatom wie für diejenige zufolge der Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität eines Substituenten.

Das heißt aber nichts anderes, als daß alle Substituenten und Doppelbindungen, die die gleiche relative Lage bezüglich einer der beiden tertiären Methylgruppen einnehmen, den gleichen Einfluß auf dieselben ausüben sollten.

Die innere Symmetrie der Steroide

Wiederum bieten die Steroide gute Möglichkeiten, um den obenerwähnten Sachverhalt zu überprüfen. 5 α ,14 α -Androstan weist nämlich eine hohe innere Symmetrie auf. In Abb. 4 sind die Spiegelebenen (gestrichelte Linien) eingezeichnet, die die bezüglich der beiden tertiären Methylgruppen (Kreise) äquivalenten Stellungen am Steroidgrundgerüst ineinander überführen.

Aus den Abbildungen 4 und 5a geht somit hervor, daß z. B. eine 1-Ketogruppe auf die 19-Wasserstoffatome den gleichen Einfluß ausüben sollte wie eine 12-Ketogruppe auf die 18-Wasserstoffatome, was auch tatsächlich zutrifft. In beiden Fällen beträgt die durch eine solche Ketogruppe hervorgerufene zusätzliche chemische Verschiebung 22,5 Hz (0,375 p.p.m.). Die Ketogruppe in Stellung 17 am Fünfring ist zwar ungefähr gleichweit von den 18-Wasserstoffatomen entfernt wie die 12-Ketogruppe und zu dieser annähernd äquivalent, aber ihre relative Lage bezüglich dieser tertiären Methylgruppe ist eine andere. Die durch eine 17-Ketogruppe verursachte zusätzliche chemische Verschiebung beträgt in der Folge nur noch 10,0 Hz (0,167 p.p.m.).

Einem anderen Satz von äquivalenten Ketonen gehören die Ketone in den Stellungen 2, 4 und 6 an (Abb. 5b). Dazu gehört

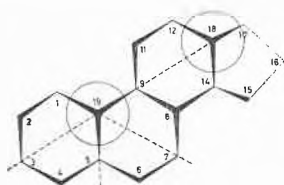


Abb. 4. Die innere Symmetrie des Steroidgrundgerüsts (5 α ,14 α -Androstan). Die Spiegelebenen (gestrichelte Linien) führen die bezüglich der 18- und 19-Methylgruppe (Kreise) äquivalenten Stellungen ineinander über

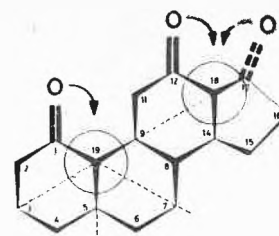


Abb. 5a

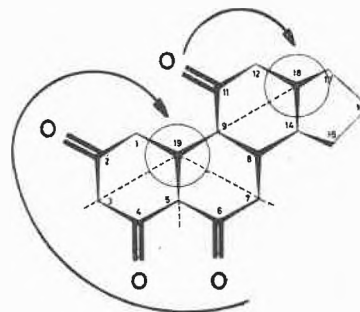


Abb. 5b

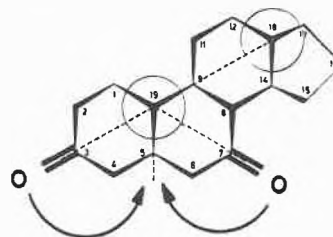


Abb. 5c

Abb. 5a-c. Die bezüglich der 18- und 19-Methylgruppen äquivalenten Ketogruppen

auch das 11-Keton, das bezüglich der 18-Methylgruppe die gleiche Stellung einnimmt. Die Beiträge dieser Ketogruppen zur chemischen Verschiebung der betreffenden Methylgruppen liegen zwischen –1,5 bis –3,0 Hz (–0,025 bis –0,050 p.p.m.).

Einen letzten Satz äquivalenter Ketone bilden die 3- und 7-Ketogruppen, deren Einfluß auf die 19-Wasserstoffatome ebenfalls ungefähr gleich ist (etwa 15,5 Hz; etwa 0,258 p.p.m.) (Abb. 5c).

