

15,16-Methylensteroid

Georg-A. Hoyer*, Gerhard Cleve und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin und Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

Eingegangen am 4. September 1973

An 54 15,16-Methylensteroiden wurden Untersuchungen mit NMR, MS und CD durchgeführt, um allgemeine Gesetzmäßigkeiten für ihre Zuordnung zur α - oder β -Reihe aufzufinden. Nach NMR lassen sich die Verbindungen über die Signallagen der 13-Methylgruppe mit den Inkrementen der 15,16-Methylengruppe (β : $\Delta\delta$ 18-H 0.04 bis 0.11 ppm; α : $\Delta\delta$ 18-H 0.18 bis 0.29 ppm), bei 17 β -Hydroxy- und 17 β -Acetoxyverbindungen auch über die Signallagen des 17 α -H und dessen Aufspaltung eindeutig zuordnen. Im CD besitzen die 17-Keto-15 β ,16 β - einen negativen, die -15 α ,16 α -methylensteroiden einen positiven Cotton-effekt. Die MS-Daten weisen zwar Unterschiede auf, lassen eine unabhängige Zuordnung mit Sicherheit jedoch nicht zu.

15,16-Methylene Steroids

54 15,16-Methylene steroids have been investigated with n.m.r., m.s., and c.d., in order to find general rules to correlate them with the α - or β -series. With n.m.r. the compounds can be securely assigned to the α - or β -series with the increments of the 15,16-methylene group (β : $\Delta\delta$ 18-H 0.04–0.11 ppm; α : $\Delta\delta$ 18-H 0.18–0.29 ppm) starting with the chemical shifts of the 13-methyl group, the 17 β -hydroxy- and 17 β -acetoxy compounds can also be assigned with the chemical shifts of the 17 α -H and the splitting of this proton. With c.d. the 17-keto-15 β ,16 β -methylene steroids have a negative, the -15 α ,16 α -methylene steroids a positive cotton effect. The m.s. data show differences, but an independent correlation is not possible with security.

Während der letzten Jahre sind in unserem Hause zahlreiche Steroide mit 15 α ,16 α - oder 15 β ,16 β -Methylengruppe synthetisiert worden. Für einige wenige Vertreter ist die Synthese und Konfigurationszuordnung bereits beschrieben worden^{1,2,3)}. In der vorliegenden Arbeit soll eine größere Anzahl von 15,16-Methylensteroiden zusammenfassend betrachtet werden, um allgemeine Gesetzmäßigkeiten für ihre Zuordnung zur α - oder β -Reihe aufzufinden. Dabei wird das Schwergewicht auf die NMR-spektrometrischen Untersuchungen gelegt. Es werden jedoch auch die MS- und CD-Ergebnisse von einigen Verbindungen diskutiert.

Das Vorliegen der 15,16-Methylengruppierung folgt in jedem Fall aus den für Cyclopropane charakteristischen Banden im nahen IR-Bereich^{1,2,3)}, dem Erscheinen

¹⁾ O. Schmidt, K. Prezewowsky, G. Schulz und R. Wiechert, Chem. Ber. 101, 939 (1968).

²⁾ R. Wiechert, D. Bittler und G.-A. Hoyer, Chem. Ber. 106, 888 (1973).

³⁾ R. Wiechert, D. Bittler und G.-A. Hoyer, *Experientia*, im Druck.

der Protonen der Cyclopropanmethylen­gruppe als deutlich abgesetztes Multi­plett zwischen 0 und 1 ppm in den NMR-Spektren²⁾ und den richtigen massenspektro­metrisch bestimmten Mol.-Massen^{2,3)}.

NMR-Untersuchungen

Die NMR-Daten der untersuchten Verbindungen sind in den Tab. 1 und 2 enthalten.

