

STEROIDE—XLIV^a

¹H-NMR-UNTERSUCHUNGEN. KONFIGURATIONSZUORDNUNG 16,17-DISUBSTITUIERTER STEROIDE

VON B. SCHÖNECKER¹, D. TRESSELT² und K. PONSOLD^{1*}

Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin, Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, DDR-69 Jena, Abteilung Steroidsynthese¹, Abteilung Biophysikochemie²

(Received in Germany 7 February 1975; Received in the UK for publication 17 June 1975)

Abstract—¹H-NMR-spectra of 16,17-disubstituted estra-1,3,5(10)-trienes and androstanes are discussed with regard to the determination of the configuration in the positions 16 and 17. The availability of the coupling constant $J_{16,17}$, the chemical shift of the 13 β -methyl protons, the chemical shift of the 17-proton and both the chemical shift and the sum of the coupling constants of the 16-proton is investigated for the elucidation of unknown configurations at C-16 and C-17. 16 β ,17 α -Configuration of the substituents was found to be distinguished from the other three configurations by a low coupling constant $J_{16,17}$ (≤ 2 Hz). For the determination of the other configurations the coupling constant $J_{16,17}$ was also used together with the other data. Esterification of the 17-hydroxy group or its reaction with trichloroacetylisocyanate caused a low field shift of the 17-proton depending on the configuration of the substituents in the positions 16 and 17. This is an additional possibility for the configurational assignment.

Im Zusammenhang mit Arbeiten über 16,17-disubstituierte Östra-1,3,5(10)-triene¹ interessierte uns eine einfache Methode zur Konfigurationszuordnung der Substituenten in 16- und 17-Stellung.

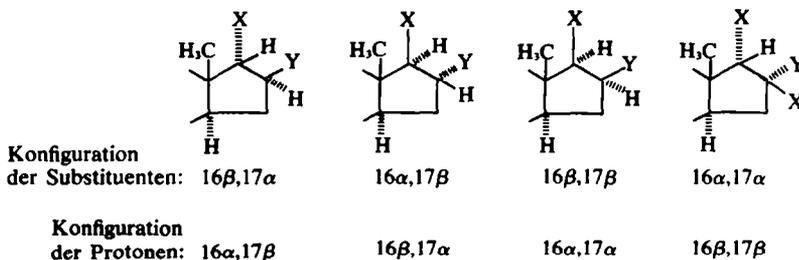
Wir berichten hier über die Zuordnung von Steroiden der 14 α -Östratrien- und der 14 α -Androstan-Reihe durch Protonenresonanzspektroskopie. Für die Eignung zur Zuordnung zu einer der vier möglichen Konfigurationen wurden folgende Parameter untersucht:

1. Kopplungskonstante $J_{16,17}$
2. Chemische Verschiebung der 13 β -Methylgruppe
3. Chemische Verschiebung des 17-Protons
4. Chemische Verschiebung und Gesamtaufspaltung des 16-Protons

Estergruppe. Dabei wurden die Kopplungskonstanten $J_{16,17}$ für die vier Konfigurationen ermittelt, um Aussagen über die Konformation des Fünfrings zu erhalten.[†]

Kürzlich wurden die Protonenresonanzdaten der vier epimeren Androstan-16,17-diole veröffentlicht.⁴ In der Pregnan-Reihe ermöglichte die Analyse der Kernresonanzspektren der vier epimeren 16 - Methoxycarbonyl - 20 - oxo - verbindungen die Konfigurationszuordnung.⁵ Protonenresonanzdaten für jeweils zwei Konfigurationen sind für 16 - Methyl - 20 - oxo - pregnane,⁶ 16 - Methyl-17 β - hydroxy - androstane⁶ sowie für 16 - Äthyl - 17 β - hydroxy - östratriene⁷ veröffentlicht.

Von uns wurden die epimeren 16 - Brom-, 16-Azido- und 16 - Acetamino - 17 - hydroxy - Verbindungen des 3 -



Vereinzelt wurde über die Protonenresonanzspektroskopie ähnlicher Verbindungen berichtet. So untersuchte J. Fishman 16-deuterierte Östratriene mit einer 17-

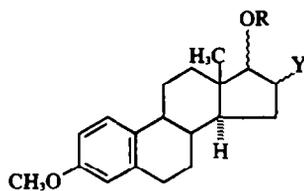
Methoxy - östra - 1,3,5(10) - triens sowie die entsprechenden 17 - Acetoxy - Verbindungen vermessen.[‡] Die vorliegenden Literaturwerte wurden in Verbindung mit unseren Messdaten im Hinblick auf die Konfigurationsbestimmung der 16- und 17-Substituenten ausgewertet. 20-Keto-pregnane wurden wegen des starken Anisotropieeffekts der Ketogruppe, der in Verbindung mit den verschiedenen Konformationen der Seitenkette zu Anomalien in den Protonenresonanzspektren führen kann,⁶ nicht berücksichtigt. Veränderungen im Ring A hingegen, wie Übergang von der Östratrien- zur Androstan-Reihe, wirken sich nur unwesentlich auf die betrachteten Protonenresonanzparameter aus, so dass die hier abgeleiteten Zuordnungskriterien für beide Reihen gelten.

*43. Mitt.: K. Ponsold, G. Schubert und W. Ihn, *Pharmazie*, im Druck.

†Während der Fertigstellung des Manuskripts erhielten wir Kenntnis von einer kürzlich erschienenen Arbeit, in der die Kopplungskonstanten $J_{16,17}$ von entsprechenden 16-deuterierten 17-Acetoxy-androstanen mitgeteilt werden.³ Die Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den in der Östratrien-Reihe ermittelten.

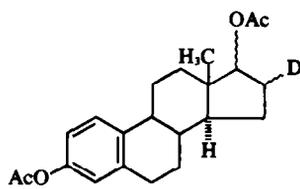
‡Die Darstellung der Verbindungen s. Lit.¹ und Lit.² Die 17-Acetoxyverbindungen der Bromhydrine wurden aus diesen durch Umsetzung mit Acetanhydrid und Pyridin erhalten.