Die hier anhand der Ketone angestellten Betrachtungen lassen sich auf Doppelbindungen und äquatoriale oder axiale Substituenten übertragen, wo aus Symmetriegründen ebenfalls Sätze äquivalenter Substituenten existieren¹².

Die magnetische Protonenresonanzspektroskopie ist selbstverständlich nicht nur bei der Strukturaufklärung und Konformationsbestimmung von Steroiden nützlich. Die bei den Steroiden gewonnenen Werte für die zusätzlichen chemischen Verschiebungen der Methylgruppen zufolge von Substituenten können überall dort, wo Cyclohexan- und Cyclopentanringsysteme und Methylgruppen vorliegen, ebensogut verwendet werden. Es kommt, wie schon mehrmals betont, nur auf die *relative* Lage von Substituent zu Methylgruppe an.

¹² Für eine weitergehende Diskussion siehe Ref. 7, 2079 ff.

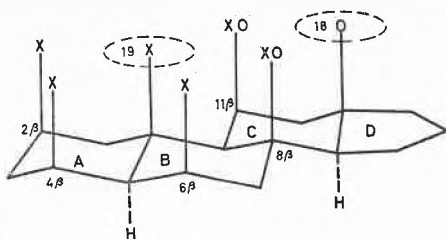


Abb. 6. Die bezüglich der 19-Methylgruppe (×) und 18-Methylgruppe (○) äquivalenten 1,3-diaxialen Stellungen

Konformationsanalyse aufgrund der chemischen Verschiebung

Im folgenden soll – wiederum am Beispiel der Steroide – gezeigt werden, daß die Protonenspinresonanzspektroskopie in günstigen Fällen sogar Aufschluß über die Konformation selbst komplizierter Verbindungen geben kann.

In Abb. 6 sind die bezüglich der 19-Methylgruppe (mit × bezeichneten) und bezüglich der 18-Methylgruppe (mit ○ bezeichneten) äquivalenten 1,3-diaxialen Stellungen abgebildet. Hydroxylgruppen in diesen Stellungen verursachen zusätzliche chemische Verschiebungen der 18- und 19-Wasserstoffatome zwischen 11 bis 16 Hz (0,183 bis 0,267 p.p.m.), Acetoxygruppen normalerweise solche zwischen 9 bis 13 Hz (0,150 bis 0,217 p.p.m.). Aus dem Rahmen fällt die 11β-Acetoxygruppe, deren Einfluß auf die beiden tertiären Methylgruppen ebensogroß sein sollte. Statt dessen verschiebt sie das Signal der 19-Wasserstoffatome nur um 4 Hz (0,067 p.p.m.), dasjenige der 18-Wasserstoffatome nur um 7 Hz (0,117 p.p.m.). Wie ist diese Tatsache zu deuten? Da sich die Hydroxylgruppen normal verhalten und da mit guten Gründen¹² zu erwarten ist, daß eine Hydroxy- und eine Acetoxygruppe etwa gleich stark von einer Methylgruppe in 1,3-diaxialer Stellung abgestoßen werden, kommt eine starke Deformation des Ringes C zufolge Abstoßung als Ursache für diese Diskrepanz schon aus diesem Grunde kaum in Frage. Eine genaue Analyse des Aufspaltungsbildes des Signals des 11α-Wasserstoffatoms zeigt zudem eindeutig, daß der Ring C nicht merklich deformiert sein kann. Wir kommen weiter unten ausführlich auf diese Methode zu sprechen. Dieser Tatbestand findet dann eine einfache Erklärung, wenn postuliert wird, daß die 11β-Acetoxygruppe zufolge ihrer doppelten 1,3-diaxialen Stellung zur 18- und 19-Methylgruppe in ihrer freien Drehbarkeit stark gehindert ist. Die durch die 11β-Acetoxygruppe verursachte, im Vergleich zu den übrigen äquivalenten Acetoxygruppen geringere zusätzliche chemische Verschiebung der 18- und 19-Wasserstoffatome weist also auf ihre besondere Konformation, die sterische Fixierung ihres Acetylrestes, hin.

