

## Untersuchung von Hydroxysteroiden mit der Trifluoracetyl-Sensortechnik

WOLFGANG VOELTER, GÜNTHER JUNG, EBERHARD BREITMAIER und ERNST BAYER

Chemisches Institut der Universität Tübingen\*

(Der Schriftleitung zugegangen am 17. Juli 1970)

**Zusammenfassung:** Die chemischen Verschiebungen der  $\text{CF}_3$ -Signale in  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren der Trifluoressigsäureester von Hydroxysteroiden sind von der Konfiguration der Hydroxyl-Gruppe in

diesen Verbindungen abhängig. Der Einfluß von Mehrfachbindungen, Substituenten und Wasserstoffbrücken wird diskutiert.

**Summary:** Investigations on hydroxysteroids by the trifluoroacetyl sensor technique. The configuration of the hydroxyl group in hydroxysteroids may possibly be determined from the chemical shifts of

the trifluoroacetyl signals in the fluorine magnetic resonance spectra of the corresponding steroid trifluoroacetates. The influence of multiple bonds, substituents, and hydrogen bonding is discussed.

Bei Trifluoressigsäureestern von Hydroxyverbindungen hängt die chemische Verschiebung der Fluorsignale in den  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren charakteristisch von der chemischen Umgebung der Trifluoracetyl-Gruppe ab<sup>1-3</sup>. In dieser Arbeit sollen die Einflüsse von Mehrfachbindungen, von Substituenten und von Wasserstoffbrücken erörtert werden.

Tab. 1 zeigt die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ -Werte in ppm) der  $\text{CF}_3$ -Signale einiger *O*-Trifluor-

acetyl-substituierter Androstane und Androstene gegen Trifluoressigsäuremethylester als innerem Standard. Für *O*-Trifluoracetyl-Gruppen am gesättigten C-3 liegt  $\delta$  zwischen 0,3 und 0,4 ppm. Eine Ausnahme bildet Androsteronyl-trifluoracetat mit  $\delta = 0,275$  ppm. Diese Verschiebung nach tieferem Feld könnte durch besonders begünstigte Wasserstoffbrücken der axialen H-Atome an C-1 und C-5 mit der Trifluormethyl- oder der Carbonyl-Gruppe erklärt werden (Abb. 1):

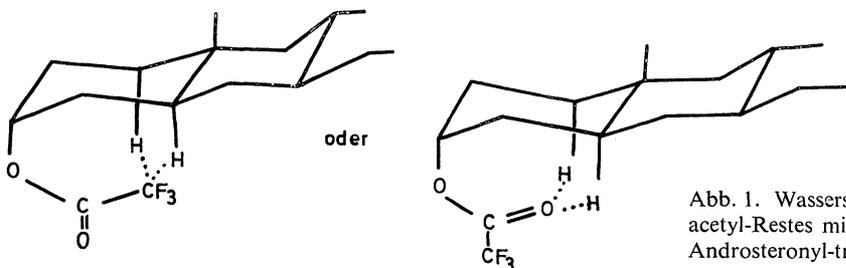


Abb. 1. Wasserstoffbrücken des Trifluoracetyl-Restes mit axialen H-Atomen beim Androsteronyl-trifluoracetat.