Folgende Verbindungen wurden in unsere Betrachtungen einbezogen:

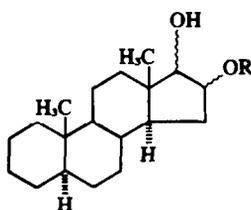


Typ I

Y = N, Br, NHAc, C₂H₅
R = H, Ac

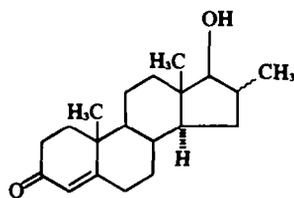


Typ II



Typ III

R = H, Ac, Tos



Typ IV

1. Kopplungskonstante $J_{16,17}$

Die Kopplungskonstante $J_{16,17}$ von 16,17-disubstituierten Steroiden kann direkt aus dem 17-Protonensignal entnommen werden, das meist durch Substituenteneinflüsse zu tieferem Feld verschoben ist. Die Grösse dieser Kopplungskonstante wird in erster Linie bestimmt durch den Torsionswinkel, den die koppelnden Protonen bilden. Eine zusätzliche Beeinflussung erfolgt durch die Natur der 16- und 17-Substituenten⁹ und ihre räumliche Anordnung zu den koppelnden Protonen.^{2,10}

Wegen der konformativen Beweglichkeit des Steroid-D-Ringes¹¹ und der Verschiedenartigkeit der betrachteten Substituenten sind innerhalb einer Konfiguration keine absolut konstanten Werte für $J_{16,17}$ zu erwarten. Die von J. Fishman² an 16-deutierten 17-Acetoxy-östratrienen ermittelten Kopplungskonstanten $J_{16,17}$ (vgl. auch Lit.³) sind identisch mit denen von 16-unsubstituierten 17-Acetoxy-Steroiden, da durch die Einführung von Deuterium weder Konformationsänderung noch Substituenteneffekt auftritt.

Dabei ergibt sich folgende Reihe für $J_{16,17}$ in Abhängigkeit von der Konfiguration (s. Tabelle 1, Typ II):

$$J_{16\alpha H, 17\beta H}^\dagger < J_{16\beta H, 17\beta H} = J_{16\beta H, 17\alpha H} < J_{16\alpha H, 17\alpha H}^\ddagger$$

Bei 16,17-disubstituierten Steroiden wird bei Betrachtung der jeweils vier möglichen Epimeren eine ähnliche Reihenfolge erhalten (s. Tabelle 1, Typ I, III und IV):

$$J_{16\beta H, 17\beta H} < J_{16\beta H, 17\alpha H} < J_{16\alpha H, 17\alpha H}$$

Durch die Einführung eines Substituenten in die 16 α -

[†]Die Substituenten besitzen jeweils die umgekehrte Konfiguration.

[‡]Die Werte dieser Kopplungskonstanten spiegeln sich in dem oft zitierten Sachverhalt wider, dass für 17 β -substituierte Steroide das 17 α -Protonensignal ein Triplett mit $J_{16\alpha H, 17\alpha H} + J_{16\beta H, 17\alpha H} = 15$ bis 17 Hz und für 17 α -substituierte Steroide das 17 β -Protonensignal ein Dublett mit $J_{16\alpha H, 17\beta H} + J_{16\beta H, 17\beta H} = 6$ bis 7 Hz darstellt.¹²

Stellung wird also nur die bei 17-monosubstituierten Steroiden gefundene Gleichheit von $J_{16\beta H, 17\alpha H}$ und $J_{16\beta H, 17\beta H}$ aufgehoben, da offenbar $J_{16\beta H, 17\beta H}$ durch die Einführung eines 16 α -Substituenten verkleinert wird. Lediglich für die beiden 16 α -Tosyloxy-17-hydroxy-androstane werden gleiche Kopplungskonstanten angegeben⁴ (s. Tabelle 1). Die Betrachtung der in Tabelle 1 aufgeführten Werte für $J_{16,17}$ zeigt, dass die Verbindungen mit 16 β ,17 α -Konfiguration der Substituenten aufgrund der niedrigen Kopplungskonstante eindeutig von den Verbindungen der übrigen drei Konfigurationen unterschieden werden können. $J_{16\alpha H, 17\beta H}$ liegt zwischen 0 und 2 Hz. Nachfolgend sind weitere Beispiele für Verbindungen dieser Konfiguration angeführt:

	$J_{16,17}$ [Hz]
16 β -Hydroxy-17 α -brom-östra-1,3,5(10)-trien-3-methyläther ^a	0
16 β -Acetoxy-17 α -brom-östra-1,3,5(10)-trien-3-methyläther ^a	0
16 β -Hydroxy-17 α -azido-östra-1,3,5(10)-trien-3-methyläther ^a	0
16 β ,17 α -Dihydroxy-östra-1,3,5(10)-trien-3-methyläther ^{a,b}	0
3 β -Acetoxy-16 β -azido-17 α -jodo-androstan ¹³	1.5
3 β -Acetoxy-16 β -acetamino-17 α -jodo-androstan ¹³	2

^aEigene Messungen.

^bAufgenommen in deuteriertem Dimethylsulfoxid.

Die Kopplungskonstanten $J_{16,17}$ für die anderen Konfigurationen sind deutlich grösser. Die höchsten Werte werden bei Verbindungen mit 16 β ,17 β -ständigen Substituenten gefunden. Die betreffenden Angaben in Tabelle 1 können noch durch zwei kürzlich publizierte Beispiele ergänzt werden:⁷

	$J_{16\alpha H, 17\alpha H}$ [Hz]
Typ I 16 β CH ₂ CH=CH ₂ 17 β OH	9
16 β C ₆ H ₅ 17 β OH	11

Tabelle 1. Kopplungskonstante $J_{16,17}$, Lage der 13β -Methylgruppe und Beitrag des 16 -Substituenten zur chemischen Verschiebung der 13β -Methylgruppe