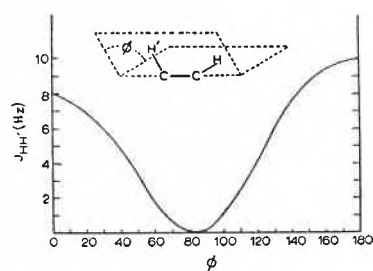
Bestimmung der Konformation mit Hilfe der Kernspinwechselwirkungen

Wir verlassen nun das Gebiet der chemischen Verschiebungen und der damit verbundenen Einsichten in

die Konfiguration und Konformation von Verbindungen und wenden uns der Konformationsanalyse zu, wie sie ermöglicht wird durch ein sorgfältiges Studium der Kernspin-Kernspin-Wechselwirkungen.

Um was handelt es sich hier? Protonen haben einen Kernspin $I = \frac{1}{2}$ und können deshalb nur zwei Vorzugsrichtungen bezüglich eines Magnetfeldes \vec{H}_0 einnehmen, die parallele und die antiparallele. Ein Atomkern mit magnetischem Moment, also z.B. ein Proton polarisiert die umgebenden Elektronen, die ihrerseits die das nächste Atom umgebenden Elektronen polarisieren, usw. Auf diese Weise wird am Ort eines um wenige Bindungen entfernten zweiten Protons ein schwaches Zusatz- oder Gegenfeld zum Magnetfeld \vec{H}_0 erzeugt, je nachdem, ob der Spin des ersten Protons parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld \vec{H}_0 steht. Weil dies praktisch gleich wahrscheinlich ist, in der einen Hälfte der Molekeln der Spin des ersten Protons also parallel, in der andern antiparallel ist, wird das Signal des zweiten Protons – über alle Molekeln summiert – zu einem Dublett aufgespalten, und zwar um so stärker, je stärker die Kopplung, d.h. je größer die Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen ist. Das gleiche gilt *mutatis mutandis* für das Signal des ersten Protons, das ebenfalls zu einem Dublett mit der gleichen Kopplungskonstanten aufgespalten wird¹³.

Eine genaue Analyse der Kernspin-Wechselwirkungen für die Konformationsbestimmung ist vor allem darum interessant, weil die Größe der Kopplungskonstante^{13a} im System $\text{H}'-\text{C}-\text{C}-\text{H}$ eine Funktion des Diederwinkels Φ zwischen den durch $\text{H}'-\text{C}-\text{C}$ und $\text{C}-\text{C}-\text{H}$ definierten Ebenen ist (Abb. 7). KARPLUS hat diese Diederwinkelabhängigkeit theoretisch begründet¹⁴. Praktisch zeigt es sich, daß die Kurve noch durch verschiedene Einflüsse, so z.B. die Elektronegativität der Substituenten, modifiziert wird¹⁶. Wir entnehmen aus ihr, daß dann, wenn die beiden Protonen in der gleichen Ebene liegen ($\Phi = 0^\circ$



Gleichung von KARPLUS

$$J_{\text{HH}'} = \begin{cases} 8,5 \cos^2 \Phi - 0,28 \text{ Hz} & \text{für } 0^\circ \leq \Phi \leq 90^\circ \\ 9,5 \cos^2 \Phi - 0,28 \text{ Hz} & \text{für } 90^\circ \leq \Phi \leq 180^\circ \end{cases}$$

Abb. 7. Proton-Proton-Spin-Kopplungskonstante $J_{\text{HH}'}$ in Funktion des Diederwinkels Φ ¹⁵

¹³ Eine gründliche Einführung in dieses Gebiet wird in den unter Ref. 5 angeführten Werken gegeben.

^{13a} Es werden im folgenden nur die Absolutwerte der Kopplungskonstanten angegeben.

¹⁴ M. KARPLUS, *J. Chem. Physics* 30 (1959) 11.