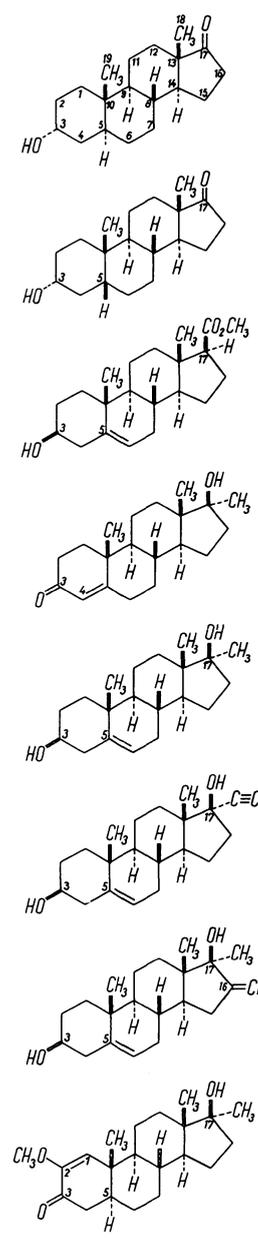
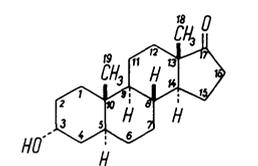
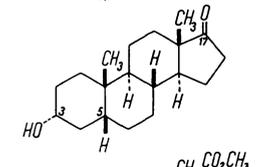
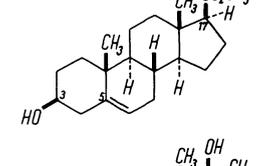
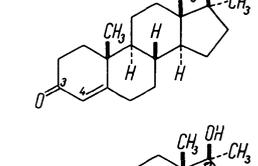
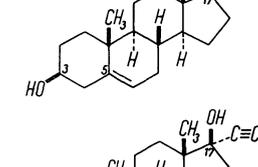
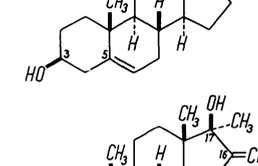
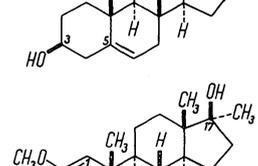
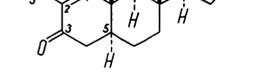
\* Postanschrift: Dr. W. VOELTER, D-74 Tübingen, Wilhelmstraße 33.

<sup>1</sup> E. BREITMAIER, W. VOELTER, G. JUNG u. E. BAYER, *Angew. Chem.* **82**, 82 [1970]; *Angew. Chem. int. Ed.* **9**, 75 [1970].

<sup>2</sup> G. JUNG, W. VOELTER, E. BREITMAIER u. E. BAYER, *Steroids* **15**, 275 [1970].

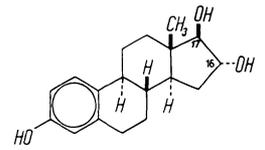
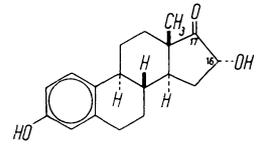
<sup>3</sup> W. VOELTER, E. BREITMAIER, G. JUNG u. E. BAYER, *Organic Magnetic Resonance* **2**, 251 [1970].

Tab. 1. Chemische Verschiebungen der  $CF_3$ -Signale von *O*-Trifluoracetyl-substituierten-Androstan- und Androsten-Derivaten.

<i>O</i> -Trifluoracetyl-Derivat von	$\delta$ -Werte [ppm] der $CF_3$ -Signale an		
	C-3	C-17	
Androsteron	0,275	—	
3 $\alpha$ -Hydroxy-5 $\beta$ -androstan-17-on	0,375	—	
3 $\beta$ -Hydroxy-5-androsten-17 $\beta$ -carbonsäure-methylester	0,355	—	
17 $\alpha$ -Methyltestosteron	—	0,59	
17 $\alpha$ -Methyl-5-androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol	0,345	0,585	
17 $\alpha$ -Äthynyl-5-androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol	0,35	0,285	
17 $\alpha$ -Methyl-16-methylen-5-androsten-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol	0,345	0,0	
17 $\beta$ -Hydroxy-2-methoxy-17 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -andro-1-en-3-on	—	0,52	

Tab. 2. Chemische Verschiebungen der CF<sub>3</sub>-Signale von *O*-trifluoracetylierten Östratrien-Derivaten.

