薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (1) 5~9 (1967)

UDC 547.92.03 : 543.422.25

2. 近藤一恵：Linear Dienone 型ステロイド類の核磁気共鳴スペクトル^{*1}Kazue Kondo : Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic
Studies on Linear Dienone-Steroids.^{*1}(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

Nuclear magnetic resonance spectrum of 6-substituted 4,6-dien-3-one steroids was examined. The olefinic protons showed an interesting shift according to the kind of substituent in the 6-position. The chemical shift of C₄-proton was approximately proportional to the magnetic shielding parameter of the substituent in the 6-position. On the other hand, chemical shift of C₇-proton was dependent on the mesomeric effect of the C₆ substituent and shifts to a higher magnetic field by the presence of an electron-donating group. In the presence of ethoxyl, methoxyl, or fluorine group in the 6-position, which effects the shift of C₇-proton to a higher magnetic field, coupling constant (J) was observed between C₇-H and C₈-H. It was concluded from the fact that the size of J of C₇-proton is parallel with the size (+Δδ) of the shift of C₇-proton to the higher magnetic field, that the above phenomenon is due not to the steric hindrance of the substituent in the 6-position but rather to the higher electron density in the sp² at 7-position by the +M effect of the substituent.

(Received January 8, 1966)

置換基の electronegativity により vicinal proton 間の coupling constant に変化をきたすことはよく知られている。¹⁻¹²⁾ 著者は I の部分構造をもつ linear dienone 系 steroid 類の核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略) を検討した結果, olefinic proton が興味ある shift を示し, また置換基の mesomeric effect に対応して coupling constant に変化が見られた。

すでに Brückner 等¹³⁾ は 6 置換 3-keto-Δ^{4,6}-diene steroid 類の NMR を測定し, その olefinic proton signal の帰属について検討している。しかし olefinic proton の各 coupling constant については 6-fluoro 誘導体 (III) の C₇-proton がフッ素と coupling して doublet に観察された以外は C₄-proton および C₇-proton のすべてが singlet に現われていると報告している。

本報に用いた steroid 類は Table I に示す 8 種でそれらの chemical shift と coupling constant を合せ掲げる。

C₄-proton 化合物 (I) は, その 1 例を Fig. 1 に掲げるようにすべて 6.10 p.p.m. 付近に 2H, 5.59 p.p.m. 付近に 1H に相当する各 sharp な singlet が観察される。

その帰属については低磁場側が C₆ および C₇-proton, 高磁場側が C₄-proton と assign された。¹³⁾ C₄-proton

^{*1} 日本薬学会第85年年会 (1965, 10, 28) 発表。

^{*2} Kita-4-bancho, Sendai.

1) W. Brügel, T. Ankel, F. Krückeberg : Z. Elektrochem., **64**, 112 (1960).

2) C. N. Banwell, N. Sheppard : Mol. Phys., **3**, 351 (1960).

3) J. S. Waugh, S. Castellano : J. Chem. Phys., **35**, 1900 (1961).

4) E. Hiroike : J. Phys. Soc. Japan, **17**, 538 (1962).

5) J. Feeney, A. Ledwith, I. I. Sutcliffe : J. Chem. Soc., 2021 (1962).

6) T. Schaefer : Can. J. Chem., **40**, 1 (1962).

7) C. N. Banwell, N. Sheppard : Disc. Far. Soc., **34**, 115 (1962).

8) M. Karplus : J. Am. Chem. Soc., **85**, 2870 (1963).

9) K. L. Williamson : *Ibid.*, **85**, 516 (1963).

10) A. Nickon, M. A. Castle, R. Harada, C. E. Berkoff, R. O. Williams : *Ibid.*, **85**, 2185 (1963).

11) P. Laszlo, P. v. R. Schleyer : *Ibid.*, **85**, 2709 (1963).

12) P. Laszlo, P. v. R. Schleyer : Bull. Soc. Chim. France, **87**, (1964).

13) K. Brückner, B. Hampel, U. Johnson : Chem. Ber., **94**, 1225 (1961).

TABLE I.

