

Zirkulardichroismus und Raumstruktur

Neuere Ergebnisse im Steroid-Gebiet

Von Prof. Dr. L. VELLUZ und Dr. M. LEGRAND*)

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, Paris VII

Drehungsvermögen und Zirkulardichroismus sind eine Folge der Wechselbeziehungen zwischen dem elektromagnetischen Feld polarisierten Lichtes und optisch aktiven Verbindungen. Der Zirkulardichroismus steht in enger Beziehung zur energetischen Seite der Erscheinung, denn er gibt den Unterschied der Absorption von rechts- und links-zirkular polarisiertem Licht durch die asymmetrischen Moleküle wieder. Es wird eine Registrier- und Meßapparatur beschrieben, die die Aufnahme des Dichroismus zwischen 220 und 600 m μ erlaubt. Ferner werden die Ergebnisse der Untersuchung von gesättigten und ungesättigten Steroidketonen mitgeteilt. Die Methode eignet sich weiter für quantitative Bestimmungen optisch aktiver Substanzen.

Einleitung

Asymmetrische Chromophore oder solche, die in einer asymmetrischen Umgebung liegen, absorbieren rechts- und links-zirkular polarisiertes Licht verschieden. Man nennt diese Erscheinung Zirkulardichroismus. Die Kurven für die Absorptionsdifferenz in Abhängigkeit von der Wellenlänge haben dasselbe Aussehen wie die Absorptionsbanden im Ultravioletten oder im Sichtbaren. Sie werden vor allem charakterisiert durch ihre Intensität und die Lage der Maxima, durch die Bandenbreite im Fall einer einfachen Kurve und die Feinstruktur in Fällen, wo eine Schwingungsstruktur der Banden erkennbar ist. Sie sind positiv oder negativ, da der Absorptionskoeffizient für links-zirkulares Licht höher oder niedriger sein kann als für rechts-zirkulares Licht.

Die dichroitische Absorption ist immer schwach; sie beträgt höchstens einige Hundertstel der bei natürlichem Licht gemessenen mittleren Absorption. Die Schwierigkeit, sie zu messen, ist der Grund dafür, daß diese Eigenschaft bis jetzt zur Untersuchung von organischen optisch aktiven Strukturen nur wenig verwendet worden ist. Interessante frühere Arbeiten haben allerdings zu ersten Bestimmungen und zum theoretischen Verständnis des Phänomens des Zirkulardichroismus geführt¹⁾. Insbesondere hat W. Kuhn^{2a)} den quantitativen Zusammenhang zwischen Rotationsvermögen und Zirkulardichroismus nachgewiesen und gezeigt, daß auf Grund dieses Zusammenhangs ein tieferes Verständnis schon bekannter Beziehungen^{1b)} zwischen optischer Aktivität und Molekülstruktur sowie eine Erweiterung dieser Beziehungen möglich ist. Die von Kuhn formulierten allgemeinen Gesetze haben jedoch nur für eine ziemlich beschränkte Anzahl von Strukturen die quantitative Formulierung erhalten, die allein die Anwendung dieser Gesetze ermöglicht.

Nun wurde kürzlich²⁾ in unseren Laboratorien zusammen mit M. Grosjean das erste Gerät verwirklicht, das es erlaubt, Kurven des Zirkulardichroismus im UV und im sichtbaren Gebiet ebenso leicht und schnell zu messen wie eine gewöhnliche Absorptionskurve. Dies hat es uns ermöglicht, das Verhalten einer großen Zahl von optisch aktiven Verbindungen zu untersuchen.

Wir beschränken uns zunächst auf die Untersuchung von gesättigten und ungesättigten Ketonen der Steroid-Reihe. Die Konformationen dieser Verbindungen sind genau fest-

gelegt. Die Ketogruppe weist bei 300 m μ eine Absorptionsbande von geringer Intensität auf, was für die Bestimmung des Dichroismus bei Chromophoren, die nicht selbst asymmetrisch sind, notwendig ist.

Messung des Zirkulardichroismus

Das Gerät²⁾ arbeitet nach folgendem Prinzip (Abb. 1)*):

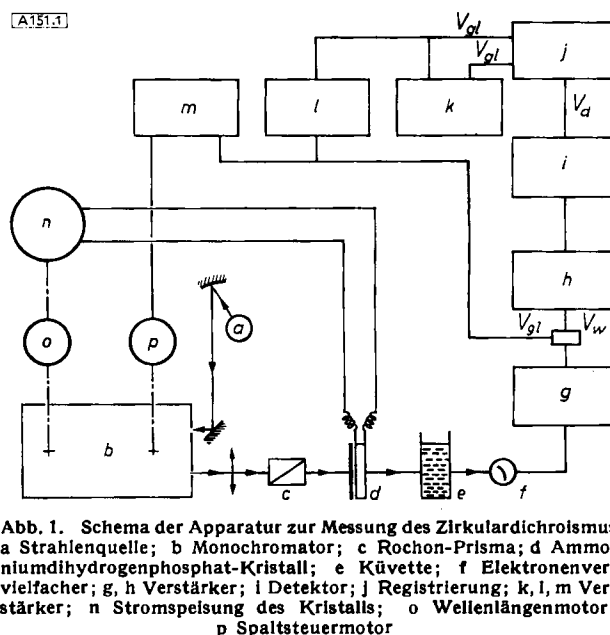


Abb. 1. Schema der Apparatur zur Messung des Zirkulardichroismus a Strahlenquelle; b Monochromator; c Rochon-Prisma; d Ammoniumdihydrogenphosphat-Kristall; e Küvette; f Elektronenvervielfacher; g, h Verstärker; i Detektor; j Registrierung; k, l, m Verstärker; n Stromspeisung des Kristalls; o Wellenlängenmotor; p Spaltsteuermotor

Ein Bündel von monochromatischem, durch ein Rochon-Prisma polarisiertem Licht durchsetzt eine Lamelle von Ammonium-dihydrogen-phosphat, die senkrecht zur optischen Achse geschnitten wurde. Dieser Kristall wird, wenn er einem parallel zur Achse gerichteten elektrischen Feld ausgesetzt wird, doppelbrechend. Wenn man die Lamelle passend orientiert und sie einem Wechselstromfeld aussetzt, erhält man ein Lichtbündel, das während einer halben Periode von einer rechts- in eine links-zirkulare Polarisation übergeht und dabei alle Stadien elliptischer Polarisation durchläuft. Nach Durchgang durch die zu untersuchende dichroitische Lösung erzeugt der Strahl am Ausgang des Elektronenvervielfachers eine Spannung, die aus einer Gleichstromkomponente V_{gl} und einer Wechselstromkomponente V_w besteht. Diese letztere wird verstärkt und gleichgerichtet (V_d) und hernach mit der Gleichstromkomponente verglichen. Das Verhältnis der beiden Spannungen V_d/V_{gl} ist eine lineare Funktion der

*) Unter Mitarbeit von Dr. A. Lacam und R. Viennet.

1) a) W. Kuhn u. H. Biller, Z. physik. Chem., Abt. B 29, 1 [1935]; W. Kuhn, Annu. Rev. phys. Chem. 9, 417 [1958]; b) K. Freudenberg, Mh. Chemie 85, 537 [1954]; c) M. Kobayashi, J. chem. Soc. Japan 64, 129 [1934]; G. Bruhat u. P. Guenard, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 203, 784, 862 [1936]; J. P. Mathieu, Ann. Physique (11) 19, 335 [1944].

2) M. Grosjean u. M. Legrand, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 251, 2150 [1960].

*) Hersteller: Jouan, Paris (113 Bld. St. Germain).

Differenz der molekularen Absorptionskoeffizienten. Im folgenden werden wir diese Differenz der Koeffizienten mit $\Delta\epsilon$ bezeichnen.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen über eine Zeitspanne von mehreren Monaten entspricht einem Fehler σ von 0,9 %. Die Genauigkeit in Bezug auf den absoluten Wert von $\Delta\epsilon$ ist nicht so leicht feststellbar, denn es gibt in der Literatur nur wenige sichere Zahlenwerte.

Geeicht wurde erstens rechnerisch aus den charakteristischen Daten des Apparates, zweitens durch Vergleich des Dichroismus einer Chromtartrat-Lösung nach Cotton³⁾, der mit unserer Apparatur und mit einem klassischen Ellipsometer gemessen wurde. Die beiden Messungen weichen bei den verwendeten Wellenlängen (grüne Linie und gelbe Doppellinie von Quecksilber) um weniger als 1 % voneinander ab. Wir haben außerdem die lineare Abhängigkeit der optisch-dichroitischen Dichte Δd von der Konzentration untersucht und bestätigt (Abb. 2).