<i>O</i> -Trifluoracetyl-Derivat von	$\delta$ -Werte [ppm] der CF <sub>3</sub> -Signale an		
	C-3	C-16	C-17
16 $\alpha$ -Hydroxy-östron	- 0,145	- 0,345	-
Östriol	- 0,155	- 0,01 oder + 0,035	+ 0,035 oder - 0,01



Für diese Annahme spricht die Verschiebung des Signals in Dimethylsulfoxid nach  $\delta = 0,3$  ppm, da dieses Lösungsmittel als starker Akzeptor intramolekulare Wasserstoffbrücken bricht. Die chemischen Verschiebungen der CF<sub>3</sub>-Gruppen an C-3 in den bisher gemessenen 3-*O*-Trifluoracetyl-Derivaten von  $\Delta^5$ -Steroiden liegen in dem engen Bereich zwischen 0,34 und 0,36 ppm. Die CF<sub>3</sub>-Signale von *O*-Trifluoracetyl-Gruppen am tertiären C-17 sind im Vergleich zu den Signalen dieses Substituenten am sekundären C-3 nach höherem Feld verschoben. Befindet sich an C-17 neben der *O*-Trifluoracetyl- eine Methyl-Gruppe, so liegen die chemischen Verschiebungen der CF<sub>3</sub>-Signale zwischen 0,5 und 0,6 ppm.

Eine Ausnahme bildet das CF<sub>3</sub>-Signal an C-17 von 17 $\alpha$ -Methyl-16-methylen-5-androsten-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol-bis(trifluoracetat) mit  $\delta = 0$  ppm. Ob die Methyl-Gruppe an C-16 diese starke Verschiebung nach tieferem Feld verursacht, oder ob sich bei der Trifluoracetylierung die Konfiguration dieses Steroids ändert, ist nicht zu entscheiden. Steht an C-17 als zweiter Substituent statt einer Methyl- eine Äthynylgruppe, so liegt das CF<sub>3</sub>-Signal der *O*-Trifluoracetyl-Gruppe bei tieferem Feld ( $\delta = 0,285$  ppm).

In Tab. 2 sind die  $\delta$ -Werte der *O*-Trifluoracetyl-Derivate von 16 $\alpha$ -Hydroxyöstron und Östriol aufgeführt. Abb. 2 zeigt das <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum des pertrifluoracetylierten Östriols in Tetrachlorkohlenstoff. Als Folge des „Ringstromeffektes“ liegen die

<sup>19</sup>F-Signale der *O*-Trifluoracetyl-Gruppe an C-3 bei sehr tiefem Feld zwischen  $-0,12$  und  $-0,15$  ppm. Erwartungsgemäß müßten sekundäre *O*-Trifluoracetyl-Gruppen an C-16 Signale bei etwa 0,4 ppm verursachen. Unter dem Einfluß elektronenziehender Gruppen kann dieses Signal jedoch bei wesentlich tieferem Feld erscheinen, wie die Beispiele Östriol und 16 $\alpha$ -Hydroxyöstron zeigen.

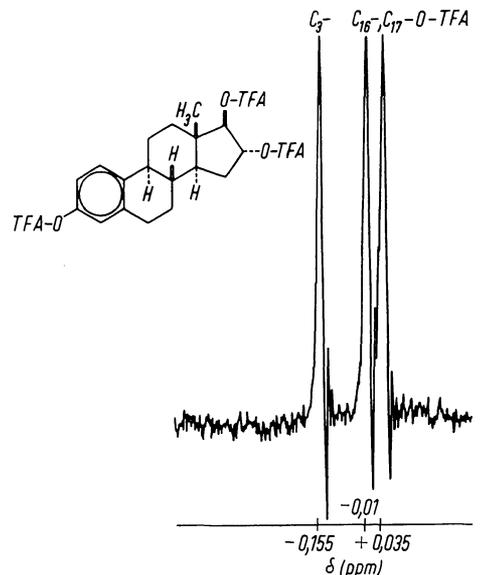
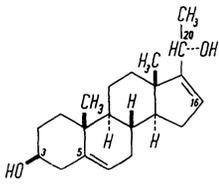
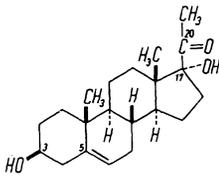
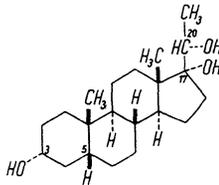
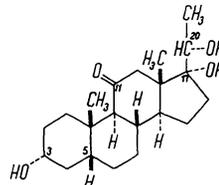
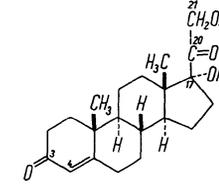


Abb. 2. <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum von pertrifluoracetyliertem Östriol in Tetrachlorkohlenstoff, 56,4 MHz.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen der  $CF_3$ -Signale von *O*-trifluoracetylierten Pregnan-, Pregnen- und Pregnadien-Derivaten.