¹⁵ Die Figur wurde mit einigen Abänderungen dem Artikel von JAMES N. SHOOLERY in dem Buche: *NMR and EPR Spectroscopy*, The NMR Staff of Varian Associates, Pergamon Press, New York 1960, entnommen.

¹⁶ R. J. ABRAHAM und K. G. R. PACHLER, *Molec. Physics* 7 (1964) 165.

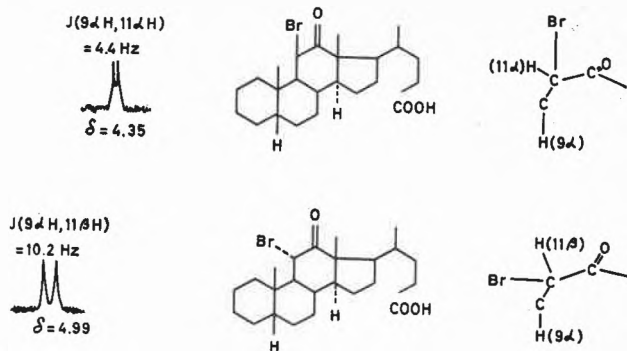
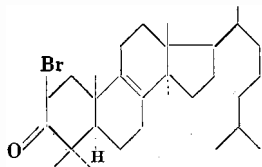


Abb. 8. Bestimmung der Konformation des Ringes C der 11α - und 11β -Brom-12-ketocholansäuren mit Hilfe der Proton-Proton-Spin-Kopplungskonstanten $J(9\alpha\text{-H}, 11\text{-H})$

bzw. 180°), die Kopplungskonstante und damit die Aufspaltung eines Signals groß ist, und zwar etwas größer im Falle einer *trans*-Anordnung. Bei einem Diederwinkel von rund 90° tritt praktisch weder eine Kopplung noch Signalaufspaltung ein.

Besonders einfach und übersichtlich kann das Vorgehen an den beiden in Stellung 11 isomeren 11-Brom-12-ketocholansäuren¹⁷ erläutert werden (Abb. 8). Das Signal des Wasserstoffatoms in Stellung 11 wird nämlich unter dem Einfluß des Bromatoms am gleichen Kohlenstoffatom stark nach tiefer Magnetfeldstärke verschoben und ist deshalb im Spektrum leicht erkennbar. Dieser Wasserstoffatomkern koppelt nur mit einem einzigen anderen Wasserstoffatomkern, nämlich demjenigen in Stellung 9α , einem axialen, unterhalb der Ringebene liegenden Wasserstoffatom. Ist das Bromatom in 11β -Stellung, so bildet in einem nichtdeformierten Cyclohexanring in Sesselform das äquatoriale 11α -H mit dem 9α -H einen Diederwinkel von 60° . Aus der zu 4,4 Hz gemessenen Kopplungskonstanten $J(9\alpha\text{-H}, 11\alpha\text{-H})$ kann auf einen Diederwinkel von 53° geschlossen werden, wenn eine von ABRAHAM und HOLKER¹⁸ bei 2-Brom-3-ketosteroiden empirisch gewonnene, modifizierte Karplus-Gleichung (Abb. 7) verwendet wird. Der Ring C wird also trotz der sicher starken und doppelten 1,3-diaxialen Abstoßung des 11β -Bromatoms durch die beiden tertiären Methylgruppen nicht merklich deformiert. Dies ist sehr überraschend, indem nämlich z. B. im ganz ähnlich gelagerten Fall des 2- β -Brom-3-keto- Δ^8 -lanostens



eine sehr starke Deformation auftritt (Ring A in Twist-Form), wie Ultraviolett- und Infrarotspektren andeuten und wie durch die Protonenspinresonanz bestätigt werden konnte¹⁸. Dieses Verhalten findet sich übrigens auch bei 2- β -Hydroxy- und 2- β -Acetoxy-3-ketosteroid-

den^{19, 20}. Dagegen sind 3-Keto-4- β -Acetoxy-cholestan¹⁹ nur wenig und 11- β -Acetoxy- und 11- β -Acetoxy-12-keto-Steroide²¹ praktisch nicht deformiert, trotzdem die Acetoxygruppe ebenfalls in der ungünstigen 1,3-diaxialen Stellung zur 19-Methylgruppe und im letzten Fall auch noch zur 18-Methylgruppe steht.