Der Einfluß des Lösungsmittels wurde nachgewiesen am $\Delta^{1,4}$ -Cholestadien-3-on (Abb. 3), wo sich die bereits bekannte Wirkung einer Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels auf die Übergänge $n \rightarrow \pi^*$ beobachten ließ: hypsochrome Verschiebung des Maximums, Erhöhung der Absorptionsintensität, Verlust der Feinstruktur. Als Lösungsmittel wurde schließlich Dioxan beibehalten, in dem die meisten Verbindungen löslich sind, und mit dem man eine immer noch deutliche Feinstruktur erkennen kann.

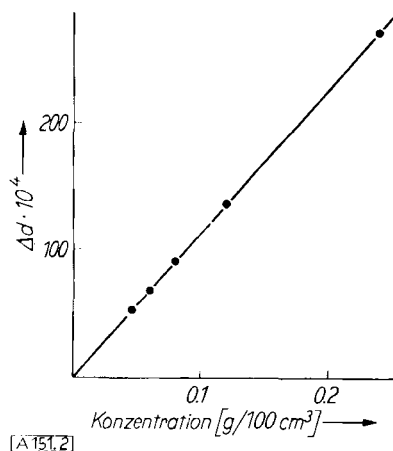


Abb. 2. Abhängigkeit der optisch-dichroitischen Dichte Δd von der Konzentration

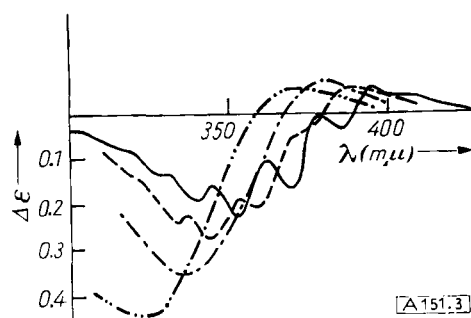


Abb. 3. Lösungsmitteabhängigkeit des Dichroismus bei $\Delta^{1,4}$ -Cholestadien-3-on. — in Isooctan; ---- in Dioxan, in Chloroform; - · - · - in Methanol

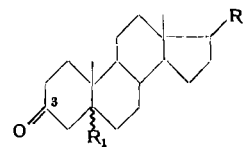
Die Bestimmungen wurden in den meisten Fällen in Küvetten von 1 bis 2 cm Länge mit Substanzmengen von 5 bis 15 mg, je nach der dichroitischen Intensität des Chromophors, ausgeführt.

Um die Resultate zu vereinheitlichen und um hervorzuheben, daß Produkte, die einen gegebenen Chromophor in einer bestimmten unmittelbaren Umgebung besitzen, eine dichroitische Absorption aufweisen, die sich lediglich durch ihre Amplitude unterscheidet, haben wir den Begriff der normalisierten Kurve verwendet. Die normalisierte Kurve erhält man, wenn man die Ordinate jedes Kurvenpunktes durch die Ordinate des Hauptmaximums dividiert. Für eine gegebene Gruppe von Substanzen kann man

³⁾ A. Cotton, Ann. Chim. Physique (7) 8, 358 [1896].

nun eine mittlere Kurve aufstellen, indem man für jede Wellenlänge das Mittel der reduzierten Ordinaten aller Komponenten bildet.

Untersuchte gesättigte Ketosteroide (in Klammern $\Delta\epsilon_{\max}$):

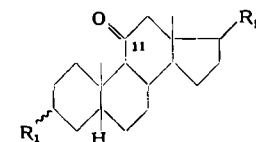


I	$R_1 = \alpha\text{-H}$	$R_2 = \text{OH}$	(0,901)
II	$R_1 = \alpha\text{-H}$	$R_2 = \text{OAc}$	(1,073)
III	$R_1 = \alpha\text{-H}$	$R_2 = \text{CH}_3$	(1,108)

IV	$R_1 = \alpha\text{-H}$	$R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	(1,132)
----	-------------------------	---	---------

V	$R_1 = \beta\text{-H}$	$R_2 = \text{OH}$	(-0,304)
VI	$R_1 = \beta\text{-H}$	$R_2 = \text{OAc}$	(-0,426)
VII	$R_1 = \beta\text{-H}$	$R_2 = \text{CH}_3$	(-0,423)

VIII	$R_1 = \beta\text{-H}$	$R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	(-0,438)
------	------------------------	--------------------------------	----------



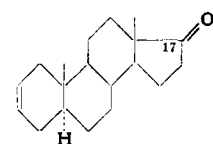
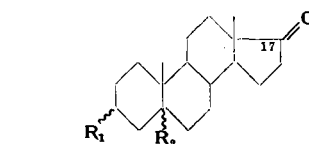
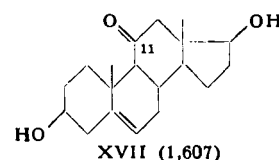
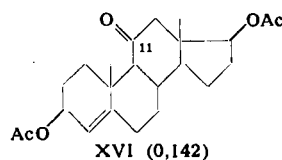
IX	$R_1 = \alpha\text{-OH}$	$R_2 = \text{H}$	(0,253)
X	$R_1 = \alpha\text{-OAc}$	$R_2 = \text{H}$	(0,363)
XI	$R_1 = \alpha\text{-OAc}$	$R_2 = \text{OAc}$	(0,195)

XII	$R_1 = \alpha\text{-OH}$	$R_2 = \text{CO}_2\text{H}$	(0,342)
-----	--------------------------	-----------------------------	---------

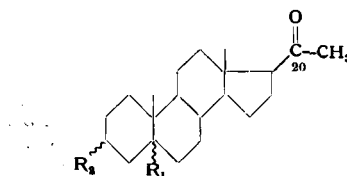
XIII	$R_1 = \alpha\text{-OH}$	$R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	(0,336)
------	--------------------------	--------------------------------	---------

XIV	$R_1 = \alpha\text{-OAc}$	$R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$	(0,506)
-----	---------------------------	--------------------------------	---------

XV	$R_1 = \alpha\text{-OH}$	$R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$ CH_3 CH_2OH	(0,388)
----	--------------------------	---	---------

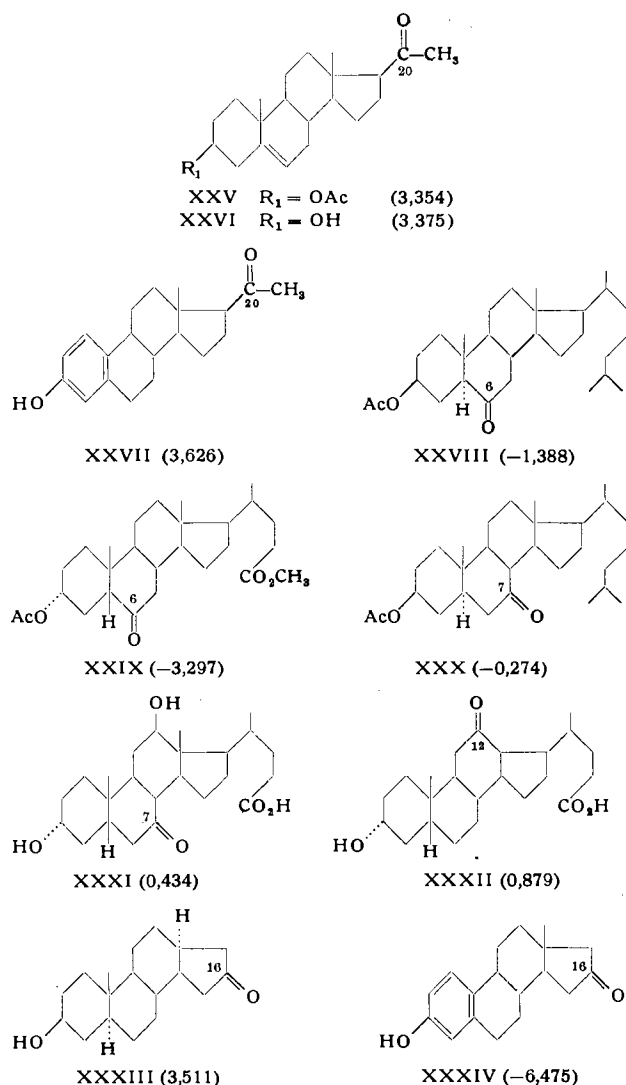


XVIII	$R_1 = \alpha\text{-OH}$	$R_2 = \beta\text{-H}$	(3,360)
XIX	$R_1 = \beta\text{-OH}$	$R_2 = \alpha\text{-H}$	(3,260)
XX	$R_1 = \beta\text{-OAc}$	$R_2 = \alpha\text{-H}$	(3,266)



XXII	$R_1 = \beta\text{-H}$	$R_2 = \alpha\text{-OH}$	(3,448)
XXIII	$R_1 = \alpha\text{-H}$	$R_2 = \beta\text{-OH}$	(3,497)
XXIV	$R_1 = \beta\text{-H}$	$R_2 = \alpha\text{-OAc}$	(3,453)

Untersuchte gesättigte Ketosteroidoide (Fortsetzung):



Die wahre Kurve einer Verbindung der Gruppe erhält man, indem man die Ordinaten der normalisierten Kurve mit dem Normwert der betreffenden Verbindung multipliziert. Der Normwert ist einfach der Wert $\Delta\epsilon_{\text{max}}$ des Hauptmaximums der Substanz.