Wenn man mit den Inkrement­tabellen von Zürcher⁴⁾, Tori et al.^{5,6)} und Bridgeman et al.⁷⁾ aus den Signallagen der 10- und 13-Methylgruppen die Inkremente für die 15,16-Methylen­gruppen berechnet, so lassen sich die Verbindungen nach der Größe dieser Werte in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe zeigt ein Inkrement $\Delta\delta$ 19-H = 0 bis -0.01 ppm und $\Delta\delta$ 18-H = $+0.04$ bis $+0.11$ ppm (s. Tab. 1), während die letztere ein solches von $\Delta\delta$ 19-H = 0 bis $+0.04$ ppm und $\Delta\delta$ 18-H = $+0.18$ bis $+0.29$ ppm (s. Tab. 2) je nach Verbindungstyp aufweist. Eine Zuordnung läßt sich schon mit diesen Daten treffen. Wenn man berücksichtigt, daß der Cyclopropanring eine ähnliche Anisotropie zeigt wie der Benzolring^{8,9)}, nämlich Entschirmung von in der Ringebene liegenden Protonen und Abschirmung von oberhalb oder unterhalb der Ringebene sich befindenden Protonen, dann sollten die Verbindungen mit dem Inkrement $\Delta\delta$ 18-H = $+0.18$ bis $+0.29$ ppm der 15 α ,16 α -Methylenreihe angehören, da die 13-Methylgruppe sich nur bei diesem Typ ungefähr in der Ebene des Dreirings befindet (s. Abb. 1a). Bei den Verbindungen mit $\Delta\delta$ 18-H = $+0.04$ bis $+0.11$ ppm ist die Entschirmung wesentlich geringer. Die Protonen der 13-Methylgruppe liegen im Abschirmungsbereich des Dreirings bei Vorliegen einer 15 β ,16 β -Methylen­gruppierung (s. Abb. 1b). Daß trotzdem keine Abschirmung zu beobachten ist, wird durch starke sterische Wechselwirkung zwischen der 13-Methylgruppe und der Cyclopropanmethylen­gruppe und der damit verbundenen paramagnetischen Verschiebung verursacht, die den Abschirmungsbeitrag knapp überkompensiert.

Die Inkremente $\Delta\delta$ 18-H schwanken etwas und sind von der Substitution in der näheren Umgebung der 15,16-Methylen­gruppe abhängig. Diese Erscheinung zeigt, daß die Additivität der Inkremente nur näherungsweise erfüllt ist. Bei Signallagen­berechnungen sollten die in Tab. 3 zusammengefaßten Inkremente benutzt werden.

Daß die Zuordnung über die Inkremente vernünftig ist, läßt sich aus den Signallagen von 17 α -H in 17 β -Hydroxy- und 17 β -Acetoxyverbindungen erkennen. Bei derartigen Verbindungen ohne 15,16-Methylen­gruppe erscheint das 17 α -H-Signal

⁴⁾ R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).

⁵⁾ K. Tori und K. Aono, *Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. (Osaka)* **14**, 136 (1964) [*C. A.* **67**, 27508s (1967)].

⁶⁾ K. Tori und K. Aono, *Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. (Osaka)* **15**, 130 (1965) [*C. A.* **65**, 8220d (1966)].

⁷⁾ J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, E. R. H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G. D. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richards und P. D. Woodgate, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 250.

⁸⁾ H. Suhr, *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, S. 105, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

⁹⁾ C. D. Poulter, R. S. Boikess, J. I. Brauman und S. Winstein, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 2291 (1972).

Tab. 1. NMR-Daten von 15 β ,16 β -Methylenandrostanen^{a)}

Nr.	Struktur	δ 19-H ^{b)}	δ 18-H ^{b)}	$\Delta\delta$ 19-H ^{c)}	$\Delta\delta$ 18-H ^{c)}	δ 17 α -H
1	3-O- Δ^4 -17-O	1.22	1.02	-0.01	+0.09	
2	3,3-OCH ₂ CH ₂ O-17-O	0.84	0.96	0	+0.11	
3	β -HO-17-O	0.84	0.96	0	+0.09	
4	3-CH ₃ O- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-17-O		0.99		+0.10	
5	3-THPO- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-17-O		0.99		+0.10	
6	β -HO- $\Delta^{5(10)}$ -19-nor-17 β -HO		0.81		+0.06	4.00 d (4)
7	3-CH ₃ O- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-17 β -HO		0.82		+0.07	4.10 d (4)
8	3-CH ₃ O- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-18-CH ₃ -17 β -HO					4.17 d (4)
9	3-THPO- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-17 β -HO		0.82		+0.07	4.10 d (4)
10	3-O- Δ^4 -17 β -AcO	1.20	0.88	-0.01	+0.04	4.98 d (4.5)
11	3-O- Δ^4 -19-nor-17 β -AcO		0.90		+0.06	5.02 d (4.5)
12	3-O- Δ^4 -19-nor-18-CH ₃ -17 β -AcO					5.09 d (4.5)
13	3-O- Δ^4 -17 β -AlCO ₂	1.20	0.88	-0.01	+0.04	5.02 d (4.5)
14	3-O- Δ^4 -17 β -AcO	1.03	0.87	-0.01	+0.05	5.02 d (4.5)
15	3-O-1 α -CH ₃ -17 β -AcO	1.13	0.87	0	+0.06	5.02 d (4.5)
16	3-O- Δ^4 -19-nor-17 β -AcOCH ₂ CO		0.83		+0.11	
17	β -HO-17 β -HO-17 α -HC \equiv C	0.82	0.91	0	+0.08	