<i>O</i> -Trifluoracetyl-Derivat von	$\delta$ -Werte [ppm] der $CF_3$ -Signale an			
	C-3	C-17	C-20	
5,16-Pregnadien-3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -diol	0,34	—	0,22	
3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-5-pregnen-20-on	0,35	0,325	—	
5 $\beta$ -Pregnan-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -triol	0,33	—	0,245	
3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -Trihydroxy-5 $\beta$ -pregnan-11-on	0,345	—	0,195	
17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion-21-acetat (REICHSTEINS Substanz S-acetat)	—	0,02	—	

Tab. 3 zeigt die chemischen Verschiebungen der  $CF_3$ -Signale einiger *O*-trifluoracetylierter Pregnan-, Pregnen- und Pregnadien-Hydroxyderivate. Die  $^{19}F$ -Signale der *O*-Trifluoracetyl-Gruppen an C-3 liegen in dem für 3-Hydroxyandrostane gefundenen Bereich. Das Signal der *O*-Trifluoracetyl-Gruppe an C-20 ist im 5,16-Pregnadien-3 $\beta$ ,20 $\alpha$ -diol-bis(trifluoracetat) ( $\delta = 0,22$  ppm) gegenüber

dem entsprechenden Signal des 5 $\alpha$ -Pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol-ditrifluoracetats ( $\delta = 0,5$  ppm)<sup>3</sup> durch die benachbarte Doppelbindung nach tieferem Feld verschoben. 5 $\beta$ -Pregnan-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -triol und 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -Trihydroxy-5 $\beta$ -pregnan-11-on werden unvollständig trifluoracetyliert. Möglicherweise wird die OH-Gruppe an C-17 infolge sterischer Hinderung nicht verestert. Die Unterschiede in der

chemischen Verschiebung der  $\text{CF}_3$ -Gruppen am tertiären C-17 in  $17\alpha,21$ -Dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion-21-acetat-17-trifluoracetat ( $\delta = 0,02$  ppm) und  $3\beta,17\alpha$ -Dihydroxy-5-pregnen-20-on-ditrifluoracetat ( $\delta = 0,325$  ppm) sind relativ groß. Eine Konfigurationsänderung bei der Trifluoracetylierung ist daher nicht auszuschließen.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. W. V. dankt für ein Habilitationsstipendium. Der Firma E. MERCK sei für Steroidproben gedankt.

### Methoden

Zur Darstellung der *O*-Trifluoracetyl-substituierten Steroide werden 30 mg Steroid in einigen ml Trifluoressigsäure-anhydrid gelöst. Löst sich das Steroid dabei unvollständig, so wird zur vollständigen Lösung noch

etwas Methylenchlorid zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 15 min wird zur Trockne eingedampft. Zur vollständigen Entfernung entstandener Trifluoressigsäure und überschüssigen Trifluoressigsäure-anhydrids wird das Trifluoracetyl-Derivat in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. Die *O*-trifluoracetylierten Steroide werden über Diphosphorpentoxid und Kaliumhydroxid 12 h unter Hochvak. (0,05 Torr) bei Raumtemperatur getrocknet.

Die  $^{19}\text{F}$ -NMR-Messungen werden an einem Varian HA-60-Gerät (56,4 MHz) bei  $30^\circ\text{C}$  durchgeführt. Die Probenröhrchen enthalten Lösungen von 10 bis 30 mg trifluoracetyliertem Steroid in 0,4 ml Tetrachlorkohlenstoff mit 2% Trifluoressigsäure-methylester als innerem Standard. Die chemischen Verschiebungen der Trifluoracetyl-Signale werden durch Seitenbandenmodulation der Spektren bestimmt.