Wenn $f(\lambda)_i$ die normalisierte Kurve der i -ten Verbindung und $f(\lambda)$ die mittlere Kurve ist und die typischen Abweichungen durch die Beziehung (1) definiert sind:

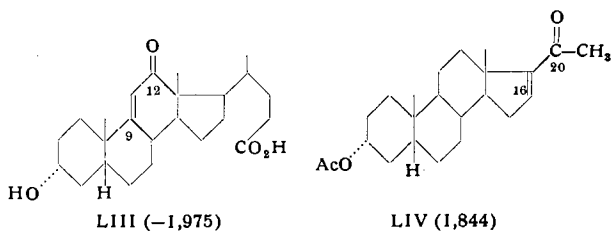
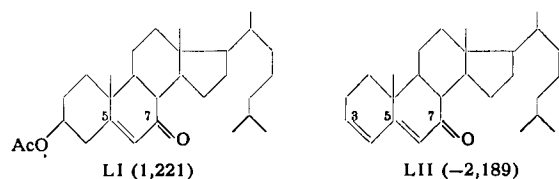
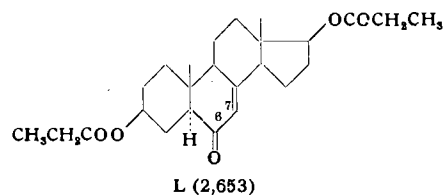
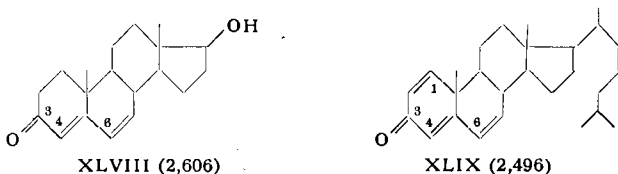
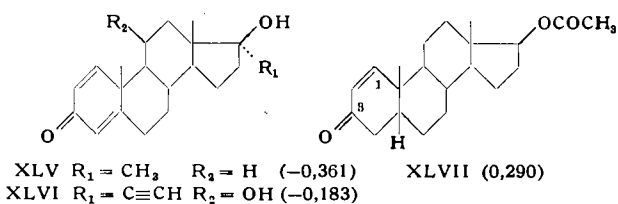
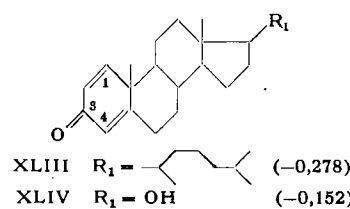
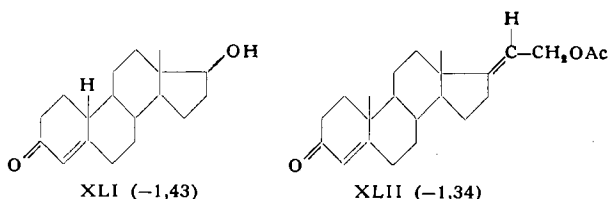
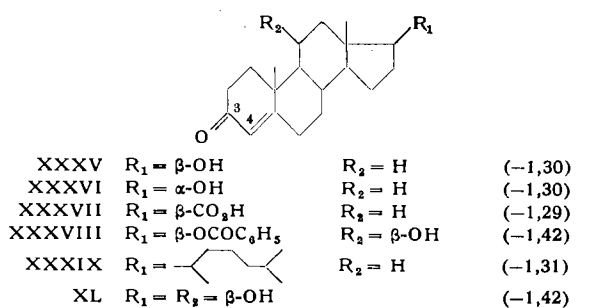
$$(1) \quad s_i = 100 \sqrt{\frac{\sum_{\lambda} [f(\lambda)_i - f(\lambda)]^2}{n-1}}$$

(n = Anzahl der gewählten Wellenlängen), so bildet eine Gesamtheit von Substanzen eine homogene Gruppe, wenn die Abweichungen nicht wesentlich größer sind als der Fehler der Messungen. Umgekehrt gehört eine Substanz der Gruppe an, wenn ihre normalisierte Kurve nicht wesentlich von der der Gruppe abweicht. Mit Hilfe dieser Methode kann man feststellen, ob eine Strukturänderung den Chromophor beeinflusst oder nicht.

Der Zirkulardichroismus bei gesättigten Steroid-monoketonen

Die Abb. 4 bis 6 geben den Zirkulardichroismus der untersuchten Monoketone (I bis XXXIV) an. Die normalisierten Kurven sind ausgezogen, die punktierten Linien geben den wahren, für einen charakteristischen Vertreter der Gruppe gefundenen Verlauf wieder.

Untersuchte α,β -ungesättigte Ketosteroidoide (In Klammern $\Delta\epsilon_{\text{max}}$):



Diese Darstellungsweise läßt die Unterschiede in der dichroitischen Amplitude beim Übergang von einer Ketonart zur anderen besonders gut hervortreten. Die $\Delta\epsilon_{\max}$ -Werte sind bei den Formeln der Verbindungen angegeben.

Die Untersuchung von mehreren Vertretern hat es ermöglicht, für die 3-Ketone A/B-*cis* (I bis IV) oder A/B-*trans* (V bis VIII), für die 11-Ketone (IX bis XVII), die 17-Ketone (XVIII bis XXI) und die 20-Ketone (XXII bis XXVII) eine mittlere normalisierte Kurve zu definieren und die Abweichungen anzugeben. Im Gegensatz dazu entspricht die normalisierte Kurve für den Fall der Keto-Gruppe in Stellung 6, 7, 12 und 16 (XXVIII bis XXXIV) nur den wahrscheinlichen Werten, weil hier nur je ein Vertreter jedes Verbindungstyps untersucht wurde.

Aus den Kurven kann man folgende Schlüsse ziehen:

a) Eine in einem Steroid vorhandene Carbonylgruppe führt zu einer normalisierten Kurve des Zirkulardichroismus, welche gegen die Einführung von nicht-chromophoren Substituenten im Molekül sozusagen unempfindlich ist, wenn diese sich in genügender Entfernung vom Keton befinden.

b) Das Vorzeichen des Dichroismus ist besonders abhängig von der Art der Bindung zwischen dem Ring, der die Ketogruppe trägt, und dem oder den benachbarten Ringen. Für die die Ketogruppe an den Ringen A und D tragenden Verbindungen ändert die Inversion eines Asymmetriezentrums an der Verbindungsstelle das Vorzeichen der Kurve: Die Konfigurationsumkehr in 5-Stellung hat die Änderung des positiven Dichroismus des 3-Ketons A/B-*trans* in den negativen Dichroismus des 3-Ketons A/B-*cis* zur Folge (Abb. 4); ebenso zeigen die beiden untersuchten 16-Ketone, die an C₁₃ entgegengesetzt konfiguriert sind (C/D-*cis* und C/D-*trans*), Dichroismen von entgegengesetztem Vorzeichen (Abb. 6). Für die Verbindungen, welche die Ketogruppe im Ring B oder C tragen, ist die Erscheinung weniger deutlich: Das Vorzeichen des Dichroismus des 7-Ketons ändert sich, wenn die Konfiguration an C₅ umgekehrt wird (Abb. 6); beim 6-Keton führt dieselbe Umkehrung nur zu einer Änderung der Amplitude (Abb. 5).

c) Das Maximum liegt bei einfachen Ketonen in der Gegend von $300 \pm 5 \text{ m}\mu$.

d) Keines dieser Ketone liefert eine einfache Bande des Dichroismus. Immer ist die Schwingungsstruktur mehr oder weniger ausgeprägt. Insbesondere zeigen die 16-Ketone und, in geringerem Maße, die 6-Ketone eine sehr ausgeprägte Feinstruktur.