a) Chemische Verschiebungen δ in ppm mit Tetramethylsilan als internem Standard in CDCl₃; die eingeklammerten Zahlen sind die Kopplungskonstanten J in Hz; THP = Tetrahydropyranyl; bei den Inkrementen $\Delta\delta$ bedeutet + eine paramagnetische und - eine diamagnetische Verschiebung; die Androstane gehören der 5 α H-8 β H-9 α H-14 α H-Reihe an.

b) Erscheint jeweils als s.

c) Inkremente der 15 β ,16 β -Methylengruppe, berechnet mit den Inkrementen von Zürcher⁴⁾, Tori et al.^{5,6)}, Bridgeman et al.⁷⁾ und eigenen, bislang unveröffentlichten Werten.

Tab. 2. NMR-Daten von 15 α ,16 α -Methylenandrostanen^{a)}

Nr.	Struktur	δ 19-H ^{b)}	δ 18-H ^{b)}	$\Delta\delta$ 19-H ^{c)}	$\Delta\delta$ 18-H ^{c)}	δ 17 α -H
18	3-O- Δ^4 -17-O	1.24	1.18	+0.01	+0.25	
19	β -AcO- Δ^5 -17-O	1.08	1.15	+0.02	+0.25	
20	β -THPO- Δ^5 -17-O	1.07	1.15	+0.02	+0.26	
21	β -AcO-17-O	0.87	1.12	+0.01	+0.25	
22	β , β -Di-AcO-5 α -HO-17-O	1.15	1.19	+0.04	+0.27	
23	3-CH ₃ O- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-17-O		1.17		+0.28	
24	3-O-17 β -HO	1.04	1.02	+0.01	+0.26	3.24 d (2.5)
25	3-O-1 α -CH ₃ -17 β -HO	1.14	1.03	+0.01	+0.27	3.25 d (2.5)
26	3-O- Δ^4 -17 β -HO	1.21	1.05	0	+0.26	3.26 d (2.5)
27	3-O- Δ^4 -7 α -CH ₃ -17 β -HO	1.22	1.07	+0.01	+0.28	3.29 d (2.5)
28	3-O- Δ^4 -17 β -HO	1.05	1.05	+0.01	+0.28	3.27 d (2.5)
29	3-O- Δ^4 ,6-17 β -HO	1.15	1.11	+0.03	+0.28	3.30 d (2.5)
30	3-CH ₃ O- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-17 β -HO		1.04		+0.29	3.32 d (2.5)
31	3-O-17 β -AcO	1.04	1.04	+0.01	+0.23	4.15 d (2.5)
32	3-O-1 α -CH ₃ -17 β -AcO	1.13	1.04	0	+0.23	4.19 d (2.5)
33	3-O- Δ^4 -17 β -AcO	1.22	1.08	+0.01	+0.23	4.17 d (2.5)
34	3-O- Δ^4 -19-nor-17 β -AcO		1.08		+0.23	4.17 d (2.5)
35	3-O- Δ^4 -7 α -CH ₃ -17 β -AcO	1.22	1.08	+0.01	+0.24	4.20 d (2.5)
36	3-O- Δ^4 -17 β -AcO	1.08	1.06	+0.04	+0.24	4.19 d (2.5)
37	3-O- Δ^4 ,4-17 β -AcO	1.28	1.12	+0.03	+0.25	4.16 d (2.5)
38	β -HO- Δ^5 -17 β -HOCH ₂ CO	1.02	0.89	0	+0.22	
39	β -HO- Δ^5 -17 β -AcOCH ₂ CO	1.03	0.92	+0.01	+0.23	
40	3-O- Δ^4 -17 β -AcOCH ₂ CO	1.22	0.97	+0.02	+0.25	
41	3-O- Δ^4 -6 α F-17 β -AcOCH ₂ CO	1.22	0.97	+0.01	+0.25	
42	β -AcO- Δ^5 -17 β -Ac-17 α -HO	1.03	0.90	0	+0.18	
43	3-O- Δ^4 -19-nor-17 β -Ac-17 α -HO		0.94		+0.19	
44	3,6-Di-O- Δ^4 -17 β -Ac-17 α -HO	1.17	0.95	+0.02	+0.18	
45	β -AcO- Δ^5 -17 β -AcOCH ₂ CO-17 α -HO	1.03	0.88	0	+0.19	
46	β -AcO- Δ^5 -17 β -Ac-17 α -AcO	1.04	0.88	0	+0.23	
47	β -HO- Δ^5 -17 β -Ac-17 α -AcO	1.03	0.89	0	+0.26	
48	3-O- Δ^4 -17 β -Ac-17 α -AcO	1.21	0.92	0	+0.24	
49	3-O- Δ^4 -19-nor-17 β -Ac-17 α -AcO		0.93		+0.25	
50	3-O- Δ^4 ,6,6-Cl-17 β -Ac-17 α -AcO	1.17	0.96	+0.02	+0.25	
51	3-O- Δ^4 -17 β -HO-17 α -HC \equiv C	1.21	1.15	0	+0.26	
52	3-O- Δ^4 -19-nor-17 β -HO-17 α -HC \equiv C		1.17		+0.27	
53	3-CH ₃ O- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -19-nor-17 β -HO-17 α -HC \equiv C		1.15		+0.29	
54	3-O- Δ^4 -17 β -HO-17 α -C ₂ H ₅	1.21	1.14	0	+0.25	