Typ	16,17-Substituenten	Konfiguration der Substituenten											
		$16\beta,17\alpha$			$16\alpha,17\beta$			$16\beta,17\beta$			$16\alpha,17\alpha$		
		$J_{16,17}^a$	$13\beta\text{CH}_3^b$	$\Delta 16^c$	$J_{16,17}^a$	$13\beta\text{CH}_3^b$	$\Delta 16^c$	$J_{16,17}^a$	$13\beta\text{CH}_3^b$	$\Delta 16^c$	$J_{16,17}^a$	$13\beta\text{CH}_3^b$	$\Delta 16^c$
I	16H17H ^{14a}	0.75			0.75			0.75			0.75		
	16H17OH ^d	0.69			0.78			0.78			0.69		
	16H17OAc ^d	0.79			0.82			0.82			0.79		
	16N ₃ 17OH ^d	0	0.85	0.16	6.5	0.81	0.03	8*	0.79	0.01	5.5	0.76	0.07
	16N ₃ 17OAc ^d	1	0.93	0.14	6.5	0.83	0.01	7.5	0.92	0.10	5.5	0.84	0.05
	16Br17OH ^d	0	1.02	0.33		0.76	-0.02	8*	0.91	0.13	4.5	0.74	0.05
	16Br17OAc ^d	1	1.12	0.33	6.5	0.78	-0.04	7.5	1.04	0.22	5.5	0.86	0.07
	16NHAc17OH ^d	1.5	0.79	0.10	6	0.87	0.09	9	0.81	0.03		0.80	0.11
	16NHAc17OAc ^d	1.5	0.92	0.13	7	0.88	0.06	9	0.85	0.03	6	0.89	0.10
16C ₂ H ₅ 17OH ^f				6			9						
II	16D17OAc ^{2a}	0			6.5			9			6.5		
III	16H17H ¹⁵	0.69			0.69			0.69			0.69		
	16H17OH ¹⁵	0.66			0.73			0.73			0.66		
	16OH17OH ⁴	0	0.90	0.24	6	0.75	0.02	8	0.79	0.06	5	0.69	0.03
	16OAc17OH ⁴	0	0.78	0.12		0.79	0.06	8	0.81	0.08			
	16 α OTos17OH ⁴				5	0.73	0.00				5	0.67	0.01
IV	16H17H ^f	0.76			0.76			0.76			0.76		
	16H17 β OH ^g				0.80			0.80					
	16CH ₃ 17 β OH ^g				6.8	0.82	0.02	9.5	0.81	0.01			

Die in dieser Tabelle angegebenen Literaturstellen gelten auch für die anderen Tabellen

^ain Hz.

^bin ppm nach der δ -Skala.

^cin ppm, ermittelt durch Subtraktion des δ -Wertes der entsprechenden 17-substituierten Verbindung vom δ -Wert der 16,17-disubstituierten Verbindung. Positiver Wert bedeutet Tieffeldverschiebung.

^deigene Messung.

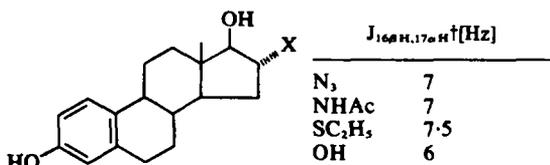
^eLösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff.

^fberechnet nach Lit.¹⁶

^gnach Deuterieren.

$J_{16\alpha\text{H},17\alpha\text{H}}$ der hier betrachteten Verbindungen liegt somit zwischen 7.5 und 11 Hz, meist jedoch bei 8 bis 9 Hz; 9 Hz wurde kürzlich auch von anderen Autoren für diese Konfiguration angegeben.⁷

Die Werte für die Kopplungskonstanten bei Verbindungen mit Substituenten in 16α - und 17β -Stellung liegen zwischen 5 und 7.5 Hz (s. Tabelle 1 und folgende von uns vermessene Verbindungen). Ein Wert von 6 Hz wurde für diese Konfiguration von anderen Autoren publiziert.⁷



Die Werte für $16\beta,17\beta$ - und $16\alpha,17\beta$ -Konfiguration der Substituenten zeigen, dass eine Überschneidung bei Werten um 7.5 Hz, bedingt durch Substituenteneinflüsse, zustande kommen kann.

Eine Verbindung, deren $J_{16,17}$ -Wert diese Grösse besitzt, kann deshalb mit Hilfe der Kopplungskonstante allein nicht mehr eindeutig zugeordnet werden.

Verbindungen mit Substituenten in 16α - und 17α -Stellung ergeben $J_{16,17}$ -Werte, die zwischen 4 und 6 Hz liegen (s. Tabelle 1). Bei Werten von 5 bis 6 Hz kommt somit eine Überschneidung mit den Werten von $16\alpha,17\beta$ -substituierten Verbindungen zustande, so dass auch hier eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist.

Zusammenfassend lässt sich über die Konfigurationszuordnung aus der Grösse der Kopplungskonstanten $J_{16,17}$ sagen, dass bei Vorliegen mehrerer Verbindungen, die sich nur durch die Konfiguration unterscheiden, eine Zuordnung aufgrund der oben gegebenen Reihenfolge leicht möglich ist. Bei Vorliegen nur einer Verbindung kann diese eindeutig zugeordnet werden, falls sie die $16\beta,17\alpha$ -Konfiguration der Substituenten besitzt. Die sichere Zuordnung zu den anderen Konfigurationen ist nur möglich, wenn der Wert der Kopplungskonstante nicht in den oben angegebenen Überschneidungsbereichen liegt.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Ermittlung der hier angegebenen Kopplungskonstanten vorwiegend an Verbindungen mit einer 17-Sauerstofffunktion erfolgte, so dass die Verwendung dieser Werte für die Zuordnung von Verbindungen mit anderen 17-Substituenten mit entsprechender Vorsicht zu geschehen hat.

2. Chemische Verschiebung der 13β -Methylgruppe

Die chemische Verschiebung der 10β - und der 13β -Methylgruppe von Steroiden ist ein wertvoller Parameter

[†]Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Dimethylsulfoxid verwendet.

für die Struktur- und Konfigurationsaufklärung.¹⁶ Die chemische Verschiebung dieser Methylgruppen lässt sich aus dem Wert der unsubstituierten Grundverbindung und Substituenteninkrementen berechnen. Bei nachbarständigen Substituenten führt das Einsetzen von Einzelinkrementen häufig zu falschen Werten. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die beiden Substituenten synperiplanare oder synclinale Anordnung aufweisen. Aus diesem Grund wird für beide Substituenten ein gemeinsames Inkrement gebildet. Auch für 16,17-disubstituierte Steroide wurde diese Methode herangezogen.¹⁶ Als Grund für das Abweichen vom Additivitätsprinzip werden Behinderung der freien Drehbarkeit der Substituenten sowie Änderung der Elektronendichteverteilung der Substituenten durch gegenseitige Beeinflussung angegeben.¹⁶ Im Zusammenhang mit der Konfigurationszuordnung 16,17-disubstituierter Steroide untersuchten wir, ob bei bestimmten Konfigurationen das Additivitätsprinzip von Einzelinkrementen anwendbar ist.