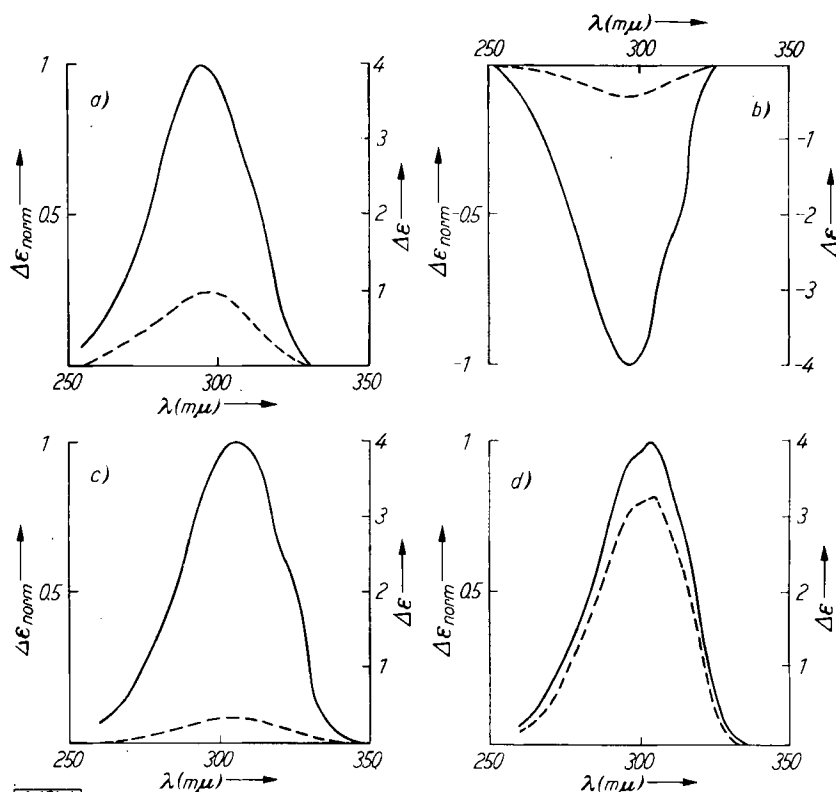


Abb. 4. Zirkulardichroismus von gesättigten Steroid-monoketonen.

a) 3-Keto A/B-*trans* (I–IV); Mittelwert: $\Delta\epsilon_{\max} = 1,051 \pm 0,06$; b) 3-Keto A/B-*cis* (V–VIII); $\Delta\epsilon_{\max} = -0,405 \pm 0,12$; c) 11-Keto (IX–XVII); $\Delta\epsilon_{\max} = 0,316 \pm 0,22$; d) 17-Keto (XVIII–XXI) $\Delta\epsilon_{\max} = 3,290 \pm 0,10$

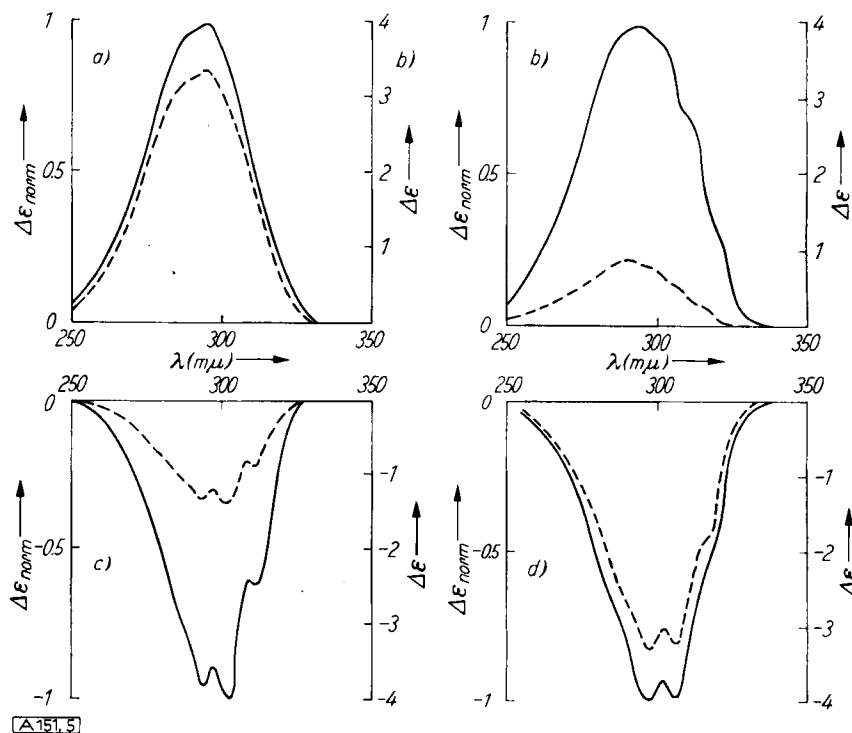


Abb. 5. Zirkulardichroismus von gesättigten Steroid-monoketonen.

a) 20-Keto (XXII–XXVII); $\Delta\epsilon_{\max} = 3,459 \pm 0,12$; b) 12-Keto (XXXII); $\Delta\epsilon_{\max} = 0,879$; c) 6-Keto A/B-*trans* (XXVIII); $\Delta\epsilon_{\max} = -1,388$; d) 6-Keto A/B-*cis* (XXIX); $\Delta\epsilon_{\max} = -3,297$

e) In einer gleichartigen Gruppe können die $\Delta\epsilon_{\max}$ stark differieren, obwohl die normalisierte Kurve für alle Produkte dieselbe ist. Übrigens verhalten sich in dieser Beziehung nicht alle Gruppen gleich: die Normierungsfaktoren der 17- und 20-Ketone liegen einander sehr nahe, während die 11-Ketone eine ziemlich große Streuung aufweisen. Der Einfluß von Art und Stellung des Substituenten

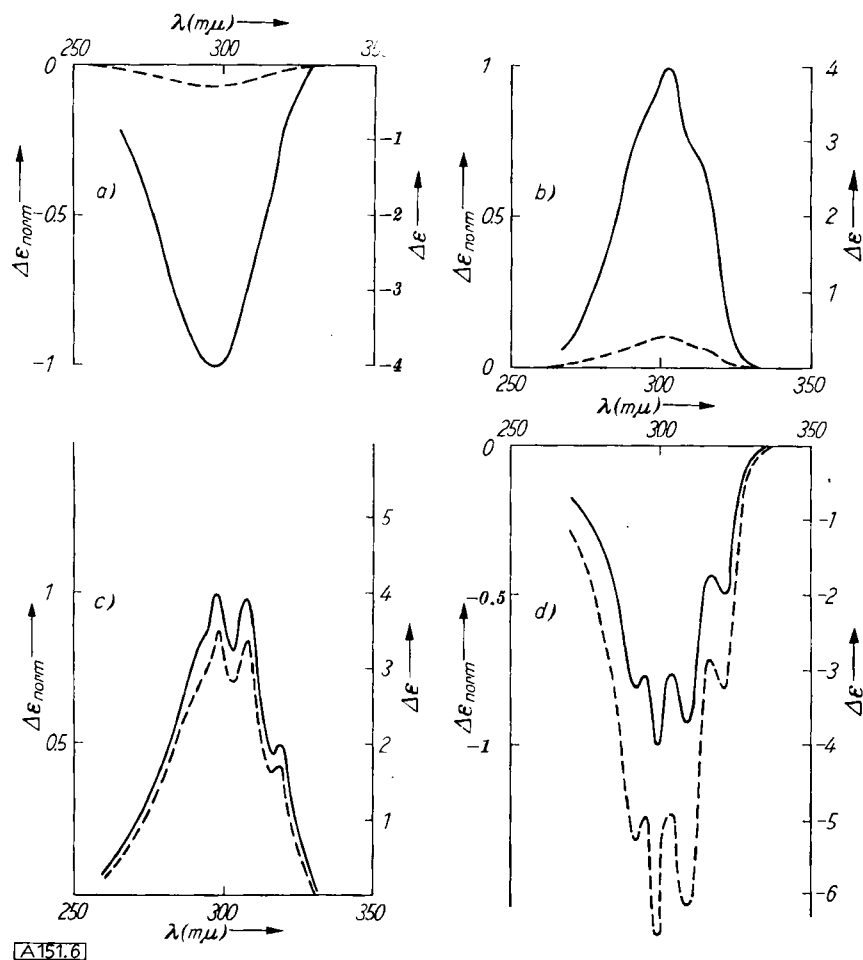


Abb. 6. Zirkulardichroismus von gesättigten Steroid-monoketonen.

a) 7-Keto A/B-*trans* (XXX); $\Delta\epsilon_{\max} = -0,274$; b) 7-Keto A/B-*cis* (XXXI); $\Delta\epsilon_{\max} = 0,434$;
c) 16-Keto C/D-*trans* (XXXIII); $\Delta\epsilon_{\max} = 3,511$; d) 16-Keto C/D-*cis* (XXXIV); $\Delta\epsilon_{\max} = -6,475$

auf den Normierungsfaktor läßt sich nur schwierig feststellen. Es scheint, daß bei den 3- und 11-Ketonen die Acetylierung einer Hydroxyl-Gruppe in 17 bzw. 3 den Normierungsfaktor vergrößert, und daß Doppelbindungen in den Ringen, die dem die Carbonylgruppe tragenden Ring benachbart sind, je nach ihrer Lage ganz verschiedene Wirkungen haben können. Das Δ^4 -11-Keton (XVI) hat ein ähnliches $\Delta\epsilon_{\max}$ wie gewöhnliche 11-Ketone, während das Δ^5 -11-Keton (XVII) einen viel höheren Wert aufweist.

f) Ein gruppenweiser Vergleich der $\Delta\epsilon_{\max}$ zeigt, daß der Grad der Asymmetrie, den die Umgebung der Carbonyl-

gruppe hervorruft, je nach der Lage im Molekül stark variiert, und daß in den meisten Fällen die Abweichung die innerhalb einer Gruppe auftretenden Unterschiede bei weitem überschreitet.