a) S. Tab. 1 unter a).

b) Erscheint jeweils als s.

c) Inkremente der 15 α ,16 α -Methylengruppe, berechnet mit den Inkrementen von Zürcher⁴⁾, Tori et al.^{5,6)}, Bridgeman et al.⁷⁾ und eigenen, bislang unveröffentlichten Werten.

Tab. 3. Inkremente der 15,16-Methylengruppe zur NMR-Signallagenberechnung von 18-H und 19-H in Steroiden ^{a)}

15,16-CH ₂	Substitution	$\Delta\delta$ 19-H	$\Delta\delta$ 18-H
β	17-O	0	+0.10
α	17-O	+0.02	+0.26
β	17 β -HO	-0.01	+0.07
α	17 β -HO	+0.01	+0.28
β	17 β -AcO	-0.01	+0.05
α	17 β -AcO	+0.02	+0.24
β	17 β -Acyl	0	+0.11
α	17 β -Acyl	+0.01	+0.24
α	17 β -Acyl-17 α -HO	+0.01	+0.19
α	17 β -Acyl-17 α -AcO	+0.01	+0.25
β	17 β -HO-17 α -HC \equiv C	0	+0.08
α	17 β -HO-17 α -HC \equiv C	0	+0.27
α	17 β -HO-17 α -C ₂ H ₅	0	+0.25

^{a)} Werte in ppm bezogen auf CDCl₃; bei den Inkrementen $\Delta\delta$ bedeutet + eine paramagnetische und - eine diamagnetische Verschiebung.

bei 17 β -Hydroxysubstitution bei δ 3.67 ppm als Triplet mit einer Aufspaltung von 8 Hz, während das 17 α -H-Signal in 17 β -Acetoxyverbindungen bei δ 4.62 ppm als Triplet ebenfalls mit einer Aufspaltung von 8 Hz erkennbar ist¹⁰⁾. Bei den 15 α ,16 α -Methylenverbindungen liegt 17 α -H nach Dreiding-Modellen unterhalb der Ebene des Dreirings (s. Abb. 1a, R¹ = OR, R² = H) und sollte deshalb gegenüber den normalen Lagen abgeschirmt werden. In der β -Reihe dagegen befindet sich das 17 α -H mehr in

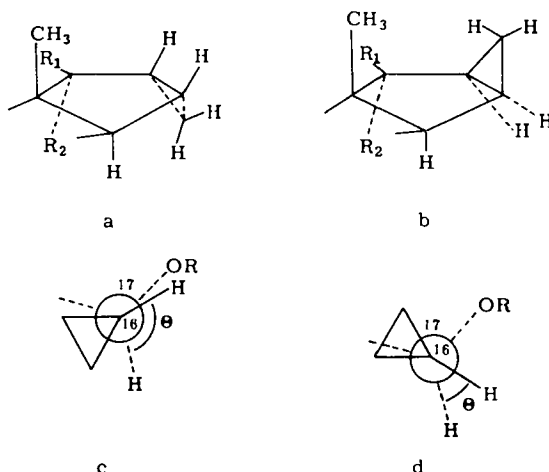


Abb. 1. Modelle des D-Rings von 15,16-Methylensteroiden

¹⁰⁾ N. S. Bhacca und D. H. Williams, Appl. of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 84, Holden-Day Inc., San Francisco-London-Amsterdam 1964.