Eine Betrachtung der in Tabelle 1 angegebenen Werte für die chemische Verschiebung des 13 β -Methylsignals zeigt, dass keine konstante Reihenfolge für die vier möglichen Konfigurationen existiert, sondern dass eine Zuordnung nur bei Kenntnis von Substituenteninkrementen möglich ist. In Tabelle 2 sind Inkremente für 16- und 17-Substituenten aufgeführt, die aus 16- oder 17-monosubstituierten Verbindungen stammen (über die Methode zur Ermittlung dieser Inkremente s. Lit.¹⁶).

Wegen der Vicinalstellung von 13 β -Methylgruppe und

Substituentenbeiträge in eine Reihe mit der 2 β -, 4 β -, 6 β -, 8 β -, 11 β - und 15 β -Stellung.¹⁶

Im Vergleich zur 16 β -Stellung ist der Beitrag eines 16 α -Substituenten zur chemischen Verschiebung des 13 β -Methylsignals wegen der grösseren räumlichen Entfernung der beiden Gruppen erwartungsgemäss gering (s. Tabelle 2).

Um die Gültigkeit des Additivitätsprinzips aus Einzelinkrementen für 16,17-disubstituierte Steroide zu prüfen, wurde vom experimentell ermittelten Wert des 13 β -Methylsignals der 16,17-disubstituierten Verbindung der Wert der 17-substituierten Verbindung subtrahiert. Die Differenz wird formal als Beitrag des 16-Substituenten betrachtet (s. Werte in Tabelle 1).

Die auf diesem Wege aus 16 β ,17 α -disubstituierten Verbindungen erhaltenen Inkremente für die 16 β -Hydroxy- (Typ III) und die 16 β -Azidogruppe (Typ I) stimmen gut mit den aus 16 β -monosubstituierten Verbindungen erhaltenen Inkrementen (s. Tabelle 2) überein, so dass für diese Konfiguration zumindest für bestimmte Substituenten das Additivitätsprinzip anwendbar sein sollte.[†]

Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass auch das Inkrement eines 16 β -Substituenten, ermittelt aus einer 16 β ,17 α -disubstituierten Verbindung, demjenigen des gleichen Substituenten nahekommt, das aus einer Verbindung ermittelt wurde, in der Substituent und Methylgruppe 1,3-diaxial stehen.

Folgende Beispiele seien dafür aufgeführt:

Substituent	Inkrement des 16 β -Substituenten zur 13 β CH ₃ -Gruppe [ppm]	Stellung des Substituenten	Inkrement zur 10 β CH ₃ -Gruppe [ppm]
OH	0.24	2 β	0.25 ¹⁶
OAc	0.12	2 β	0.15 ¹⁶
N ₃	0.14 0.16	2 β oder 4 β	0.19 ²⁰
Br	0.33 0.33	2 β	0.32 ²¹
NHAc	0.10 0.13	4 β	0.14 ¹⁹

17-Substituent kann dieser einen beträchtlichen Beitrag zur chemischen Verschiebung der Methylgruppe liefern. Die Betrachtung der Inkremente von 16 β -Substituenten zeigt, dass diese etwa den Inkrementen entsprechen, die der gleiche Substituent in einer Stellung besitzt, in der er 1,3-diaxial mit einer der angulären Methylgruppen steht (z.B. 2 β - oder 6 β -Stellung, Inkrement für 10 β -Methylgruppe¹⁶). Dies zeigt folgender Vergleich:

Substituent	Stellung und Inkrement [ppm]
OH	2 β 0.25(10 β CH ₃)
	6 β 0.22(10 β CH ₃)
	16 β 0.24(13 β CH ₃)
OAc	2 β 0.15(10 β CH ₃)
	6 β 0.18(10 β CH ₃)
	16 β 0.18(13 β CH ₃)

Offenbar gehört die 16 β -Stellung in bezug auf die

Da eine zumindest näherungsweise Berechnung der Lage des 13 β -Methylsignals bei 16 β ,17 α -substituierten Verbindungen nach dem Additivitätsprinzip möglich ist, ergibt sich durch Vergleich mit dem experimentell gefundenen Wert auch eine Zuordnungsmöglichkeit.

Die nach obiger Subtraktionsmethode aus 16 β ,17 β -disubstituierten Steroiden erhaltenen Inkremente für 16 β -Substituenten sind deutlich kleiner, als die aus 16 β ,17 α -disubstituierten Steroiden ermittelten (s. Tabelle 1, Typ I und III).

Das Additivitätsprinzip ist also auf die *cis*-Verbindungen erwartungsgemäss nicht anwendbar. Für die Zuordnung von 16 β ,17 β -disubstituierten Verbindungen kann jedoch die Kenntnis, dass der experimentell ermittelte Wert des 13 β -Methylsignals bei höherem Feld als der nach dem Additivitätsprinzip aus Einzelinkrementen berechnete Wert liegt, von Nutzen sein.

Die Berechnung von Inkrementen für einen 16 α -Substituenten nach der Subtraktionsmethode ergibt ebenfalls verschiedene Werte in Abhängigkeit von der Konfiguration (16 α ,17 β - oder 16 α ,17 α -Stellung) der Substituenten (s. Tabelle 1, Typ I und III). Das Additivitätsprinzip scheint auch hier für die *trans*-Konfiguration (16 α ,17 β) zumindest für bestimmte Substituenten zu gelten, wie ein Vergleich der Inkremente aus

[†]Weitere Untersuchungen in dieser Richtung werden von uns durchgeführt, vor allem um Abweichungen wie sie z.B. für die 16 β -Acetoxygruppe auftreten (vgl. Tabellen 1 und 2) zu klären.