Kurz, jede Gruppe von gesättigten Steroid-Ketonen weist eine eigene Kurve des Dichroismus auf, welche durch ihre Wellenlänge, ihre Amplitude und ihre Schwingungsstruktur gekennzeichnet ist. Diese Merkmale werden durch strukturelle Änderungen oder nicht-chromophore Substitutionen, sofern sie nicht direkt die Konformation in der Umgebung des Ketons betreffen, wenig beeinflusst. Diese beiden Eigenschaften erlauben, den Zirkulardichroismus für Strukturuntersuchungen anzuwenden, sei es, um die Lage einer Carbonylgruppe in einem unbekannten Steroid festzustellen, sei es, um die Anordnung der Ringe in der Umgebung der Ketogruppe zu bestimmen. Folgendes Beispiel, das bei Untersuchungen in unseren Laboratorien über die Totalsynthese von Steroiden auftrat⁴⁾, soll dies illustrieren.

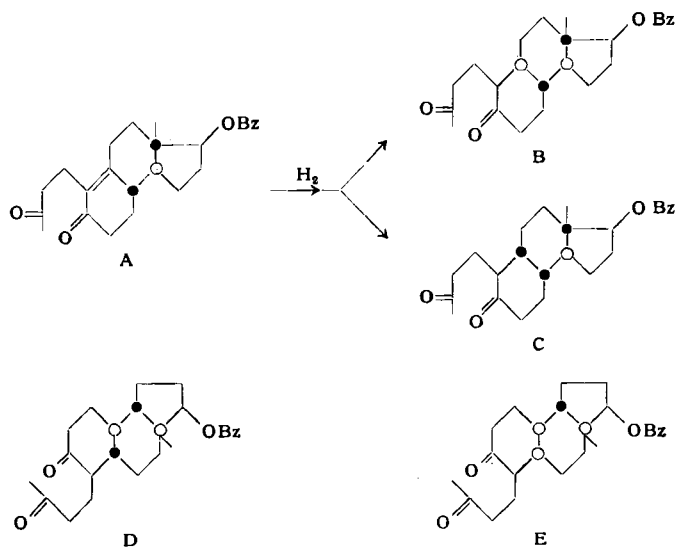
Das tricyclische Keton B, ein Zwischenprodukt bei der Synthese des Nor-testosterons, wird in optisch aktiver Form durch Hydrierung des Olefins A gewonnen. Je nachdem, von welcher Seite des Moleküls her

der Wasserstoff sich anlagert, erhält man die Verbindungen B oder C. Die diesen beiden Isomeren entsprechenden Kurven des Dichroismus erlauben eine Unterscheidung der beiden Strukturen, und sie gestatten folglich auch die Vorhersage, welches der beiden Produkte zum natürlichen Nor-testosteron führen wird. Dreht man die Formel des Ketons B „außerhalb der Papierebene“ um, so erhält man eine Darstellung D, die bezüglich der unmittelbaren Umgebung der Carbonylgruppe dem Spiegelbild eines 3-Ketons-A/B-*trans* entspricht; man kann also für D einen Dichroismus erwarten, der demjenigen der 3-Keto-A/B-*trans*-Gruppe entspricht, aber umgekehrtes Vorzeichen aufweist, wie dies das Experiment auch bestätigt. Eine analoge Betrachtung für C zeigt, daß der Dichroismus dieser Verbindung analog zu der des 3-Ketons A/B-*cis* (E) sein muß, aber mit entgegengesetztem Vorzeichen.

Der Zirkulardichroismus bei konjugierten Steroid-monoketonen

Die Abb. 7 bis 9 zeigen die Resultate von Untersuchungen an konjugierten Steroid-monoketonen (XXXV bis LIV). Von diesen wurden jedoch nur die Δ^4 - oder $\Delta^{1,4}$ -3-Ketone in solcher Anzahl untersucht, daß die normalisierten Kurven als für diese Gruppe verbindliche Angaben betrachtet werden können.

Die ungesättigten Ketone zeigen charakteristische Kurven des Dichroismus, die sich recht deutlich in Vorzeichen, Amplitude und Form unterscheiden. Die Lage des



⁴⁾ L. Velluz, G. Nominé u. J. Mathieu, Angew. Chem. 72, 725 [1960].

Maximums der Bande hängt hauptsächlich vom Sättigungsgrad ab. So liegt für die α,β -ungesättigten Ketone das Maximum zwischen 330 und 340 $m\mu$. Eine zweite Doppelbindung bei γ,δ verschiebt die Bande um ca. 30 $m\mu$ nach größeren Wellenlängen.

Bezüglich des Vorzeichens des Dichroismus kann man α,β -ungesättigte Ketosteroidoide mit einem Δ^4 -3-Keton, $\alpha,\beta;\gamma,\delta$ -ungesättigte Ketosteroidoide mit einem $\Delta^{4,6}$ -3-Keton vergleichen. (Ausgenommen sind die Δ^1 , $\Delta^{1,4}$ und $\Delta^{1,4,6}$ -3-Ketone.) Wenn die Reihenfolge der axialen Gruppen an dem Ring, der die konjugierte Enon-Gruppierung trägt, und an dem benachbarten Ring dieselbe ist wie beim Δ^4 - oder beim $\Delta^{4,6}$ -3-Keton, so ist das Vorzeichen das gleiche wie bei diesen; im entgegengesetzten Fall ist es umgekehrt. Die Substitution gewisser äquatorialer Wasserstoffatome scheint sich hauptsächlich auf den Normierungsfaktor auszuwirken. Sie bewirkt auch kleine Verschiebungen in der Wellenlänge, ohne jedoch den allgemeinen Kurvenverlauf zu ändern.

Die Intensität des Dichroismus ändert sich beim Übergang von einem Typ von ungesättigten Ketonen zum anderen im allgemeinen relativ wenig, im Gegensatz zu den Beobachtungen bei einfachen Ketonen. Zwei Ausnahmen sind dabei festzuhalten. Die erste betrifft die $\Delta^{1,4}$ -3-Ketone, deren Maximalamplitude sehr klein ist. Die unmittelbare Umgebung der Carbonylgruppe ist hier symmetrisch; die große Entfernung der Asymmetriezentren muß deren Wirkung stark schwächen. Das Verhalten des Δ^1 -3-Ketons (Abb. 7) ist viel merkwürdiger. Je nach den Niveaus der Schwingungszustände, zwischen denen der Elektronenübergang stattfindet, ist der Dichroismus positiv oder negativ. Auch bei diesem Produkt ist die Amplitude des Dichroismus sehr schwach.

Im Fall der Δ^4 -3-Ketone haben wir festgestellt, daß die dichroitische Intensität gegen Substitutionen am Ring D praktisch unempfindlich ist, sogar dann, wenn dabei Spannungen erzeugt werden (XLII). Auf der anderen Seite steigert sich der Dichroismus, wenn man eine Hydroxylgruppe in 11 β -Stellung einführt (XXXVIII und XL), oder wenn man die anguläre Methylgruppe in 10-Stellung entfernt (XLI).

Der Zirkulardichroismus gibt uns also wichtige Aufschlüsse bei der Untersuchung von ungesättigten Ketonen: Man kann die Lage dieser Gruppen am Kohlenstoffgerüst

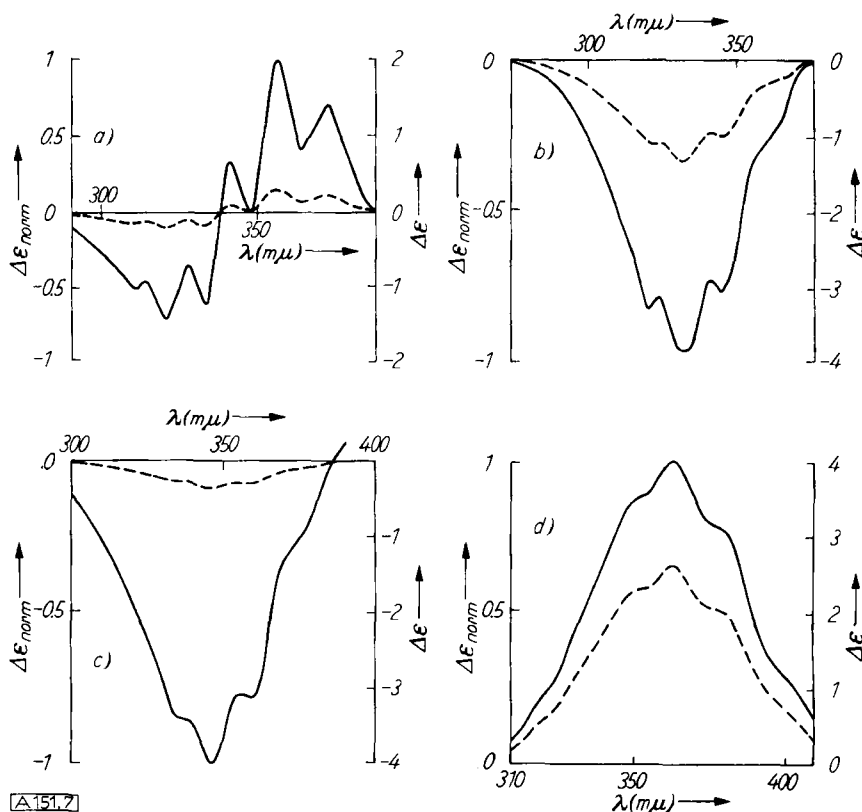


Abb. 7. Zirkulardichroismus von β,γ -ungesättigten Ketosteroiden.
a) Δ^1 -3-Keto A/B-*cis* (XLVII); $\Delta\epsilon_{\max} = 0,290$; b) Δ^4 -3-Keto (XXXV-XLII); $\Delta\epsilon_{\max} = -1,35 \pm 0,12$; c) $\Delta^{1,4}$ -3-Keto (XLIII-XLVI); $\Delta\epsilon_{\max} = -0,293 \pm 0,120$; d) $\Delta^{4,6}$ -3-Keto (XLVIII); $\Delta\epsilon_{\max} = 2,606$