	Olefinic proton (p.p.m.)* ³			Methyl proton (p.p.m.)* ³				
	C ₄ -H	C ₆ -H	C ₇ -H	C ₁₈ -H	C ₁₉ -H	C ₁₇ β - acetyl	C ₁₇ α - acetoxy	C ₁₇ α - methyl
17 β -Hydroxy-17 α -methyl- androsta-4,6-dien-3-one (Ia)	5.65	6.09	6.09	0.98	1.13	—	—	1.22
17 β -Hydroxy-androsta- 4,6-dien-3-one (Ib)	5.63	6.07	6.07	0.86	1.10	—	—	—
17 α -Acetoxy-pregna- 4,6-dien-3,20-dione (Ic)	5.66	6.11	6.11	0.74	1.11	2.05	2.09	—
17 α -Acetoxy-6-chloro-pregna- 4,6-diene-3,20-dione (II)	6.29	—	6.29	0.73	1.14	2.04	2.08	—
17 α -Acetoxy-6-fluoro-pregna- 4,6-diene-3,20-dione (III)	6.07	—	5.58} 各 broad 5.84} 5.71	0.74	1.17	2.05	2.10	—
17 α -Acetoxy-6-methyl-pregna- 4,6-diene-3,20-dione (IV)	5.86	—	5.96	0.72	1.10	2.04	2.08	—
17 α -Acetoxy-6-ethoxy-pregna- 4,6-diene-3,20-dione (V)	6.29	—	5.09 (J= 2 c.p.s.)	0.72	1.12	2.03	2.07	—
17 β -Hydroxy-6-methoxy- androsta-4,6-dien-3-one (VI)	6.23	—	5.09 (J= 2 c.p.s.)	0.86	1.13	—	—	—

Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of 17 α -Acetoxypregna-4,6-diene-3,20-dione (Ic) in CDCl₃

を重水素置換したものの NMR は高磁場側の 1H に相当する signal が消失するのでこの assign は確実である。II~VI における C₄-proton の chemical shift は C₆-置換基の種類によって特長的な shift を示している。Abraham 等¹⁴⁾ は 6-置換-4-en-3-one steroid 類 (VIII) において、C₄-proton の chemical shift は C₆-置換基 (R) の van der Waals interaction に依存することを見だし、その chemical shift は式 (1) より算出した。magnetic shielding parameter より推定できると述べている。

$$\delta_w = -3BaI/\gamma^6 \quad (1)$$

α および I はそれぞれ互いに interaction する基の分極率ならびにイオン化エネルギーであり、 B は実験的に決められた定数、 γ は共鳴プロトンとの間の距離を示している。

Table II に I~VII の各 C₄-proton の置換基による $\Delta\delta$ と VIII のそれとを比較して掲げる。ここで 6-alkoxy-4-ene-3-ketone 体 (VIII; R=O Alk.) は測定されていないが、水酸基と alkoxyl 基はほぼ等しい magnetic shielding parameter をもつ¹⁵⁾ と仮定して比較を行なった。Table II から分るように I~VII の各 C₄-proton の chemical shift は各対応した置換基をもつ VIII と parallel な値を示している。この事実は C₄-proton の chemical shift が殆んど C₆-置換基の magnetic shielding によって支配されており、C₅-C₆ bond を通しての inductive effect は小さいことを示すものである。また C₄-proton の split はいずれの場合も観察されなかった。

C₇-proton C₇-proton は 6 位置換基の種類によって興味ある shift と coupling constant の変化を示す。Table III に I~VII における C₇-proton の chemical shift の差 ($\Delta\delta$) と coupling constant を掲げる。

*³ internal standard TMS.

*⁴ Ia~Ic の平均値を示した。

*⁵ 文献 13) による。

*⁶ OH $\approx$ O alk. 文献 15, 16) による。

14) R. J. Abraham, J. S. E. Holker: J. Chem. Soc., 806 (1963).

15) M. Tomoeda, M. Inuzuka, T. Furuta, T. Takahashi: Tetrahedron Letters, 1233 (1964).

16) D. C. Collins, J. J. Hobbs: Tetrahedron Letters, 197 (1963).

TABLE II.

	R	C ₄ -H (p.p.m.)* ³	$\Delta\delta$		R	C ₄ -H (p.p.m.)* ³	$\Delta\delta$
I * ⁴	H	5.65	0	VIIa	H	5.67	0
VII	Br* ⁵	6.52	-0.87	VIIb	Br	6.38	-0.71
II	Cl	6.29	-0.64	VIIc	Cl	6.30	-0.63
III	F	6.07	-0.42	VIIId	F	6.05	-0.38
IV	CH ₃	5.86	-0.21	VIIe	CH ₃	5.77	-0.10
VI	OCH ₃	6.23	-0.58	VIIIf	OH* ⁶	6.19	-0.52
V	OC ₂ H ₅	6.29	-0.64				

TABLE III.