Tabelle 2. Beiträge von 16- und 17-Substituenten zur chemischen Verschiebung der 13 β -Methylgruppe*

Substituent	Stellung und Konfiguration des Substituenten			
	17 β	17 α	16 β	16 α
OH ^{15,16,17}	0.03 ^b 0.04	-0.03 -0.06 ^b	0.24 ^b 0.25	0.01
OAc ^{15,16,17}	0.07 ^b 0.08	0.04 ^b	0.18 0.19	0.03 0.04
OBz ¹⁷			0.27	0.09
OCH ₃ ¹⁸			0.18	
OC ₂ H ₅ ¹⁸				0.01
Cl ¹⁹	0.10	0.09		0.00
Br ¹⁹	0.10			0.00
N ₃ ¹²		0.01	0.16 ^b	0.02 ^b
NH ₂ ¹²	-0.12	-0.03		
NHAc ^{12,19}	-0.01 -0.02	0.09 0.08		

*Angabe in ppm, positiver Wert bedeutet Tieffeldverschiebung.

^beigene Messung.

16 α -Hydroxy- und 16 α - Azido - 17 β - hydroxy - Verbindungen mit den entsprechenden Inkrementen aus 16 α -monosubstituierten Verbindungen zeigt (s. Tabelle 1 und 2).

Die aus Verbindungen mit *cis*-Konfiguration (16 α ,17 α) ermittelten Inkremente zeigen, dass das Additivitätsprinzip hier nicht gilt, wie auch wegen des im Vergleich mit 16 β ,17 β -disubstituierten Verbindungen ähnlichen Torsionswinkels für die beiden Substituenten zu erwarten ist. Das aus der *cis*-Verbindung ermittelte Inkrement für einen 16 α -Substituenten ist grösser, als das aus der *trans*-Verbindung, bzw. als das aus der 16 α -monosubstituierten Verbindung ermittelte. Daraus folgt für die Zuordnung, dass der experimentell gefundene Wert für das 13 β -Methylsignal einer 16 α ,17 α -disubstituierten Verbindung bei tieferem Feld liegt als der aus Einzelinkrementen nach dem Additivitätsprinzip errechnete Wert.

Da für die beiden *cis*-Anordnungen (16 β ,17 β und 16 α ,17 α) die Anwendung des Additivitätsprinzip zu zu niedrigen, bzw. zu zu hohen δ -Werten führt, haben wir in Tabelle 3 für verschiedene Substituentenkombinationen die gemeinsamen Inkremente für beide Substituenten zusammengestellt, die durch Subtraktion des δ -Wertes der entsprechenden Grundverbindung (ohne 16- und 17-Substituent) vom Wert der 16,17-disubstituierten Verbindung ermittelt wurden.

Zusammenfassend lässt sich über die Konfigurationszu-

Tabelle 3. Beiträge von 16,17-*cis*-Substituenten zur chemischen Verschiebung der 13 β -Methylgruppe*

Substituenten	Konfiguration der Substituenten	
	16 β ,17 β	16 α ,17 α
16N,17OH	0.04	0.01
16N,17OAc	0.17	0.09
16Br,17OH	0.16	-0.01
16Br,17OAc	0.29	0.11
16NHAc,17OH	0.06	0.05
16NHAc,17OAc	0.10	0.14
16OH,17OH	0.10	0.00
16CH ₃ ,17OH	0.05	
16OTos,17OH		-0.02
16OAc,17OH	0.12	

*Angabe in ppm, positiver Wert bedeutet Tieffeldverschiebung.

ordnung von 16,17-disubstituierten Steroiden durch die Lage des 13 β -Methylsignals sagen, dass die Berechnung dieses Wertes für die beiden *trans*-Konfigurationen (16 β ,17 α - und 16 α ,17 β) aus Einzelinkrementen nach dem Additivitätsprinzip zumindest näherungsweise möglich ist.

Eine Berechnung der Lage des 13 β -Methylsignals nach dem Additivitätsprinzip aus Einzelinkrementen für die *cis*-Verbindungen (16 β ,17 β und 16 α ,17 α) führt bei der 16 β ,17 β -Konfiguration zu zu grossen, bei der 16 α ,17 α -Konfiguration zu zu geringen δ -Werten.

Exakte Werte für diese Verbindungen lassen sich berechnen, wenn das gemeinsame Inkrement für 16- und 17-Substituent bekannt ist.

3. Chemische Verschiebung des 17-Protons

Die Signallage von Protonen an Ringkohlenstoffatomen hängt vom axialen bzw. äquatorialen Charakter der C-H-Bindung ab. So liegt das Signal des quasiaxial stehenden 17 α -Protons bei höherem Feld, als das des quasiaquatorialen 17 β -Protons. Dies wurde an einer Reihe von 17-Epimeren mit verschiedenartigen Substituenten gefunden^{12,22} (s. Tabelle 4). Dieser Sachverhalt kann jedoch durch einen Substituenten in 16-Stellung umgekehrt werden, wie die Werte in Tabelle 4 zeigen. Damit ist eine Zuordnung zweier in 17-Stellung epimerer Verbindungen über die Lage des 17-Protons bei Anwesenheit eines 16-Substituenten nicht mehr ohne weiteres möglich.

In der Tabelle 4 sind ausserdem die durch den 16-Substituenten hervorgerufenen Lageänderungen des 17-Protonensignals angegeben. Die Beeinflussung der chemischen Verschiebung von Protonen durch vicinalständige Substituenten hängt einmal von der Natur des Substituenten (Elektronegativität und Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität), zum anderen aber auch von der räumlichen Anordnung des Substituenten und des Protons ab.