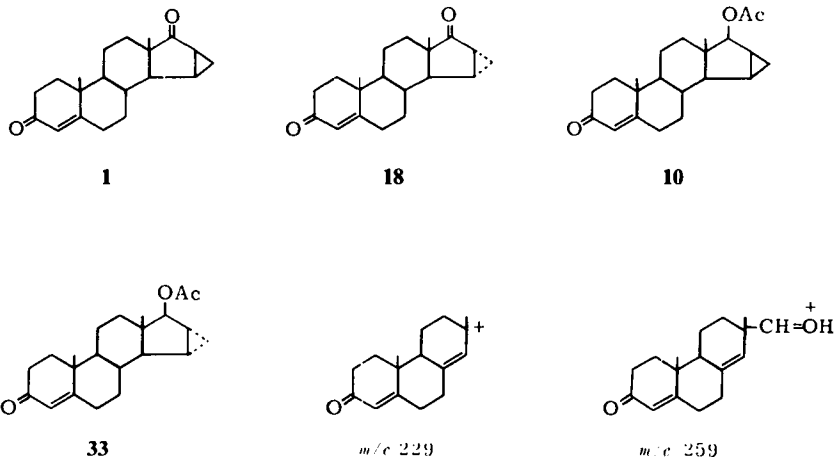
der Ebene des Dreirings (s. Abb. 1b, $R^1 = OR$, $R^2 = H$) und sollte gegenüber der Normallage entschirmt werden. Gerade diese diamagnetischen (s. Tab. 2) bzw. paramagnetischen Verschiebungen (s. Tab. 1) werden experimentell gefunden und bestätigen die nach den Inkrementen getroffenen Zuordnungen.

In die gleiche Richtung weisen auch die Kopplungskonstanten $J_{16,17}$ bei den 17β -Hydroxy- und 17β -Acetoxyverbindungen. Nach Dreiding-Modellen (s. Abb. 1c und 1d) sollte bei den $15\alpha,16\alpha$ -Methylenverbindungen der Diederwinkel Θ wesentlich größer und damit die Kopplungskonstante $J_{16,17}$ kleiner als bei den $15\beta,16\beta$ -Methylenverbindungen sein. Dies wird durch die Ergebnisse in Tab. 1 und 2 bestätigt.

Die unterschiedliche Stellung des Cyclopropanringes wirkt sich auf die Signallagen der Acetoxyprotonen nicht aus. Sie erscheinen jeweils bei $\delta \sim 2.09$ ppm als Singulett.

MS-Untersuchungen

Von 4 ausgewählten Verbindungen **1**, **10**, **18** und **33** werden die Massenspektren diskutiert (s. Tab. 4). Bei dem Paar **1** und **18** sind Unterschiede zwar zu erkennen, wirken sich jedoch nur nuanciert aus. Auffällig ist die relativ stärkere Intensität der Peaks m/e 256 ($M - CH_2CO$) und 229 bei **1** und die des Peaks m/e 175 bei **18**.



Bei dem Paar **10** und **33** sind die Differenzen drastischer. Die $15\alpha,16\alpha$ -Methylenverbindung **33** scheint wesentlich leichter zu fragmentieren, was am relativ wenig intensiven Molekülpeak und an den stärkeren Fragmentpeaks m/e 300 ($M - CH_2CO$), 285 ($300 - CH_3$), 282 ($M - CH_3CO_2H$ oder $300 - H_2O$), 259 und 217 ($259 - CH_2CO$) zu erkennen ist. Am bemerkenswertesten ist, daß die Abspaltung von Keten bei **33** zum Basispeak führt, während bei **10** der Molekülpeak intensiver als der Peak m/e 300 ist. Da die oben genannten Peaks m/e 300, 285, 282, 259 und 217 in ursächlichem Zusammenhang stehen und alle vom Peak m/e 300 abgeleitet werden können, scheint die $15\alpha,16\alpha$ -Methylen-gruppierung eine Ketenabspaltung bei 17β -Acetoxyverbindungen zu erleichtern.