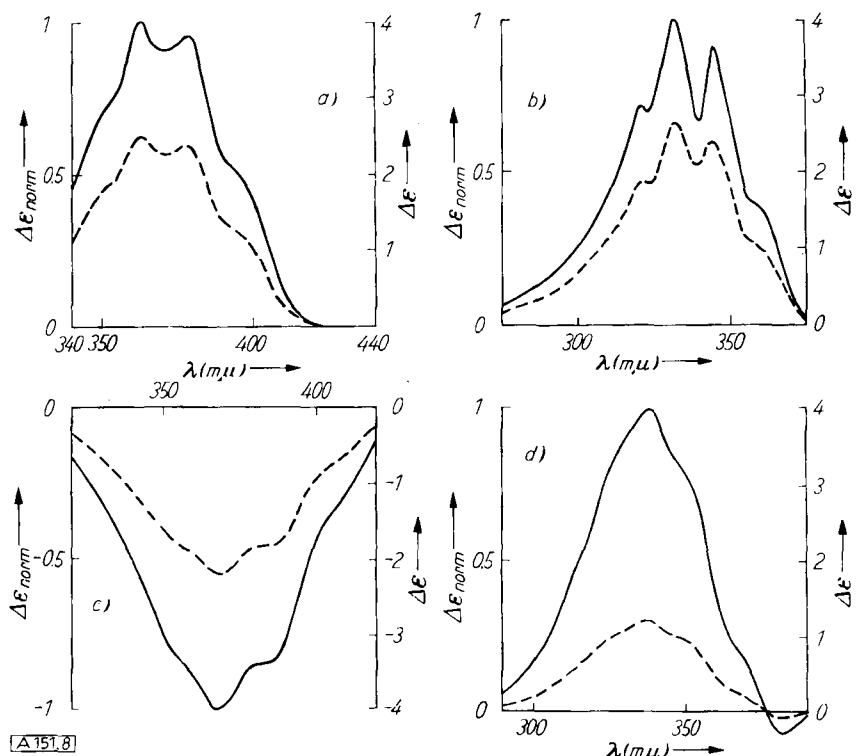


Abb. 8. Zirkulardichroismus von β,γ -ungesättigten Ketosteroiden.
a) $\Delta^{1,4,6}$ -3-Keto (XLIX); $\Delta\epsilon_{\max} = 2,496$; b) Δ^7 -6-Keto A/B-*trans* (L); $\Delta\epsilon_{\max} = 2,653$; c) $\Delta^{3,5-7}$ -Keto (LII); $\Delta\epsilon_{\max} = -2,189$; d) Δ^5 -7-Keto (LI); $\Delta\epsilon_{\max} = 1,221$

bestimmen und stereochemische Konfigurationen feststellen. Wir haben diese Methode beispielsweise mit Vorteil benutzt, um die Struktur der Cyclisierungsprodukte der Diketone B und C (s. o.) zu bestätigen. Das Diketon B muß normalerweise zum Benzoat des Nor-testosterons F führen,

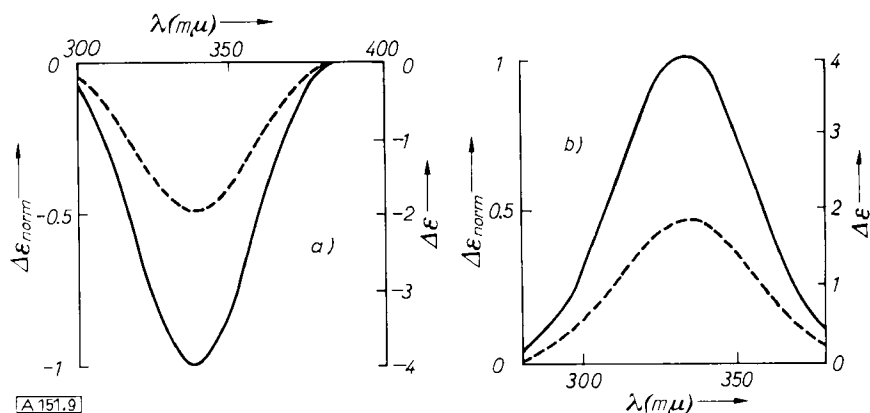
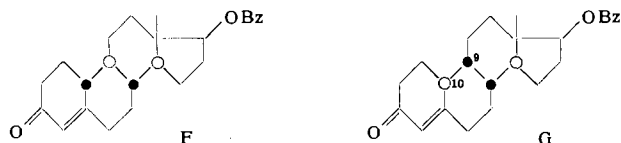


Abb. 9. Zirkulardichroismus von β,γ-ungesättigten Ketosteroiden.
a) Δ⁹-12-Keto (LIII); Δε_{max} = -1,975; b) Δ¹⁴-20-Keto (LIV); Δε_{max} = 1,844

während C ein Isomeres G liefern muß, in dem die Asymmetriezentren in 9 und 10 entgegengesetzt konfiguriert sind.



Diese Vorhersagen haben sich bestätigt, denn das Isomere F liefert eine normalisierte Kurve, die sich nicht wesentlich von der mittleren Kurve der Gruppe der Δ⁴-3-Ketone unterscheidet, während das Isomere G einen Dichroismus aufweist, dessen absoluter Wert demjenigen von F fast gleich ist, aber umgekehrtes Vorzeichen besitzt. Die Abweichung der mit umgekehrtem Vorzeichen genommenen normalisierten Kurve des Produktes G beträgt gegenüber der Kurve der Δ⁴-3-Ketone 5,5%. Sie ist zu groß, als daß man streng genommen die Umgebung der Ketogruppe in G als Spiegelbild der Umgebung der Carbonylgruppe von F bezeichnen könnte; andererseits ist sie jedoch immer noch ziemlich gering. Man sieht daraus, daß Vorzeichen und Form der Kurven des Dichroismus eines ungesättigten Ketons zur Hauptsache bedingt sind durch die räumliche Orientierung desjenigen Kohlenstoffatoms in dem die Enon-Gruppierung tragenden Ring, welches nicht in derselben Ebene liegt wie die fünf anderen Kohlenstoffatome (also des C-Atoms 1 bei Δ⁴-3-Ketosteroiden).

Der Zirkulardichroismus bei Diketo-steroiden

Bei stereospezifischen Steroid-Synthesen ist es häufig nötig, die Konfiguration von Diketonen zu bestimmen. In den meisten Fällen ist lediglich die Stellung einer der Carbonylgruppen unbekannt; um diese zu bestimmen, muß man wissen, in welcher Weise sich das Verhalten dieser Gruppe durch die Gegenwart anderer Ketogruppen ändert.

Die beobachteten Wechselwirkungen lassen sich in drei Klassen einteilen.

a) Die beiden Ketogruppen beeinflussen sich gegenseitig so stark, daß der resultierende Dichroismus mit dem der entsprechenden Monoketone nichts mehr gemein hat. In diesem Fall muß die Gesamtheit der beiden Gruppen als ein neuer Chromophor angesehen werden.

b) Die Wechselwirkung äußert sich in einer Änderung der dichroitischen Absorptionsintensität jeder einzelnen Komponente, hat aber keinen Einfluß auf die übrigen Merkmale. Wenn $f_1(\lambda)$ und $f_2(\lambda)$ die normalisierten Kurven der Gruppen sind, die die beiden Ketone angehören, kann man die experimentelle Kurve durch die Formel (2) darstellen:

$$(2) \quad \epsilon_\lambda = mf_1(\lambda) + nf_2(\lambda)$$

wobei m und n oft ziemlich stark von den den Monoketonen entsprechenden Δε_{max}-Werten abweichen.

c) Die resultierende Kurve ist einfach die Summe der Dichroismen der entsprechenden Monoketone.