Untersuchungen am Ring A von Steroiden zeigen, dass nicht nur der Torsionswinkel, gebildet von der C-H- und der C-X-Bindung, sondern auch eine mögliche Behinderung der Rotation nichtaxialsymmetrischer Substituenten einen beträchtlichen Einfluss auf die Grösse der chemischen Verschiebung haben.²³ Auf die Komplexität der Beeinflussung von Protonen durch vicinalständige Substituenten wurde auch kürzlich von S. Sternhell und Mitarbeitern hingewiesen.⁹

Da bei unserem hier betrachteten System sowohl

Tabelle 4. Lage des 17-Protons und Einfluss des 16-Substituenten auf die chemische Verschiebung des 17-Protons

Typ	16,17-Substituenten	Konfiguration der Substituenten								16 β ,17 α^c 16 β ,17 β	16 α ,17 α^c 16 α ,17 β
		16 β ,17 α		16 α ,17 β		16 β ,17 β		16 α ,17 α			
		17H ^a	Δ 16 ^b	17H ^a	Δ 16 ^b	17H ^a	Δ 16 ^b	17H ^a	Δ 16 ^b		
I	16H17OH	3.79		3.74		3.74		3.79		0.05	0.05
	16H17OAc	4.89		4.71		4.71		4.89		0.18	0.18
	16N ₃ ,17OH	3.72	-0.07	3.62	-0.12	3.61	-0.13	3.74	-0.05	0.11	0.12
	16N ₃ ,17OAc	4.73	-0.16	4.87	0.16	4.63	-0.08	5.08	0.19	0.10	0.21
	16Br17OH	4.10	0.31	3.92	0.18	3.47	-0.27	3.55	-0.24	0.63	-0.37
	16Br17OAc	5.12	0.23	5.22	0.51	4.38	-0.33	5.04	0.15	0.74	-0.18
	16NHAc17OH	3.54	-0.25	3.53	-0.21	3.81	0.07	3.74	-0.05	-0.27	0.21
	16NHAc17OAc	4.69	-0.20	4.71	0.00	4.84	0.13	5.05	0.16	-0.15	0.34
	16C ₂ H ₅ ,17 β OH			3.23	-0.51	3.68	-0.06				
III	16H17OH	3.72		3.63		3.63		3.72		0.09	0.09
	16OH17OH	3.60	-0.12	3.53	-0.10	3.37	-0.26	3.62	-0.10	0.23	0.09
	16OAc17OH	3.60	-0.12	3.53	-0.10	3.55	-0.08			0.05	
	16 α OTos17OH			3.80	0.17			3.75	0.03		-0.05
IV	16H17 β OH			3.66		3.66					
	16CH ₃ ,17 β OH			3.13	-0.53	3.65	-0.01				

^ain ppm nach der δ -Skala.

^bin ppm, ermittelt aus der Differenz der Signallagen des 17-Protons von 16,17-disubstituierter und entsprechender 17-substituierter Verbindung. Positiver Wert bedeutet Tieffeldverschiebung.

^cDifferenz der chemischen Verschiebung der 17-Protonen von 17 α -substituierten und 17 β -substituierten Verbindungen mit gleicher Konfiguration des 16-Substituenten in ppm. Ein positiver Wert bedeutet, dass das 17-Protonensignal der 17 α -substituierten Verbindung bei tieferem Feld liegt, als das der 17 β -substituierten Verbindung.

Konformationsänderungen des Fünfrings als auch gehin- derte Rotation der Substituenten oder andere gegenseitige Beeinflussungen stattfinden können, sind die Änderungen der Lage des 17-Protons nicht ohne weiteres interpretier- oder vorhersehbar. Es fällt jedoch auf, dass für drei Konfigurationen (16 β ,17 α ; 16 α ,17 β ; 16 β ,17 β) die durch Einführung verschiedener 16-Substituenten hervorgeru- fenen Lageänderungen des 17-Signals beträchtliche Schwankungen aufweisen, während für die 16 α ,17 α - Konfiguration, weitgehend unabhängig von der Natur des 16-Substituenten, eine bemerkenswerte Konstanz gefun- den wird.

Für fünf untersuchte 17 α -Hydroxy-Verbindungen liegt das 17-Protonensignal zwischen $\delta = 3.55$ und 3.75 ppm, für drei 17 α -Acetoxy-Verbindungen zwischen $\delta = 5.04$ und 5.08 ppm. Weitere Verbindungen mit dieser Konfigu- ration werden von uns gegenwärtig untersucht.†

Für die Konfigurationszuordnung ist die konstante Lage des 17-Protonensignals in 16 α ,17 α -disubstituierten Verbindungen mit einer 17 α -Hydroxy- oder einer 17 α - Acetoxy-Gruppe als unterstützendes Kriterium zu nutzen.

4. Chemische Verschiebung und Kopplung des 16- Protons

Bei Anwesenheit eines elektronegativen Substituenten in 16-Stellung ist im allgemeinen das geminalständige

†Für 16 α -Acetoxymethyl-17 α -acetoxy-Steroide werden ähnliche Werte gefunden, unveröffentlichte Ergebnisse von G. Engelhardt und Gy. Schneider.

16-Proton aufgrund der Tieffeldverschiebung gut zu erkennen. Es treten drei Vicinalkopplungen mit den Protonen an C15 und C17 auf (unter der Annahme, dass keine Kopplung mit Protonen am 16-Substituenten beobachtet werden); das Signal ist als mehr oder weniger gut aufgelöstes Multiplett zu erkennen. In Tabelle 5 sind Lage und Gesamtaufspaltung sowie die Differenzen der Signallagen zwischen *cis*- und *trans*-Verbindungen ange- geben. Die Beeinflussung der chemischen Verschiebung des 16-Protons durch den 17-Substituenten kann wegen der meist fehlenden Werte der 16-monosubstituierten Verbindungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht unter- sucht werden.

Ein Vergleich der Signallagen der 16-Protonen bei Vorliegen aller vier Epimeren zeigt, dass bei beiden *cis*-Verbindungen (16 β ,17 β und 16 α ,17 α) im allgemeinen Resonanz bei tieferem Feld eintritt, als bei beiden *trans*-Verbindungen (16 α ,17 β und 16 β ,17 α). Dieser bei den hier betrachteten 16-substituierten 17-Hydroxy- und 17-Acetoxy-Steroiden gefundene Sachverhalt kann für die Zuordnung verwendet werden, wenn mehrere Epi- mere zur Verfügung stehen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass auch zwischen den beiden *trans*- oder den beiden *cis*-Verbindungen Unterschiede auftreten können, so dass für eine sichere Zuordnung zur *cis*- oder *trans*-Reihe die Werte von allen vier Epimeren bekannt sein müssen.