	R	C ₇ -proton (p.p.m.)* ³	$\Delta\delta$
I * ⁴	H	6.09	0
VII	Br* ⁵	6.29	-0.20
II	Cl	6.29	-0.20
III	F	5.58 } 5.71 5.84 } 各 broad	+0.38
IV	CH ₃	5.96	+0.13
VI	OCH ₃	5.09 (J=2 c.p.s.)	+1.00
V	OC ₂ H ₅	5.09 (J=2 c.p.s.)	+1.00

Table III からわかるように塩素および臭素が導入されると C₇-proton は低磁場 shift を起している。これに反し、フッ素、メチル基、メトキシ基およびエトキシ基では高磁場シフトが見られている。とくにアルコキシ基が6位に導入された場合、C₇-proton に顕著な高磁場シフトが見られ、しかも J=2 c.p.s. の doublet として観察される。この J が C₈-proton との coupling によって生じていることは spin decoupling によって証明された。すなわち、Fig. 2 に示されるように 5.09 p.p.m. の C₇-proton を irradiate すると 2.14 p.p.m. に J=4 c.p.s. の明確な triplet が観察される。このことは 2.14 p.p.m.

にセンターをもつ multiplet が C₈-proton に起因することを示すものである。つぎにこの 2.14 p.p.m. を irradiate すると、さきの 5.09 p.p.m. の doublet は singlet になることから C₇-C₈ proton 間の coupling は確実である。

高磁場シフトの程度がメチル基とアルコキシ基のほぼ中間にあるフッ素置換体 (III) においては C₇-proton は明確に split しないが、明らかに J をもった signal として観察される (Fig. 3)。6-メチル置換体 (IV) においては Fig. 4 に示すように C₇-proton は微細構造をもった broad な singlet を示す。これには C₆-メチル基との

Fig. 2. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of 17 β -Hydroxy-6-methoxyandrosta-4,6-dien-3-one (VI) in CDCl₃

Fig. 3. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of 17 α -Acetoxy-6-fluoro-pregna-4,6-diene-3,20-dione (III) in CDCl₃

Fig. 4. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of 17 α -Acetoxy-6-methyl-pregna-4,6-diene-3,20-dione (IV) in CDCl₃

allylic coupling も関与しているので C₇-C₈ proton 間の coupling の有無を見るには allylic coupling を消去する必要がある。そこで spin-decoupling を用いてこれを確認した。すなわち、1.83 p.p.m. に現われている double bond につくメチル基を irradiate すると 5.96 p.p.m. にある broad signal は sharp な singlet になる。そしてその signal の高さは C₄-proton のそれとほぼ等しくなることから C₇-C₈ proton 間の J は非常に小さいものと見なされる。つぎに 5.96 p.p.m. の C₇-proton を irradiate すると 1.83 p.p.m. のメチル基は J=1.8 c.p.s. をもつ homoallylic coupling のみに基因する doublet になる。通常 homoallylic coupling の coupling constant

は 0~1.6 c.p.s. の間にあることが報告されているが、¹⁷⁻²⁰⁾ この場合、これらよりやや大きい J を示している。IV と類似の 6,16 α -dimethyl-pregna-4,6-diene-3,20-dione (K) で同様な coupling が認められているが、allylic および homoallylic coupling constant はいずれも 1 c.p.s. と報告されている。²¹⁾

以上述べたように 6 位にフッ素およびアルコキシ基を導入した場合に C₇-proton と C₈-proton 間の coupling が観察される。この理由としてつぎの 2 つが考えられる。

第 1 に考えられる理由として、C₇-proton と C₈-proton の dihedral angle はほぼ 90° で Karplus 式より J が ≈ 0 c.p.s. であるが、6 位に bulky group を導入すると C₄-proton との steric hindrance のため B 環が歪み dihedral angle が 90° よりずれ、そのため J が観察されるようになるということである。もしこの推論が正しいとするならば、紫外吸収スペクトル (以下 UV と略) において K-band に変化が見られるはずである。Table IV に I~VII の $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ と log ϵ を掲げる。

TABLE IV.