Um die Klasse zu definieren, der ein Diketon angehört, wählen wir m und n so, daß die Summe der Quadrate der Fehler für eine gewisse Anzahl von Wellenlängen ein Minimum wird. Wenn die mittlere typische Abweichung (in %) zwischen den experimentell erhaltenen und den nach Gl.(2) errechneten Punkten in der Größenordnung der

Werte der normalisierten Kurven bleibt, so gehört das Produkt zur Klasse b oder c. Schwieriger ist es, zwischen b und c zu unterscheiden, besonders dann, wenn die normalisierten Kurven der Ketogruppen benachbart sind, denn in diesem Fall herrscht eine große Unsicherheit in Bezug auf m und n. In diesen Fällen wurde folgendermaßen vorgegangen: in die Klasse c werden diejenigen Verbindungen eingeordnet, deren Normen (unter Berücksichtigung der Genauigkeit, in der sie bekannt sind) einen Wert aufweisen, der um höchstens ± 2 s von der mittleren Norm ihrer Gruppe abweicht. Die mittleren Normen und die Abweichung sind für die verschiedenen Gruppen in Abb. 4 bis 9 gegeben.

Die Untersuchung der Diketone LV bis LXX hat zu folgenden Resultaten geführt: Das 11.12-Diketon (LV), das 3.6-Diketon A/B-*trans* (LVI) und das Δ⁴-3.11-Diketon (LVII) gehören zur Gruppe a. Die Wechselwirkung ist am stärksten für das 11.12-Diketon, dessen Dichroismus völlig anders verläuft als der der Komponenten (Abb. 10 sowie 5 und 6 für die einfachen Ketone). Im Fall der beiden anderen Diketone liegt die typische Abweichung in der Größenordnung von 30% beziehungsweise 60%.

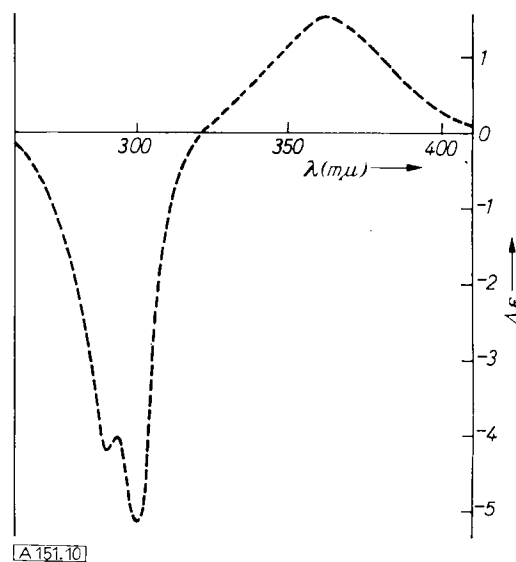


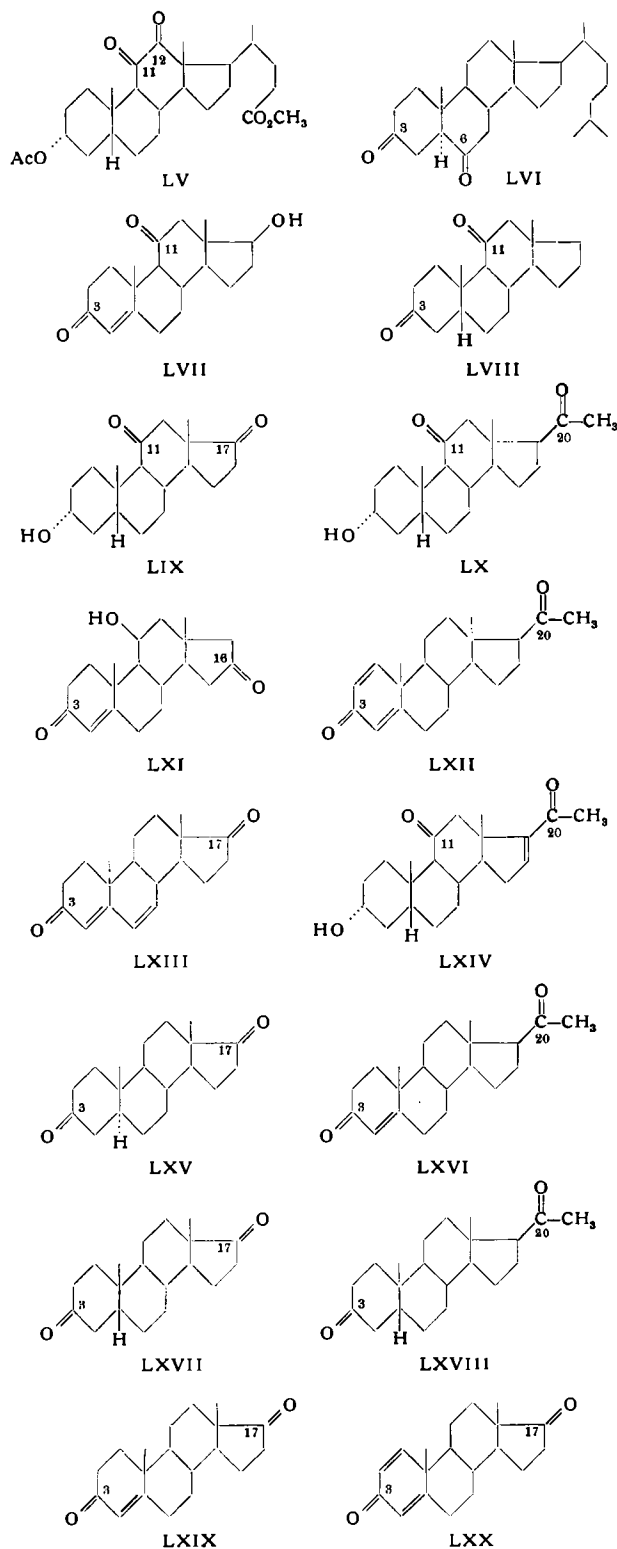
Abb. 10. Dichroismus des 11.12-Diketo-steroids LV

Die Diketone LVIII bis LXVI gehören zur Klasse b. Die Normen und die typische Abweichung zwischen der experimentellen und der errechneten Kurve sind in Tabelle 1 angegeben. Bemerkenswert ist der Fall des 11.17-Diketons LIX, das eine deutlich wahrnehmbare Exaltation des

Diketon	m	n	s [%]
LVIII 3.11 A/B-cis	0,247 ± 0,020	0,413 ± 0,020	3,2
LIX 11.17	1,406 ± 0,010	3,523 ± 0,004	0,7
LX 11.20	0,542 ± 0,005	2,876 ± 0,002	1,5
LXI Δ ⁴ -3.16	1,532 ± 0,005	5,995 ± 0,005	2,7
LXII Δ ^{1,4} -3.20	0,135 ± 0,029	3,926 ± 0,033	2,8
LXIII Δ ^{4,6} -3.17	3,237 ± 0,002	4,424 ± 0,010	2
LXIV Δ ¹⁶ -11.20	0,040 ± 0,001	1,937 ± 0,001	2,7
LXV 3.17 A/B-trans	1,242 ± 0,003	3,153 ± 0,001	0,3
LXVI Δ ⁴ -3.20	1,337 ± 0,006	3,774 ± 0,005	1,7

Tabelle 1. Normierte Werte für m und n der Steroid-Diketone, Klasse b (m bezieht sich auf die Verbindung, deren Ketogruppe die niedrigere Stellsbezeichnung hat)

Untersuchte Diketosteroide



Zirkulardichroismus für die Carbonylgruppe in 11-Stellung aufzuweisen hat. Umgekehrt hat die Carbonylgruppe in 11 beim Δ¹⁶-11.20-Diketon (LXIV) einen außerordentlich schwachen Dichroismus. Für die übrigen Diketone bleibt der gegenseitige Einfluß der Carbonylgruppen wohl merklich, aber doch recht schwach.

Die Diketone LXVII bis LXX schließlich zeigen keine nennenswerte Wechselwirkung, wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist; sie gehören folglich zur Klasse c.

Diketon	m	n	s [%]
LXVII 3.17 A/B-cis	0,351 ± 0,166	3,100 ± 0,170	0,9
LXVIII 3.20-A/B-cis	0,409 ± 0,283	3,317 ± 0,270	1
LXIX Δ ⁴ -3.17	1,230 ± 0,006	3,392 ± 0,006	1,5
LXX Δ ^{1,4} -3.17	0,300 ± 0,004	3,288 ± 0,010	2,8

Tabelle 2. Normierte Werte für m und n der Steroid-Diketone, Klasse c (m bezieht sich auf die Verbindung, deren Ketogruppe die niedrigere Stellsbezeichnung hat)

Obwohl die Untersuchung der Steroid-diketone noch ergänzende Messungen erfordert, kann man doch in erster Näherung sagen, daß in vielen Fällen (bei den Diketonen der Klasse c und bei den meisten der Klasse b) der Dichroismus eines Diketons gleich der Summe der Dichroismen der entsprechenden Monoketone ist, so daß man auf Grund der dichroitischen Absorption einer Carbonylgruppe auf die ungefähre Form der Absorption der anderen schließen kann.