Als unterstützendes Kriterium für eine Zuordnung kann auch die Summe der Kopplungskonstanten des 16- ständigen Protons dienen. In Abhängigkeit von der Konfiguration der Substituenten konnten wir folgende

Tabelle 5. Lage und Gesamtaufspaltung des 16-Protons

Typ	16,17-Substituenten	Konfiguration der Substituenten											
		16 β ,17 α		16 α ,17 β		16 β ,17 β		16 α ,17 α		16 β ,17 β^c		16 α ,17 α^c	
		16H ^a	Σ J ^b	16H ^a	Σ J ^b	16H ^a	Σ J ^b	16H ^a	Σ J ^b	16 β ,17 α	16 α ,17 β	16 α ,17 β	16 β ,17 α
I	16N ₃ 17OH	3.83		3.74		4.14	21	4.20	17.5	0.31	0.40	0.46	0.37
	16N ₃ 17OAc	3.82		3.89		4.20		4.06		0.38	0.31	0.17	0.24
	16Br17OH	3.99	15.5 ^d	3.98		4.69	22.5	4.56	18.5	0.70	0.71	0.58	0.57
	16Br17OAc	4.03	16	4.25	19	4.62	22	4.62	17.5	0.59	0.37	0.37	0.59
	16NHAc17OH	~3.8		~3.95		4.19		4.49		~0.4	~0.25	~0.55	~0.7
	16NHAc17OAc	4.17		4.14		4.44		~4.8		0.27	0.30	~0.65	~0.65
III	16OH17OH	~4.11		~4.16		4.15	21	4.42		~0.0	~0.0	~0.2	~0.3
	16OAc17OH	4.76		4.80	16	5.12	21			0.36	0.32		
	16OTos17OH			4.63	15			5.07	15			0.44	

^ain ppm nach der δ -Skala.

^bSumme $J_{16,17}$ und $J_{15,16}$ in Hz.

^cDifferenz der chemischen Verschiebung der 16-Protonen von *cis*- und *trans*-Verbindungen in ppm. Ein positiver Wert bedeutet, dass das 16-Protonensignal der *cis*-Verbindung bei tieferem Feld liegt, als das der *trans*-Verbindung.

^dnach Zusatz von Eu(fod), bestimmt.

Werte ermitteln:†

$$16\beta,17\alpha \leq 16 \text{ Hz}$$

$$16\alpha,17\beta \quad 15 \text{ bis } 19 \text{ Hz}$$

$$16\beta,17\beta \geq 21 \text{ Hz}$$

$$16\alpha,17\alpha \quad 15 \text{ bis } 18.5 \text{ Hz}$$

Es sei darauf hingewiesen, dass bei Vorhandensein anderer 16- und 17-Substituenten eine Beeinflussung der Größe der Kopplungskonstanten erfolgen kann.

Die Analyse des 16-Protonensignals ermöglicht somit die Zuordnung zur *cis*- oder *trans*-Reihe bei Vorliegen aller vier Konfigurationen. Aus der Summe der Kopplungskonstanten können zusätzliche Informationen über die Konfiguration erhalten werden.

5. Konfigurationszuordnung von 16-substituierten 17-Hydroxy-Steroiden durch Veresterung

Es ist bekannt, dass das zu einer Hydroxylgruppe geminale Proton durch Veresterung dieser Gruppe eine beträchtliche Tieffeldverschiebung erfährt.²⁴

Im Zusammenhang mit Protonenresonanzuntersuchungen an Urethanen von 16,17-disubstituierten Östratrienen fanden wir eine konfigurationsabhängige Verschiebung des zur Hydroxylgruppe geminalen Protons bei der Urethanbildung.²⁵ Eine ähnliche konfigurationsabhängige

Verschiebung fanden wir bei Acetylierung von 16-substituierten 17-Hydroxy-östratrienen, über die wir hier berichten. In Tabelle 4 finden sich die chemischen Verschiebungen der 17-Protonen, in Tabelle 6 sind die Tieffeldverschiebungen der 17-Protonensignale beim Übergang von 17-Hydroxy- zu 17-Acetoxy-Verbindungen zusammengestellt.

Während bei den beiden Grundverbindungen, 17 α -Hydroxyöstra-1,3,5(10)-trien-3-methyläther und der entsprechenden 17 β -Hydroxy-Verbindung bei Acetylierung Verschiebungen von 1.10 und 0.97 ppm beobachtet werden, führt die Einführung eines 16-Substituenten dazu, dass die durch Acetylierung dieser Verbindungen hervorgerufenen Verschiebungen in erster Linie von der Konfiguration des 16-Substituenten abhängen. Für 16 β -substituierte Verbindungen finden wir Verschiebungen von 0.91 bis 1.15 ppm, für 16 α -substituierte Verbindungen solche von 1.18 bis 1.49 ppm. Damit ergibt sich die Möglichkeit, durch Vergleich einer 17-Hydroxy-Verbindung mit der entsprechenden 17-Acetoxy-Verbindung die Konfiguration des 16-Substituenten zu bestimmen.

Da Steroidalkohole in Chloroformlösung mit Trichloracetylisocyanat glatt zu den entsprechenden Urethanen reagieren, bei denen ähnliche Tieffeldverschiebungen zu erwarten sind,²⁶ sollte diese Methode im Vergleich zur Acetylierung eine weitere Vereinfachung für die Konfigurationsaufklärung darstellen.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse für die vier epimeren

†Die Werte stellen nur die Summe der Kopplungen mit dem 17- und den beiden 15-Protonen dar.

Tabelle 6. Tieffeldverschiebung der 17-Protonensignale beim Übergang von 17-Hydroxy- zu 17-Carboxyloxy-Verbindungen vom Typ I^a

16-Substituent	Konfiguration der Substituenten							
	16 β ,17 α		16 α ,17 β		16 β ,17 β		16 α ,17 α	
	Δ_{17OH}^{17OAc}	$\Delta_{17OH}^{17TAU^b}$	Δ_{17OH}^{17OAc}	$\Delta_{17OH}^{17TAU^b}$	Δ_{17OH}^{17OAc}	$\Delta_{17OH}^{17TAU^b}$	Δ_{17OH}^{17OAc}	$\Delta_{17OH}^{17TAU^b}$
H	1.10	1.16	0.97	1.07	0.97	1.07	1.10	1.16
N ₃	1.01	1.13	1.25	1.26	1.02	1.07	1.34	1.39
Br	1.02		1.30		0.91		1.49	
NHAc	1.15		1.18		1.03		1.31	

^aAngabe in ppm.