Compds.	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (m μ) (log ϵ)	Compds.	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (m μ) (log ϵ)
I *4	284 (4.447)	V	250 (3.899), 305 (4.160)
II	283 (4.417)	VI	250 (3.861), 304 (4.073)
III	283 (4.380)	VII	286 (4.412)
IV	289.8 (4.501)		

Table IV より見れば、6 位にメトキシ基やエトキシ基のような bulky group を導入した場合には $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 305 m μ の他に $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 250 m μ が新たに生じている。ここに用いた化合物のうちメトキシ基およびエトキシ基は van der

17) R.R. Fraser: Can. J. Chem., **38**, 549 (1960).

18) J.T. Pinhey, S. Sternhell: Tetrahedron Letters, 275 (1963).

19) J.H. Richards, W.F. Beach: J. Org. Chem., **26**, 627 (1961).

20) W.F. Beach, J.H. Richards: *Ibid.*, **26**, 3011 (1961).

21) N.S. Bhacca, D.H. Williams: "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry. Illustrations from the steroid field." p. 111 (1964), Holden-Day.

Waals 半径から考えて確かに C₄-proton と steric hindrance を起すに十分な大きさであり、さきの推論と矛盾しない。

しかし一方、フッ素の導入は C₇-C₈ proton 間の coupling をもたらすが、UV の上に変化がない。steric hindrance がその原因とするならば、当然 van der Waals 半径より考えて C₄-proton と steric hindrance を起すはずのメチル基にも J が観察されてしかるべきであるが、この場合 NMR および UV のいずれにも変化が見られない。以上述べたことから、C₇-C₈ proton 間の coupling の原因は 6 位置換基の van der Waals 半径に原因があると考え難い。

第 2 に考えられる理由として 6 位置換基の electronegativity との相関性がある。Table III からわかるように、常に C₇-proton に高磁場シフトをもたらすような置換基を 6 位に導入した時、C₇-proton に J が見られる。すなわち、6 位に electron donating group が導入された時に限ることが明確である。この事実は C₆ 位置換基により C₇ 位の sp² electron density が増加し、C₇-C₈ 結合が π-bond character を帯びてきたことを意味している。通常、フッ素は σ 系においては最も強力な electron attracting (-I) group であるが、π 系においてはハロゲン中で最も強い electron donating (+M) group であり、²²⁾ C₇-proton の chemical shift もこの事実とよく合致している。

従来、報告された置換基の electronegativity と coupling constant の関係はすべて σ 系について検討がなされ、置換基の electronegativity が増加すると vicinal proton 間の J が減少している。このことは Karplus の理論的考察⁸⁾とも一致している。

本報において取扱った問題は結合を通して置換基の electronegativity が vicinal coupling に及ぼす影響を論じてきた。coupling は proton 間の spin-spin interaction によって支配されるのであるから、σ 系ではさきに述べたように inductive effect の大きい置換基の導入により J が小さくなることがよく理解できる。しかし本報で取り扱った化合物のように π 結合が介入すると置換基の inductive effect ではなく mesomeric effect の大小によって coupling constant が支配されてくる。6 位に +M 効果の大きい置換基が導入されれば、C₇ 位の electron density は高まり C₇-C₈ proton 間の coupling は容易になる。しかもこの系においては C₆-置換基の mesomeric effect の大きさが直ちに C₇-proton に反映し、その chemical shift によりたやすく評価ができ、互いの相関性が一層明確である。

実 験 の 部

NMR は日立 H-60 型 spectrometer を用い 60 Mc で測定した。Spin-decoupler は日立 H-6007 型 Proton Spin-spin Decoupler を用い frequency scanning による decoupling を行なった。sampling は真空充填法により、濃度は 0.3~0.5 mole CDCl₃ 溶液とし、内部基準として TMS を用い、chemical shift は標準チャート法によった。

UV は EPV-2A 型日立分光光電度計を用い、溶媒は 95% EtOH を使用した。

終わりに臨み終始御懇篤なる御指導をいただきました竹本常松教授に対して衷心より感謝の意を表します。また種々有益なる御助言をいただきました本学非水研 池上恒男助教授に深謝いたします。さらに貴重な試料を恵与していただきました帝国臓器製薬株式会社研究部 森 弘、安田喜久男両博士、ドイツ Merck AG の Dr. K. Brückner に感謝いたします。

東北大学医学部薬学科

22) D. T. Clark, J. N. Murrell, J. M. Tedder: J. Chem. Soc., 1250 (1963).