Tab. 4. *m/e*-Werte und relative Intensitäten von 15,16-Methylensteroiden

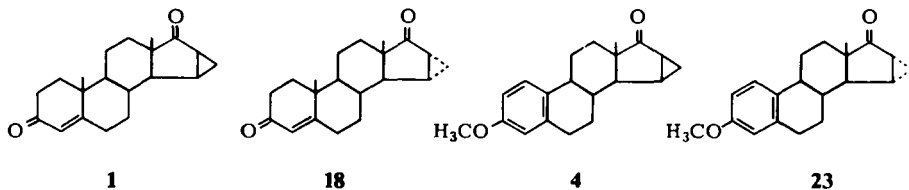
1		18		10		33	
<i>m/e</i>	relat. Int. ^{a)}	<i>m/e</i>	relat. Int. ^{a)}	<i>m/e</i>	relat. Int. ^{b)}	<i>m/e</i>	relat. Int. ^{b)}
298	100.0	298	100.0	342	79.0	342	32.0
283	13.0	283	16.0	327	1.3	327	0.4
280	6.8	280	3.4	314	0.4	314	0.7
270	7.8	270	5.0	300	52.0	300	150.0
265	3.7	265	4.9	285	18.0	285	34.0
256	17.0	256	9.9	282	36.0	282	92.0
255	5.9	255	3.8	267	9.9	267	11.0
229	7.5	229	3.4	264	2.5	264	2.8
228	5.1	228	3.9	259	7.0	259	21.0
213	8.6	213	9.2	240	5.3	240	4.5
175	20.0	175	33.0	231	7.7	231	4.9
124	35.0	124	36.0	229	3.3	229	6.8
				217	26.0	217	70.0
				203	18.0	203	33.0
				174	14.0	174	32.0
				163	27.0	163	32.0
				159	34.0	159	36.0
				124	35.0	124	38.0
				43	100.0	43	100.0
							68.0

a) Bezogen auf den Basispeak.

b) Bezogen auf den Peak *m/e* = 43.

CD-Untersuchungen

CD-Spektren wurden von 2 Paaren von 15,16-Methylensteroiden untersucht, die bei sonst gleicher Substitution sich nur in der Stellung der 15,16-Methylengruppe unterscheiden, nämlich 1, 18 und 4, 23. Es zeigen sich Unterschiede im Vorzeichen des Cotton-Effektes (s. Tab. 5).



Tab. 5. CD-Maxima von 17-Keto-15,16-methylensteroiden in Dioxan

Nr.	15,16-CH ₂	λ (nm)	Δε
1a)	β	300	-1.9
4b)	β	297	-1.9
18a)	α	306	+4.4
23b)	α	307	+4.2

a) Durch Subtraktion der Kurve des 3-Keto-Δ⁴-Chromophors wurden die Kurven der 17-Ketone ermittelt.

b) Der Cotton-Effekt des Aromaten macht sich im Maximum des 17-Ketons nicht mehr bemerkbar.

Bekannt ist die inverse Oktantenregel für Ketone mit benachbartem Dreiring^{11,12,13}). Von *Schaffner* und *Snatzke*¹²) wurde sie auch bei α,β -Methylencyclopentanonen gefunden. Dabei wird ein ebener Fünfring angenommen. Bei den vorliegenden Verbindungen ist diese Ebene sicherlich durch die Kondensation an den Ring C des Steroids etwas deformiert. Die inverse Oktantenregel sollte trotzdem anwendbar sein. Danach ergibt sich, daß die $15\alpha,16\alpha$ - einen positiven, die $15\beta,16\beta$ -Methylen-17-ketosteroide einen negativen Cotton-Effekt haben müssen. Für die untersuchten Verbindungen ergibt sich Übereinstimmung mit den nach NMR getroffenen Zuordnungen.

Experimenteller Teil

Die NMR-Spektren wurden im Varian HA-100 und A-60, die Massenspektren im Varian MAT CH4 bei 70 eV und die CD-Spektren im Dichrograph CD 185 von Jouan aufgenommen. Die verwendeten Lösungsmittel sind in Tab. 1, 2 und 5 angegeben. Die untersuchten Verbindungen wurden in den Forschungslaboratorien der Schering AG dargestellt. Für einige Verbindungen ist die Synthese beschrieben worden^{1,2,3}).

¹¹) C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff und E. Klein, *Tetrahedron* **21**, 163 (1965).

¹²) K. Schaffner und G. Snatzke, *Helv. Chim. Acta* **48**, 347 (1965).

¹³) J. F. Toccanne, *Tetrahedron* **28**, 389 (1972).