^bTAU = OCONHCOCCl₃.

Tabelle 7. Zusammenstellung der Zuordnungskriterien

Konfiguration der Substituenten	Kopplungskonstante $J_{16,17}$	Vergleich der Lage von $13\beta\text{CH}_3$	Gesamtaufspaltung von 16H^b	Vergleich der Lage von 16H bei <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Verbindungen	Tiefeldverschiebung von 17H^c	Lage von 17H in 17OH - und 17-OAc -Verbindungen
$16\beta,17\alpha$	≤ 2 Hz	δ gemessen $\approx \delta$ berechnet ^a	≤ 16 Hz		1.01–1.15 ppm	
$16\alpha,17\beta$	5–7.5 Hz	δ gemessen $\approx \delta$ berechnet ^a	15–19 Hz		1.18–1.30 ppm	
$16\beta,17\beta$	7.5–11 Hz	δ gemessen $< \delta$ berechnet ^a	≥ 21 Hz	$\delta_{\text{trans}} < \delta_{\text{cis}}$	0.91–1.03 ppm	
$16\alpha,17\alpha$	4.5–6.5 Hz	δ gemessen $> \delta$ berechnet ^a	15–18.5 Hz		1.31–1.49 ppm	OH: $\delta = 3.55\text{--}3.75$ ppm OAc: $\delta = 5.04\text{--}5.08$ ppm

^aaus Einzelinkrementen.^bSumme $J_{16,17}$ und $J_{15,16}$.^cin 17-OH -Verbindungen durch Acetylierung.

Azidoalkohole der Östratrienreihe dargestellt, die zeigen, dass eine eindeutige Zuordnung des 16-Substituenten möglich ist. Diese Methode wird gegenwärtig von uns weiter untersucht.[†]

Auf die Möglichkeit der Konfigurationszuordnung $16,17\text{-disubstituierter Steroide}$ durch ^{13}C -Resonanzspektroskopie, über die kürzlich berichtet wurde, sei hingewiesen.²⁷

In Tabelle 7 sind die für die Konfigurationszuordnung anwendbaren Kriterien noch einmal zusammenfassend dargestellt.

EXPERIMENTELLES

Die Protonenresonanzspektren wurden mit einem 60 MHz-Spektrometer ZKR 60 der Firma Carl Zeiss Jena aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde, falls nicht anders angegeben, deuteriertes Chloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard verwendet.

Der H–D–Austausch erfolgte durch Schütteln der Lösung nach Zugabe von D_2O oder deuterierter Trifluoressigsäure.

LITERATUR

- ¹B. Schönecker und K. Ponsold, *Tetrahedron* **31**, 1113 (1975).
²J. Fishman, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3455 (1965).
³R. Robbani und J. Seibl, *Helv. Chim. Acta* **57**, 674 (1974).
⁴M. G. Combe, W. A. Denny, G. D. Meakins, Y. Morisawa und E. E. Richards, *J. Chem. Soc. (C)*, 2300 (1971).
⁵A. D. Cross und P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1221 (1964).
⁶A. D. Cross und C. Beard, *Ibid.* **86**, 5317 (1964).
⁷G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga und T. Miki, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 1393 (1973).
⁸G. P. Mueller und W. F. Johns, *J. Org. Chem.* **26**, 2403 (1961);
⁹B. Schönecker, K. Ponsold und P. Grosse, *Z. Chem.* **14**, 472 (1974).
¹⁰C. K. Fay, J. B. Grutzner, L. F. Johnson, S. Sternhell und P. W. Westermann, *J. Org. Chem.* **38**, 3122 (1973).

[†]B. Schönecker, D. Tresselt und G. Schubert, *Z. Chem.* im Druck.

¹⁰N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden-Day, S. 143. San Francisco (1966).

¹¹F. V. Brutcher Jr. und W. Bauer, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 2236 (1962);^cC. Altona, H. J. Geise und C. Romers, *Tetrahedron* **24**, 13 (1968).

¹²C. H. Robinson, C. Erman und D. P. Hollis, *Steroids* **6**, 509 (1965).

¹³G. J. Matthews und A. Hassner, *Tetrahedron Letters* 1833 (1969).

¹⁴A. Bodenberger und H. Dannenberg, *Chem. Ber.* **104**, 2389 (1971).

¹⁵J. E. Bridgeman, P. C. Cherry, A. S. Clegg, J. M. Evans, Sir E. R. H. Jones, A. Kasal, V. Kumar, G. P. Meakins, Y. Morisawa, E. E. Richards und P. P. Woodgate, *J. Chem. Soc. (C)*, 250 (1970).

¹⁶R. F. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963).

¹⁷J. Jacques, M. Minssen und D. Varech, *Bull. Soc. Chim.* **77** (1965).

¹⁸A. M. Bell, J. M. Clark, W. A. Denny, Sir E. R. H. Jones, G. D. Meakins, W. E. Müller und E. E. Richards, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2131 (1973).

¹⁹D. B. Cowell, A. K. Davies, D. W. Mathieson und P. D. Nicklin, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1505 (1974).

²⁰A. Pavia und F. Winternitz, *Bull. Soc. Chim.* 3104 (1969).

²¹J.-C. Jacquesy, R. Jacquesy, J. Levisalles, J. P. Pete und H. Rudler, *Ibid.* 2224 (1964).

²²T. Takemoto, Y. Kondo und H. Mori, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 897 (1965);^bD. A. Swann und J. H. Turnbull, *Tetrahedron* **24**, 1441 (1968).

²³N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden-Day, S. 183. San Francisco (1966).

²⁴*Ibid.* S. 83.

²⁵P. Grosse, unveröffentlichte Ergebnisse.

²⁶J. R. Trehan, C. Monder und A. K. Bose, *Tetrahedron Letters* 67 (1968).

²⁷G. Engelhardt, Gy. Schneider, J. Weisz-Vincze und A. Vass, *J. prakt. Chem.* **316**, 391 (1974);^bG. Engelhardt, D. Zeigan, B. Schönecker und K. Ponsold, *Z. Chem.* **15**, 60 (1975).