Quantitative Analyse und Zirkulardichroismus

Die Messung des Zirkulardichroismus eignet sich gut für quantitative Bestimmungen. Sie gleicht in dieser Beziehung den Absorptionsmessungen im Sichtbaren und im UV; man erhält die Resultate ebenso leicht und mit guter Genauigkeit.

Die Analyse durch Messung des Dichroismus ist für die Bestimmung von Carbonylfunktionen von großem Interesse, und zwar in Fällen, wo andere Gruppen in der optisch aktiven Verbindung die Bestimmung mittels UV- oder IR-Absorption behindern oder unmöglich machen. Dies gilt besonders für die Benzoyl-Derivate der ungesättigten α,β-Ketone, deren beide Chromophore im UV (Hauptbanden) bei benachbarten Wellenlängen absorbieren. Dagegen hindern die Carbonylgruppen von Säuren und Estern die Bestimmung der dichroitischen Absorption des ungesättigten Ketons nicht, weil sie keine Absorption in der Nähe von 300 mμ aufweisen. Der Dichroismus ist auch dann günstiger als IR, wenn es sich um die Bestimmung von Ketogruppen handelt, die durch das Vorhandensein von Carboxylgruppen überdeckt sind.

Weiter kann man mit dieser Methode in verschiedenen Lösungsmitteln arbeiten, was speziell bei IR-Untersuchungen nur beschränkt möglich ist. Dies ist besonders dann interessant, wenn man die Entstehung bzw. das Verschwinden eines Ketons im Laufe einer Reaktion verfolgen will. In vielen Fällen ist das Lösungsmittel, in welchem die Reaktion stattfindet, im nahen UV durchlässig, und der Dichroismus kann dann direkt an der Versuchslösung gemessen werden.

Eine spezifischere, wenn auch nicht sehr häufige Anwendung ist die Analyse der Produkte von Reaktionen, die zu stereoisomeren Gemischen führen können. Diese unterscheiden sich im IR häufig sehr wenig voneinander, z. B. im Grenzfall der Racematenspaltung. Man kann dann in vielen Fällen das stereospezifische Verhalten der Reaktion verfolgen, sei es unmittelbar am Rohprodukt, sei es nach chromatographischer Trennung der Komponenten.

Zirkulardichroismus und Drehungsvermögen

Zirkulardichroismus und Drehungsvermögen sind eigentlich zwei verschiedene Ausdrucksformen der gleichen Erscheinung, nämlich der asymmetrischen Bewegung der Elektronen von asymmetrischen Chromophoren bei Einwirkung des elektromagnetischen Feldes von polarisiertem Licht. In erster Näherung kann man sagen, daß das Drehungsvermögen durch die Bewegung der Elektronen, der Zirkulardichroismus durch die dadurch bedingte Absorption von Lichtenergie verursacht ist.

Ein wichtiger Unterschied zwischen den beiden Erscheinungen liegt in der Tatsache, daß der Zirkulardichroismus nur im Absorptionsgebiet des ihn erzeugenden asymmetrischen Chromophors einen meßbaren Wert besitzt, während das Drehungsvermögen eines gegebenen Chromophors auch weit außerhalb dieses Absorptionsgebietes beträchtliche Werte aufweist. Die Änderung des Drehvermögens mit der Wellenlänge, welche als Rotationsdispersion bezeichnet wird, ist in diesen Gebieten monoton; im Gegensatz dazu wechselt die Kurve des Drehungsvermögens im Absorptionsgebiet eines Chromophors, das einem bestimmten Elektronenübergang entspricht, bei einer dem Maximum des Dichroismus benachbarten Wellenlänge ziemlich rasch ihr Vorzeichen (Abb. 11). Als Folge ergibt sich vor allem, daß man die Rotationsdispersion eines gegebenen Chromophors nie in reinem Zustand erhält, nicht einmal im Bereich seines Absorptionsgebietes.

Die übrigen Bindungen im Molekül sind gleichfalls Chromophore; auch wenn sie im fernen UV absorbieren, tragen sie doch in beträchtlichem Maße zum Rotationsvermögen im nahen UV und im Sichtbaren bei. Wenn das Drehungsvermögen des betrachteten Chromophors klein ist, so wird es durch den vom Rest des Moleküls herrührenden kontinuierlichen Untergrund verdeckt.

Im Gegensatz dazu ist der Zirkulardichroismus der im äußersten UV absorbierenden Atomgruppierungen im Absorptionsgebiet der Chromophore, die im nahen UV oder im Sichtbaren absorbieren, gleich Null. Auch wenn die di-

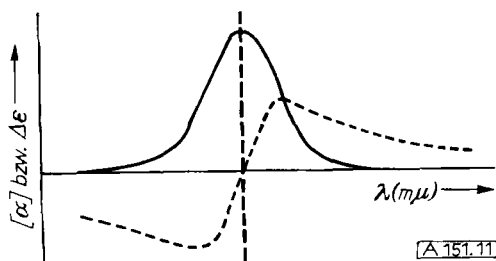


Abb. 11. Rotationsdispersion (-----) und Zirkulardichroismus (—)

chroitische Absorption dieser Chromophore schwach ist, kann sie genau bestimmt werden.

Andererseits erschwert es die S-Form der Rotationsdispersionskurven im Gebiet der Absorption, die Anteile zweier benachbarter Chromophore oder die Anteile verschiedener Schwingungszustände eines eine Feinstruktur aufweisenden Chromophors auseinander zu halten. Es kommt im letzteren Fall sogar vor, daß man das Vorzeichen des Cotton-Effektes nicht mit Sicherheit erkennen kann.

Diese Überlegungen werden durch das Beispiel Abb. 12 veranschaulicht. Es wäre kaum möglich, mit Hilfe der Rotationsdispersion festzustellen, daß die Gegenwart der Epoxygruppe das Vorzeichen des Cotton-Effektes unver-

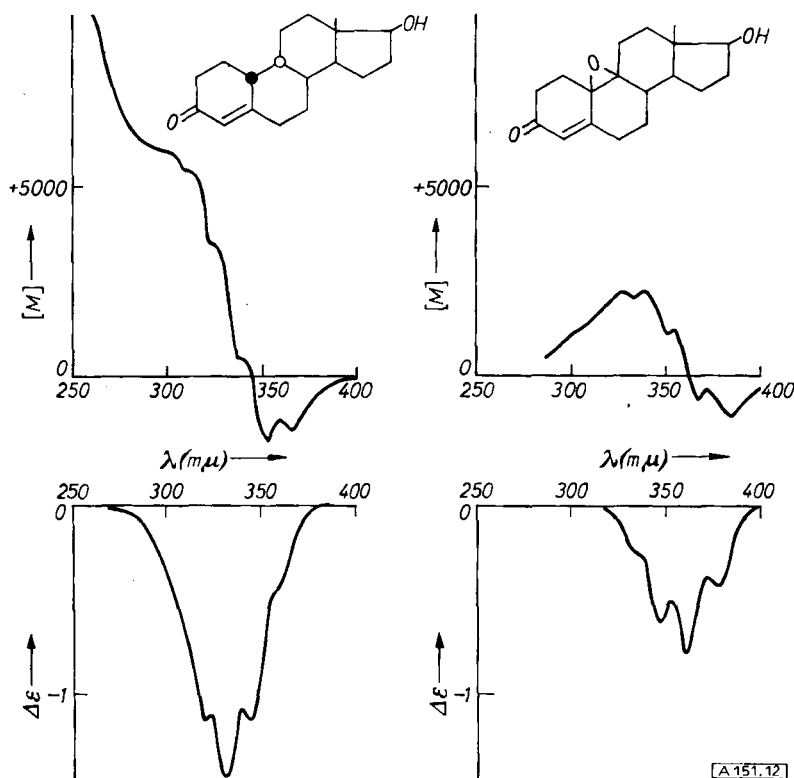


Abb. 12. Rotationsdispersion und Zirkulardichroismus der Verbindung XLI (links) und des entsprechenden 9.10-Epoxyds

ändert läßt, zugleich aber die ganze Kurve in Richtung nach größeren Wellenlängen verschiebt. Nebenbei bemerkt ist dieser Effekt recht unerwartet.

Der Zirkulardichroismus stellt somit eine Methode dar, welche die auf der Wechselwirkung zwischen polarisiertem Licht und asymmetrischen Verbindungen beruhenden Erscheinungen bis in die Einzelheiten auf einfachere und genauere Art zum Ausdruck bringt, als dies bei der Rotationsdispersion der Fall ist. Es dürfte damit die Möglichkeit gegeben sein, die durch die Rotationsdispersion gewonnenen Ergebnisse noch zu verbessern⁵⁾.

Übersetzt von Dr. Erika Tschopp, Zürich
Eingegangen am 10. Februar 1961 [A 151]

⁵⁾ C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill, New York 1960.