Eine weitere Überraschung hält die 11α -Brom-12-ketocholansäure bereit. Statt des erwarteten Diederwinkels von 180° zwischen dem axialen, unter der Ringebene liegenden 9α -Wasserstoffatom und dem ebenfalls axialen, jedoch über der Ringebene liegenden 11β -Wasserstoffatom beträgt der gefundene Diederwinkel nur 148° , wie aufgrund der Kopplungskonstanten von 10,2 Hz und der modifizierten Gleichung von KARPLUS¹⁸ berechnet wird. Wie kommt diese Deformation des Ringes C zustande? Eine Durchsicht der Literatur¹⁸⁻²³ zeigt, daß alle in α -Stellung substituierten Ketosteroide, deren Substituenten in der gleichen Ebene liegen wie die Carbonylgruppe, merklich deformiert sind. LEHN und OURISSON²² haben darauf hingewiesen, daß diese Deformation wahrscheinlich eine Folge der Wechselwirkung zwischen den beiden Gruppendifolen (Carbonylgruppe und Substituent) ist. Im Fall der 11α -Brom-12-ketocholansäure tritt aber noch eine zusätzliche Wechselwirkung auf, nämlich diejenige zwischen dem 11α -Bromatom und dem 1β -Wasserstoffatom, die ohne Deformation nur um etwa 1,7 Å voneinander entfernt wären. [Die Summe der Wirkungsradien von H und Br beträgt nach STUART²⁴ 2,6 Å.] Während bei den übrigen α -Brom-ketosteroiden das Bromatom mit der Carbonylgruppe einen Diederwinkel von 13° bis 27° bildet, beträgt dieser hier, vermutlich zufolge dieser zusätzlichen Wechselwirkung, sogar 32° .

Neben der Diederwinkelabhängigkeit im System H-C-C-H' ist auch eine Winkelabhängigkeit der allylischen Protonen-Spin-Spin-Kopplungskonstanten im System H-C=C-C-H bekannt²⁵, die aber wegen der Kleinheit der Kopplungskonstanten (über 4 Bindungen!) sich weniger zu quantitativen Aussagen eignet. Wenn auch die aufgrund der Diederwinkelabhängigkeit der Kopplungskonstanten berechneten Winkel höchstens auf ein paar Grad genau sind²⁶ und die Karplus-Gleichung von Fall zu Fall den empirisch gewonnenen Werten angepaßt werden muß, so gehört sie doch zu den besten quantitativen Methoden zur Konformationsanalyse, besonders wenn sie zusammen mit den eingangs erwähnten Techniken angewendet wird.

¹⁹ K. L. WILLIAMSON und W. S. JOHNSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 4623.

²⁰ K. KURIYAMA, E. KONDO und K. TORI, *Tetrahedron Letters* 1963, 1485.

²¹ R. F. ZÜRCHER, wird veröffentlicht.

²² J.-M. LEHN und G. OURISSON, *Bull. Soc. Chim. France* 1963, 1113.

²³ K. TORI, *Ann. Rep. Shionogi Res. Lab.* 13 (1963) 109.

²⁴ H. A. STUART, *Die Physik der Hochpolymeren*, 1. Band: *Die Struktur des freien Moleküls*, Springer-Verlag, Berlin 1952.

²⁵ D. J. COLLINS, J. J. HOBBS und S. STERNHELL, *Australian J. Chem.* 16 (1963) 1030.

²⁶ M. KARPLUS, *J. Amer. Chem. Soc.* 85 (1963) 2870.

¹⁷ Diese beiden Substanzen verdanken wir Prof. Dr. T. REICHSTEIN.
¹⁸ R. J. ABRAHAM und J. S. W. HOLKER, *J. Chem. Soc. (London)* 1963, 806.